

患者（医療従事者）のための注射薬包装の開発

河崎 陽一, 千堂 年昭*

Development of Injection Containers for Patient and Medical Staff

Yoichi Kawasaki and Toshiaki Sendo*

Department of Pharmacy, Okayama University Hospital; 2-5-1 Shikata-cho, Kita-ku, Okayama 700-8558, Japan.

(Received September 11, 2014)

Recently, there has been a transition from glass to plastic injection containers in Japan. In our previous study, we suggested that plastic containers had less impurity contamination than glass containers. However, the use of some plasticizers has been limited because of their endocrine disrupting effects. Therefore, contamination has been a concern due to chemicals in injection solution packed with plastic containers. Indeed, in our recent study, photoinitiators were detected in an injection solution coming from plastic containers. Photoinitiators mainly exist in ink. We therefore speculated that ink originating from a photoinitiator directly printing on plastic containers had migrated into the injection solutions. In a clinical setting, plastic containers are very tractable because they are lightweight and less breakable. On the other hand, from a safety view point, these containers may be hazardous because of permeation by steam, ambient air or photoinitiators. In the present symposium, we will discuss the risk of photoinitiators leaking into injection solution packed with plastic containers, and countermeasures to avoid this risk.

Key words—plastic injection container; trade-off; permeation; photoinitiator; cytotoxicity; endocrine disrupting effect

1. 注射薬包装のトレードオフ

近年、注射薬の包装素材は、ガラスからプラスチックに変遷している。その背景は、素材の特性に由来する。ガラスの欠点は、落下による破損、アンプル製剤の開封時の怪我及びガラス片の混入などが挙げられる。一方、プラスチックの利点は、軽量、省スペース、破損し難い、梱包資材の低減及び廃棄の簡便性などが挙げられる (Fig. 1)。このような理由から、医療現場での利便性向上が1つの要因と考えられる。われわれは、以前よりアンプル開封時に混入する不溶性微粒子を低減する方法を研究してきた。その中で、プラスチックアンプルは、ガラスアンプルと比較して開封時に混入する不溶性微粒子数が有意に低減することを明らかにした (Fig. 2)。¹⁾ すなわち、不溶性微粒子によるフィルターの目詰まりの回避並びに毛細血管閉塞の危険性低減の

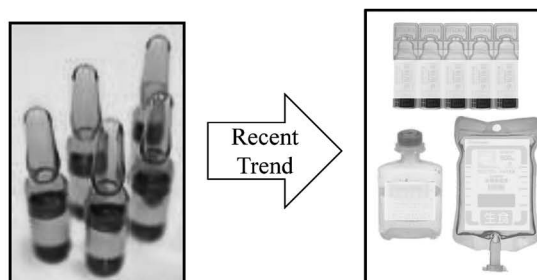
観点から、プラスチック製医薬品容器は、ガラス製医薬品容器と比較して優れていると考えられる。しかし、輸液セット・延長チューブ・血液バッグなどに用いるプラスチックの柔軟性、透明性を高める目的で添加されている可塑剤の一部は、内分泌攪乱作用を有することが報告され使用が制限されている。²⁻⁴⁾ また、プラスチック製輸液バックに直接油性マジックで必要事項を記載すると有機溶媒であるキシレンがプラスチックを透過し、容器内部に移行することが報告されている。⁵⁾ さらに、われわれはプラスチック製医薬品容器に充填された注射薬中からインク由来と考えられる重合開始剤を検出した。^{6,7)} このように、注射薬包装がガラスからプラスチックへと変遷したことで、医療従事者の安全性及び利便性は向上したが、プラスチックの特徴の1つである外気及び水蒸気の透過性並びに化学物質の溶出の問題が新たに浮上してきた。

ここでは、われわれがプラスチック製医薬品容器に充填された注射薬から検出した重合開始剤の危険性について最新の研究成果を交え、今後のプラスチック製医薬品容器のトレードオフ克服のために必

岡山大学病院薬剤部 (〒700-8558 岡山市北区鹿田町 2 丁目 5-1)

