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

横山晴子,^a 青山隆夫,^{*a} 松山智洋,^b 山村喜一,^a 中島克佳,^a
中村幸一,^a 佐藤 均,^a 小瀧 一,^c 千葉 滋,^b
平井久丸,^b 矢崎義雄,^b 伊賀立二^a
東京大学医学部附属病院薬剤部,^a 同無菌治療部,^b
東京大学医科学研究所附属病院薬剤部^c

The Cause of Polyurethane Catheter Cracking during Constant
Infusion of Etoposide (VP-16) Injection

Haruko YOKOYAMA,^a Takao AOYAMA,^{*a} Tomohiro MATSUYAMA,^b
Yoshikazu YAMAMURA,^a Katsuyoshi NAKAJIMA,^a Kouichi NAKAMURA,^a
Hitoshi SATO,^a Hajime KOTAKI,^c Shigeru CHIBA,^b Hisamaru HIRAI,^b
Yoshio YAZAKI,^b and Tatsuji IGA^a
*Department of Pharmacy,^a Department of Cell Therapy and Transplantation Medicine,^b
University of Tokyo Hospital, Faculty of Medicine, University of Tokyo, 7-3-1 Hongo,
Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan and Department of Pharmacy, The Research
Hospital, The Institute of Medical Science, University of Tokyo,^c 4-6-1
Shirokanedai, Minato-ku, Tokyo 108-0071, Japan*

(Received March 26, 1998)

We studied the cause of cracking of a clinically used polyurethane (PU) catheter during the constant infusion of etoposide (VP-16) injection (Lastet[®]), administered without dilution to patients as a part of combination high-dose chemotherapy. After VP-16 injection was infused into the PU catheter at a constant infusion rate (30 ml/h) for 24 h, a decrease in the elasticity (36% of untreated) and on increase in the length of the catheter (3.7%) were observed. These changes were significantly higher than those treated with the control saline. The similar changes