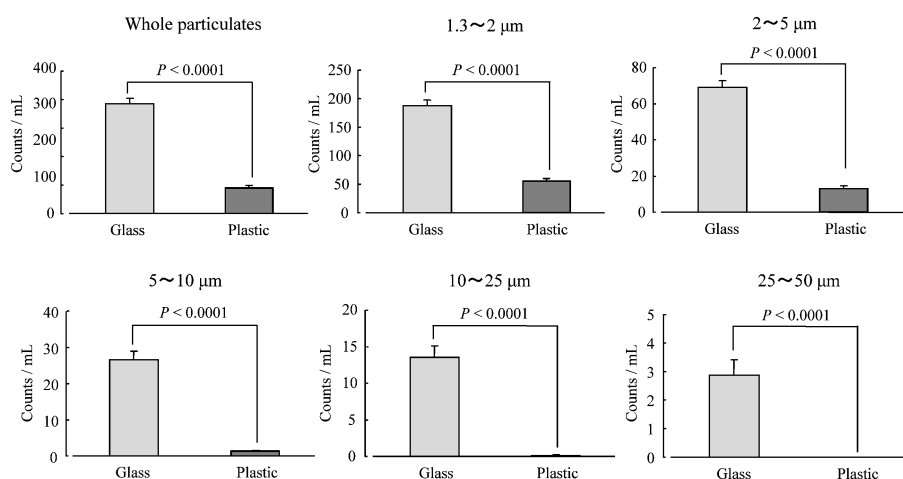
*e-mail: sendou@md.okayama-u.ac.jp

本総説は、日本薬学会第 134 年会シンポジウム S01 で発表した内容を中心に記述したものである。



| Feature | Glass | Plastic |
|-------------------------|-------|---------|
| Seal | +++ | + |
| Space-saving | ± | +++ |
| Temperature-range | +++ | ± |
| Fragile | +++ | + |
| Risk of injury | +++ | - |
| Adsorption | - | +++ |
| Contamination | | |
| • Insoluble particulate | +++ | - |
| • Chemicals | - | + ? |

Fig. 1. Merit or Demerit on Glass and Plastic Container

Fig. 2. Number of Contaminants after Opening an Ampoule
Mean \pm S.D., $n=15$.

要な新規技術について提言したい。

2. ポリエチレン製注射薬容器に充填された注射薬中に混入する重合開始剤

プラスチック製医療材料から化学物質が溶出する報告に基づき、われわれはプラスチック製医薬品容器、特にポリエチレン製医薬品容器に充填された注射薬中に混入する化学物質の定性・定量を試みた。その結果、インクに含有する重合開始剤の混入を認めた。また、ポリエチレン製医薬品容器に充填された注射薬すべてに重合開始剤が混入しているわけで

はないことも明らかとなった (Fig. 3)。重合開始剤の定量の結果、3種類の注射薬中にそれぞれ 1-hydroxycyclohexyl phenyl ketone (1-HCHPK) が $31 \pm 5.0 \mu\text{M}$, methyl-2-benzoylbenzoate (MBB) が $80 \pm 3.7 \mu\text{M}$ あるいは 2-methyl-4'-(methylthio)-2-morpholinopropiophenone (MTMP) が $20 \pm 3.7 \mu\text{M}$ 混入していた (Fig. 4)。なお、重合開始剤の混入要因及び重合開始剤の混入量に対する保存時間依存性、印字面積依存性及び注射液の分配係数依存性については現在検討中で、詳細な研究に基づいた結論

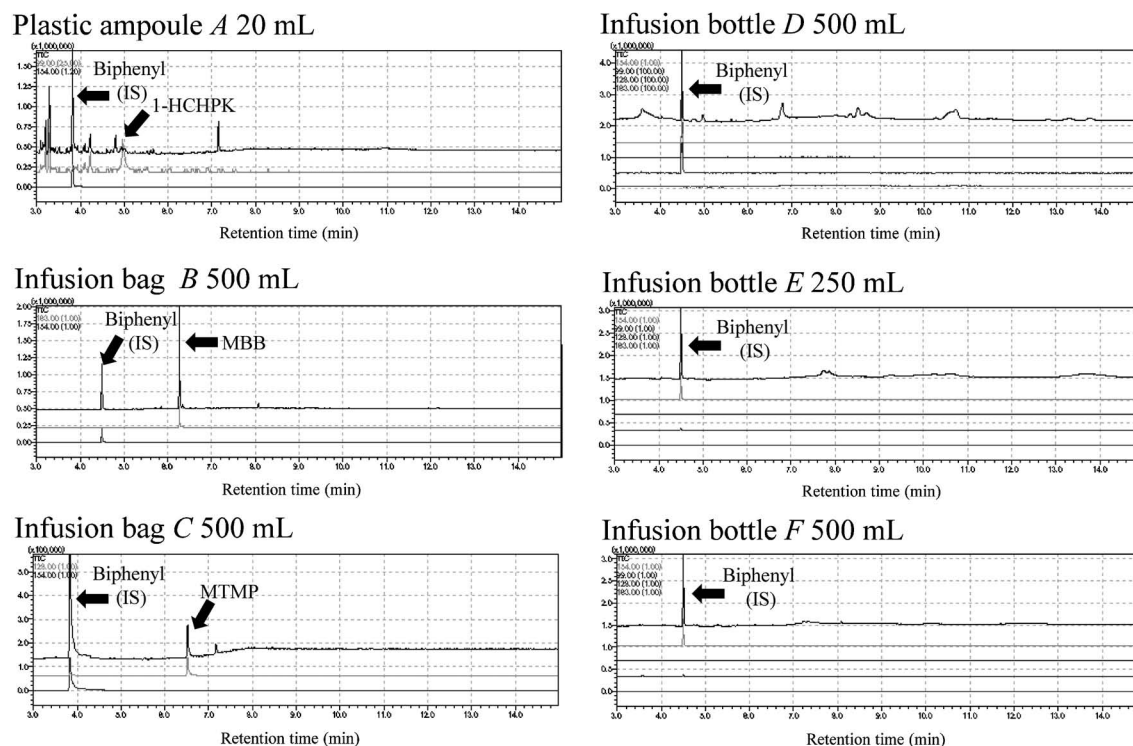
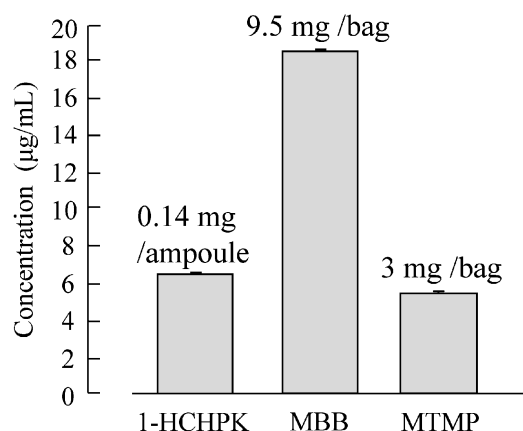


Fig. 3. Difference in Contamination of Photoinitiator

Fig. 4. Quantitative of Photoinitiator in Injection Solution Packing with Plastic Containers
Mean \pm S.D., $n=6$.

が待たれる。

重合開始剤は、インク、⁸⁾ 歯科用材料⁹⁾ 及び血管接着¹⁰⁾ など様々な分野で利用されている。したがって、日常的に重合開始剤に接触していると考えられる。身近なところでは、一般的に使用されている重合開始剤の1つである benzophenone は包装容器から食品側へ移動することが確認されている。¹¹⁻¹³⁾ また、高脂質食品は包装容器の接触面から重合開始剤を容易に取り込むことが報告されてい

る。¹⁴⁻¹⁷⁾ さらに、インクに含有する重合開始剤 2-isopropylthioxanthone (2-ITX) が、容器を透過してミルク¹⁸⁻²⁰⁾ や飲料²¹⁾ に含まれていることが報告されている。同様に、欧州食品安全機関 (European Food Safety Authority; EFSA) は、インクに含有する 2-ITX がミルク中に 106–1727 nM、ジュース中に 19.6–978 nM 存在することを公表している。²²⁾ この事実に対して EFSA は、2-ITX の確証的な毒性データは存在しないが、食品に含まれることは望ましくないとしている。このように、重合開始剤の生体に対する危険性について認識はあるものの、毒性の度合いは明確になっていない。また、現在までに重合開始剤は、いくつかの毒性評価が行われている。しかし、個々の重合開始剤における詳細な毒性評価は見当たらないのが現状である。本研究で検出された重合開始剤は、注射薬とともに直接体内に混入するため非常に危険であると考えられる。そのため、検出した重合開始剤の生体への有害作用を明らかにするために基礎研究を行った。

3. 重合開始剤の毒性評価

現在までの重合開始剤に関する細胞毒性の報告は、*in vitro* による細胞傷害性^{23,24)} 及び内分泌攪乱作用¹⁸⁾ 並びに *in vivo* による皮膚障害²⁵⁻²⁷⁾ 及び発がん

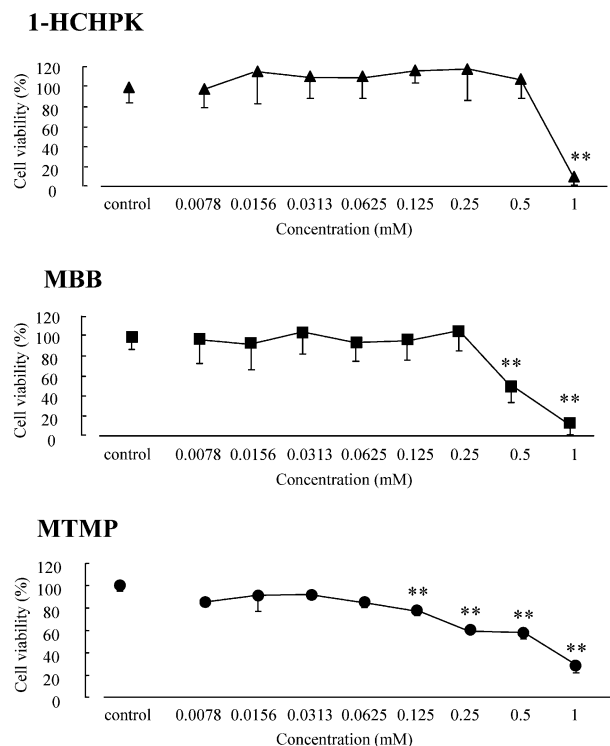


Fig. 5. Effect of Photoinitiators on Cell Viability in Human Mononuclear Cells

Mean \pm S.D., $n=6$, ** $p<0.01$ vs. control group.

性²⁸⁾が報告されている。

3-1. 細胞毒性 重合開始剤による細胞傷害性の評価は、歯科用材料の分野において樹立細胞株を用いて行われている。Eick ら²³⁾は、重合開始剤を始めとする歯科用充填剤に使用されている化学物質

の細胞傷害性について評価している。その中で最も強い細胞毒性を示したのは重合開始剤 SarCat™ CD1012 で、50%阻害濃度 (IC_{50}) が $14 \mu M$ であった。このほかにも、モノマーである Araldite™ GY281 ($IC_{50}=17 \mu M$)、BisGMA ($IC_{50}=36 \mu M$) 及び Epon™ 825 ($IC_{50}=50 \mu M$) も強い細胞毒性を示している。一方、注射薬中から検出した3種類の重合開始剤のヒト末梢血単核球に対する細胞毒性は、1-HCHPK の IC_{50} が $885 \mu M$ 、MBB の IC_{50} が $885.2 \mu M$ 及び MTMP の IC_{50} が $533.82 \mu M$ であった (Fig. 5)。他の重合開始剤に関する細胞傷害性試験の報告において、Irgacure 2959 は、濃度依存的 ($0.45\text{--}7.13 \text{ mM}$) に細胞傷害を誘発すること、また、2,2-dimethoxy-2-phenylacetophenone (Irgacure 651) は、 1.17 mM の濃度でヒト胎児骨芽細胞をすべて死滅させる²⁴⁾ことが示されている。以上の報告より、重合開始剤による細胞傷害の強度は、対象とする細胞並びに化合物間で大きな違いがあることが示唆される。また、重合開始剤による細胞傷害の機序の1つとして、カスパーゼ経路を介したアポトーシスが報告されている。²⁹⁾ われわれは以前の研究において、MTMP は、カスパーゼ-3/7 を介してアポトーシスを誘導していることを見い出している。³⁰⁾ すなわち、重合開始剤による細胞死は、少なくともカスパーゼを介したアポトーシスであることが示唆されている。

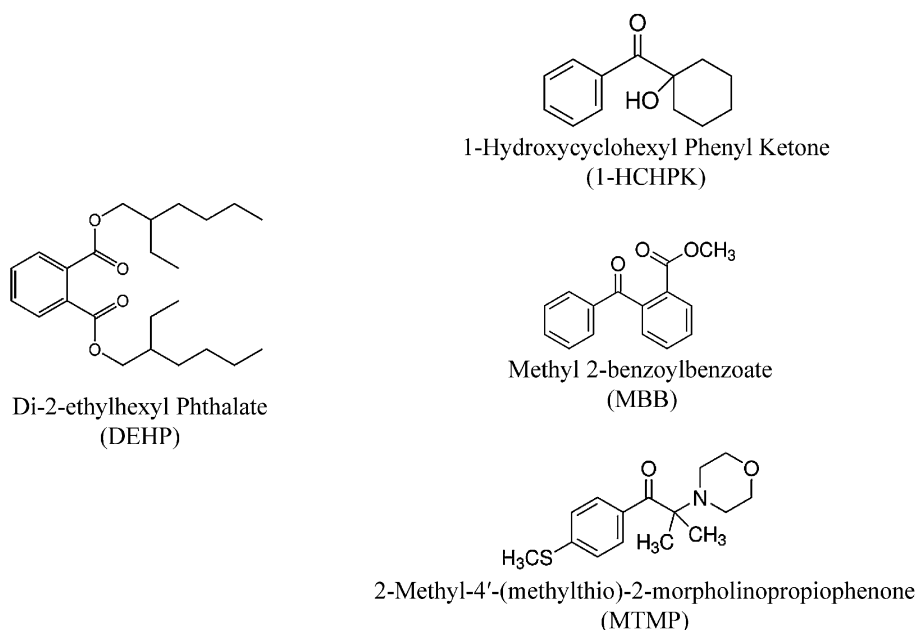


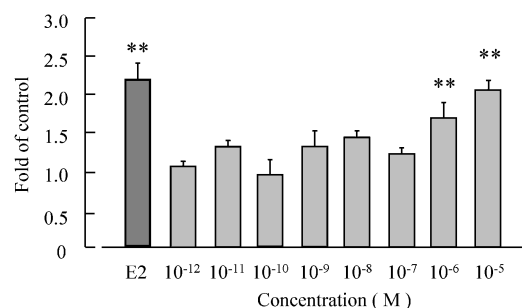
Fig. 6. The Chemical Structure of Plasticizer and Photoinitiators

3-2. 内分泌攪乱作用 重合開始剤による内分泌攪乱作用は、2002年に初めて報告されてから現在まで3報しか見当たらない。³¹⁻³³⁾ 上述のように、インク原料に使用されている2-ITXは、容器外側から内側に透過し、食品に混入していることが報告されている。¹⁸⁾ 2-ITXは、内分泌攪乱作用を有することが報告されている^{32,33)}ことから、食品中に混入することで有害作用を惹起することが予想される。また、われわれは重合開始剤が注射薬中に混入していることを報告している。^{6,7)} 注射薬に混入した重合開始剤は、食品中の重合開始剤と異なり直接血中に入り、全身に分布するため毒性発現の危険性が高まることが予想される。事実、注射薬中に混入した重合開始剤 MBB の構造式は、内分泌攪乱作用を有することが疑われているフタル酸ジ-2-エチルヘキシル (di-2-ethylhexyl phthalate; DEHP) の基本骨格と酷似している (Fig. 6)。以上のことから、注射薬に混入した重合開始剤の内分泌攪乱作用の有無について検討を行った。その結果、1-HCHPK 及び MTMP は、エストロゲン様活性を示すことが示唆された。一方、MBB はエストロゲン様活性を示さなかった (Fig. 7)。D,L-camphorquinone 及び 2-ITX による内分泌攪乱作用は、アンドロゲン受容体及びエストロゲン受容体に対する拮抗作用によるものと考えられている。³¹⁻³³⁾ すなわち、1-HCHPK 及び MTMP は、D,L-camphorquinone 及び 2-ITX と異なる機序で内分泌攪乱作用を誘発することが推察される。

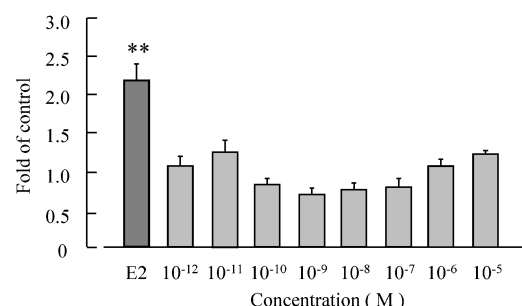
実際に重合開始剤が混入した注射薬を投与した場合、仮に体重 60 kg の成人であると、血中濃度は約 2.5×10^{-6} – 10^{-5} M 存在すると推定される。通常、生体内において、ペプチドホルモンは 10^{-12} – 10^{-10} M、ステロイドホルモンは 10^{-9} – 10^{-6} M 血中に存在し、恒常性を維持している。すなわち、注射薬中に混入している重合開始剤は、体内に混入することでエストロゲン様活性を惹起することが危惧される。

3-3. 変異原性 重合開始剤である benzophenone は、動物実験において発がん性を有することが報告されている。²⁸⁾ 一方、変異原性試験において、benzophenone 及び SarCat™ CD1012 は、変異原性を有さないことが報告されている。^{23,34)} また、2-hydroxy 4-methoxy-benzophenone は、遺伝毒性を有さないことが報告されている。³⁵⁾ すなわち、重合

1-HCHPK



MBB



MTMP

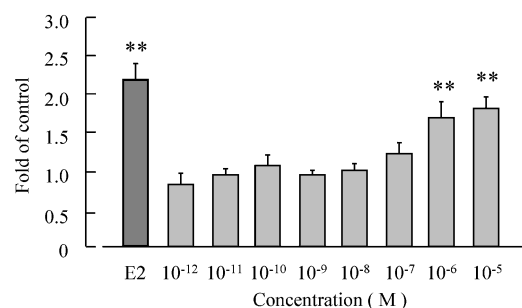


Fig. 7. Effect of Photoinitiators on Endocrine-disrupting Action in Human Breast Cancer Cell Line MCF-7

Mean \pm S.D., $n=6$, ** $p<0.01$ vs. control group, E2: 17 β -estradiol.

開始剤個々で毒性発現に違いがあることが推察される。われわれが注射薬中から検出した重合開始剤の変異原性試験を行った結果、いずれの重合開始剤も変異原性を有さないことが明らかとなった (Fig. 8)。一方で、注射薬による治療を受ける患者のなかには喫煙する者も存在する。タバコ煙中には、変異原性を有さない化合物と接触することで変異原性を有する化合物に変化させる norpharman が含まれている。³⁶⁾ 今後は、患者嗜好を想定した条件下における重合開始剤の変異原性の有無について検討し、重合開始剤の変異原性に対する嗜好品の影響を明らかにする予定である。

3-4. 蓄積性 可塑剤のような脂溶性の高い化

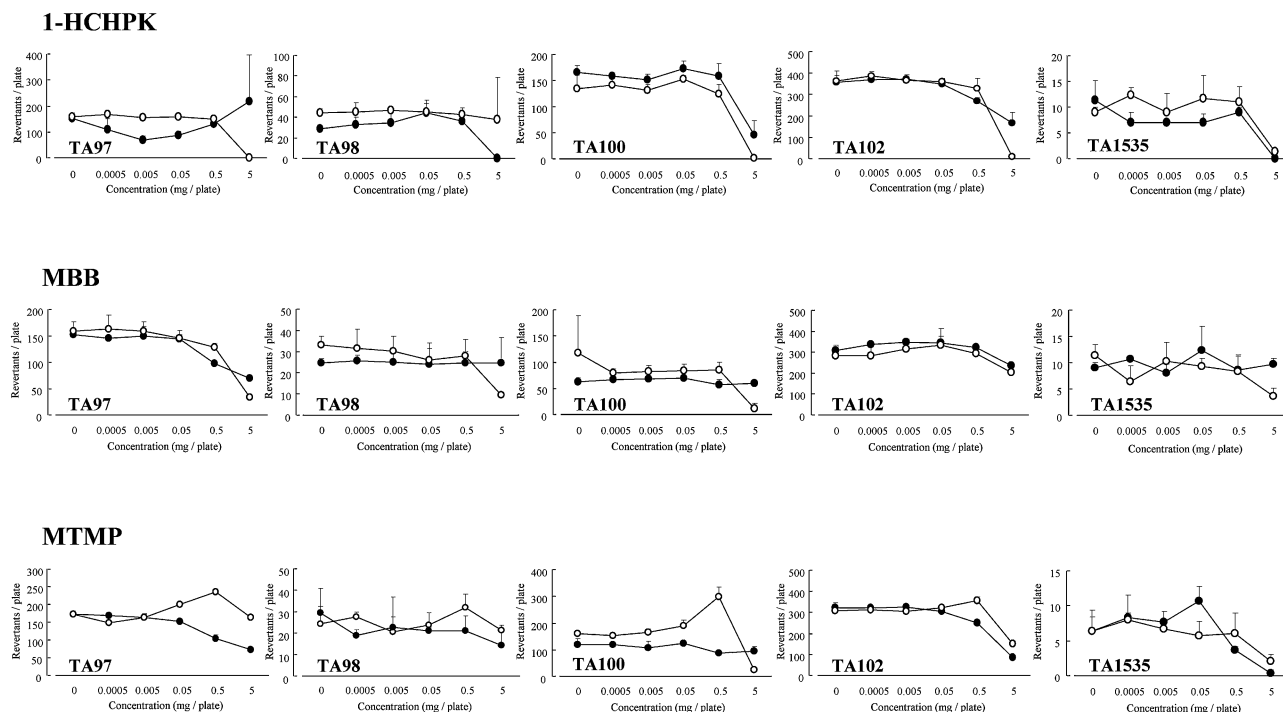


Fig. 8. Evaluation of Carcinogenicity on Photoinitiators
Mean \pm S.D., $n=3$, \bullet : S9 mix (-), \circ : S9 mix (+).

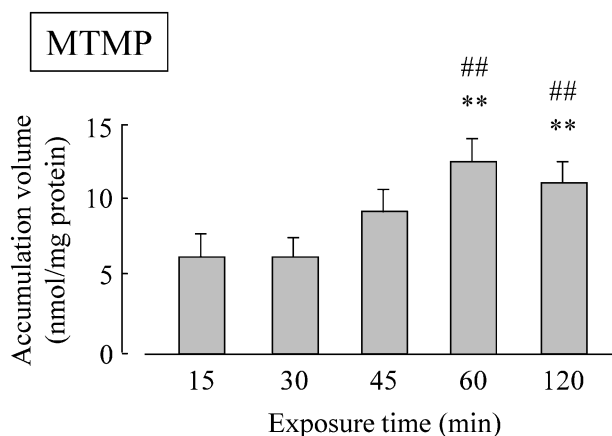


Fig. 9. Accumulation of Photoinitiator in HMC-1 Cell Line
Mean \pm S.D., $n=6$, $**p<0.01$ vs. 15 min, $**p<0.01$ vs. 30 min.

学物質は、ミセルを形成し細胞に蓄積する。蓄積した可塑剤は、急性の細胞毒性を誘発する危険性が報告されている。³⁷⁾ 一方、脂溶性の高い重合開始剤の細胞への蓄積に関する報告は、2-ITX が脂質二重膜に局在³⁸⁾する事実のみで、その他は不明である。われわれの研究結果において、注射薬中から検出した MTMP が時間依存的にヒト由来肥満細胞株 HMC-1 に蓄積することを明らかにしている (Fig. 9)。すなわち、1 回の注射薬中に含有する MTMP

が約 3 mg/500 mL 袋 (Fig. 4) であったとしても、注射薬による治療を継続することで体内の累積量が増加する。これは前述した細胞傷害性を誘発する濃度域に到達する可能性を示唆するものである。今後は、体内に取り込まれた重合開始剤の局在性並びに代謝経路を明らかにし、生体に対する重合開始剤の網羅的な毒性評価を行う予定である。

4. 注射薬包装のトレードオフ克服のために望むこと

注射薬包装がプラスチック製に変遷したことは、医療現場において非常に多くの利点を生み出したと考える。すなわち、医療現場においてプラスチック製の注射薬包装は必須である。しかし、プラスチックは、前述のように外気及び水蒸気の透過性並びに化学物質の溶出等の問題点が挙げられる。これらの問題を解決するためには、重合開始剤の網羅的な毒性評価に基づくインク生成原料の再選定やプラスチックの物質透過性の機序解明に基づく新規プラスチックの開発が必要となる。上述の研究を進めるためには、医学・薬学的見地からのアプローチだけでは限界があることは容易に想像できる。つまり、医学・薬学分野以外のプラスチック関連研究分野からのアプローチを加えることにより、それぞれの専門的視

点に基づいたエビデンスを創出し、多角的研究成果を融合することで、よりよいプラスチック包装をつくりあげることができると確信している。すなわち、注射薬包装におけるトレードオフを克服するためには、医工連携は喫緊の課題と考える。

また、日本において医薬品に使用されるプラスチック本体の品質評価は、第十六改正日本薬局方に規定されている「プラスチック製医薬品容器試験法」を用いている。注射薬包装を含めプラスチックを加工するために、紫外線吸収剤、酸化防止剤のような安定剤及び可塑剤など様々な親油性化学物質が使用されている。しかし、本試験法の細胞毒性試験の手順では、親油性化学物質に対する試験が実施されていないことになる。また、本試験法はプラスチック製包装を用いて製品化された医薬品は対象となっていない。現在までにわれわれが検出した注射薬中に混入する重合開始剤は、プラスチック外側に直接印字したインクに由来する可能性が非常に高い。すなわち、プラスチック製包装の細胞毒性試験は、医薬品を充填する前のプラスチック包装本体のみではなく、市販されている製品も対象に含めることが望ましいと考える。

最後に、臨床現場における注射薬のプラスチック包装は、ガラス包装のときと比較して、はるかに利便性が向上したことは疑う余地はない。今後、プラスチック製注射薬包装が、医工連携によりプラスチック特有の問題点を克服し、安全かつ安心な注射薬包装として進化し続けることを期待する。

謝辞 本研究は、一方ならぬ御配慮並びにご督励を頂きました、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科法医学分野 吉留 敬 助教の協力を得て遂行することができました。また、本研究を推進するにあたりご指導頂きました、岡山大学病院 北村佳久 准教授並びに研究協力を頂いた八木健太君、久原典子さん、坪井千明さん、森実美和さん並びに高井真理子さんを始めとする岡山大学薬学部臨床薬剤学分野の諸氏並びに岡山大学病院薬剤部の諸先生方に深く感謝致します。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) Kawasaki Y., Matsunaga H., Sendo T., *J. Pharm. Health Care Sci.*, **35**, 286–290 (2009).
- 2) Latini G., Verrotti A., De Felice C., *Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord.*, **4**, 37–40 (2004).
- 3) Ito Y., Yamanoshita O., Asaeda N., Tagawa Y., Lee C. H., Aoyama T., Ishihara G., Furuhashi K., Kamijima M., Gonzalez F. J., Nakajima T., *J. Occup. Health*, **49**, 172–182 (2007).
- 4) Hwang D. Y., Cho J. S., Oh J. H., Shim S. B., Jee S. W., Lee S. H., Seo S. J., Kang H. G., Sheen Y. Y., Lee S. H., Kim Y. K., *Int. J. Toxicol.*, **24**, 157–164 (2005).
- 5) Koinuma M., Senoo M., Takase T., Nishizawa M., Hirano M., Arakawa H., Maeda S., *J. Pharm. Health Care Sci.*, **29**, 203–209 (2003).
- 6) Kawasaki Y., Yamaji K., Matsunaga H., Sendo T., *Biol. Pharm. Bull.*, **35**, 256–259 (2012).
- 7) Yamaji K., Kawasaki Y., Yoshitome K., Matsunaga H., Sendo T., *Biol. Pharm. Bull.*, **35**, 1821–1825 (2012).
- 8) Bohonowych J. E. S., Zhao B., Timme-Laragy A., Jung D., Di Giulio R. T., Denison M. S., *Toxicol. Sci.*, **102**, 278–290 (2008).
- 9) Kostoryz E. L., Tong P. Y., Chappelow C. C., Eick J. D., Glaros A. G., Yourtee D. M., *Dent. Mater.*, **15**, 363–373 (1999).
- 10) Dumanian G. A., Dascombe W., Hong C., Labadie K., Garrett K., Sawhney A. S., Pathak C. P., Hubbell J. A., Johnson P. C., *Plast. Reconstr. Surg.*, **95**, 901–907 (1995).
- 11) Pastorelli S., Sanches-Silva A., Cruz J. M., Simoneau C., Paseiro-Losada P., *Eur. Food Res. Technol.*, **227**, 1585–1590 (2007).
- 12) Papilloud S., Baudraz D., *Prog. Org. Coat.*, **45**, 231–237 (2002).
- 13) Papilloud S., Baudraz D., *Food Addit. Contam.*, **19**, 168–175 (2002).
- 14) Shen D. X., Lian H. Z., Ding T., Xu J. Z., Shen C. Y., *Anal. Bioanal. Chem.*, **395**, 2359–2370 (2009).
- 15) Sanches-Silva A., Cruz J. M., Sendón-García R., Franz R., Paseiro-Losada P., *Meat Sci.*, **77**, 238–245 (2007).

- 16) Sanches-Silva A., Cruz J. M., Sendón-García R., Franz R., Paseiro-Losada P., *Food Res. Int.*, **40**, 679–686 (2007).
- 17) Sanches-Silva A., Andre C., Castanheira I., Cruz J. M., Pastorelli S., Simoneau C., Paseiro-Losada P., *J. Agric. Food Chem.*, **57**, 9516–9523 (2009).
- 18) Rothenbacher T., Baumann M., Fugel D., *Food Addit. Contam.*, **24**, 438–444 (2007).
- 19) Morlock G., Schwack W., *Anal. Bioanal. Chem.*, **385**, 586–595 (2006).
- 20) Sun C., Chan S. H., Lu D., Lee H. M. W., Bloodworth B. C., *J. Chromatogr. A*, **1143**, 162–167 (2007).
- 21) Sagratini G., Mañes J., Giardina D., Pico Y., *J. Agric. Food Chem.*, **54**, 7947–7952 (2006).
- 22) Anton R., Barlow S., Boskou D., Castle L., Crebelli R., Dekant W., Engel K. H., Forsythe S., Grunow W., Heinonen M., Larsen J. C., Leclercq C., Mennes W., Milana M. R., Pratt I., Rietjens I., Svensson K., Tobback P., Toldrá F., *EFSA J.*, **293**, 1–15 (2005).
- 23) Eick J. D., Kostoryz E. L., Rozzi S. M., Jacobs D. W., Oxman J. D., Chappelow C. C., Glaros A. G., Yourtee D. M., *Dent. Mater.*, **18**, 413–421 (2002).
- 24) Williams C. G., Malik A. N., Kim T. K., Manson P. N., Elisseeff J. H., *Biomaterials*, **26**, 1211–1218 (2005).
- 25) Alanko K., Jolanki R., Estlander T., Kanerva L., *Contact Dermatitis*, **44**, 188 (2001).
- 26) Cook N., Freeman S., *Australas. J. Dermatol.*, **42**, 257–259 (2001).
- 27) Nedorost S. T., *J. Am. Acad. Dermatol.*, **49**, S259–S261 (2003).
- 28) Rhodes M. C., Bucher J. R., Peckham J. C., Kissling G. E., Hejtmancik M. R., Chhabra R. S., *Food Chem. Toxicol.*, **45**, 843–851 (2007).
- 29) Volk J., Leyhausen G., Wessels M., Geurtsen W., *Dent. Mater.*, **30**, 215–226 (2014).
- 30) Kawasaki Y., Yagi K., Tsuboi C., Morizane M., Kitamura Y., Sendo T., *Biol. Pharm. Bull.*, **36**, 1640–1645 (2013).
- 31) Shimamura M., Kodaira K., Kenichi H., Ishimoto Y., Tamura H., Iguchi T., *Toxicology*, **174**, 97–107 (2002).
- 32) Peijnenburg A., Riethof-Poortman J., Baykus H., Portier L., Bovee T., Hoogenboom R., *Toxicol. in Vitro*, **24**, 1619–1628 (2010).
- 33) Reitsma M., Bovee T. F., Peijnenburg A. A., Hendriksen P. J., Hoogenboom R. L., Rijk J. C., *Toxicol. Sci.*, **132**, 64–74 (2013).
- 34) Chhabra R. S., *Toxic. Rep. Ser.*, **61**, 1–53, A1–13 (2000).
- 35) Robinson S. H., Odio M. R., Thompson E. D., Aardema M. J., Kraus A. L., *Environ. Mol. Mutagen.*, **23**, 312–317 (1994).
- 36) Nagao M., Yahagi T., Sugimura T., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **83**, 373–378 (1978).
- 37) Nalli S., Cooper D. G., Nicell J. A., *Sci. Total Environ.*, **366**, 286–294 (2006).
- 38) Momo F., Fabris S., Stevanato R., *Biophys. Chem.*, **127**, 36–40 (2007).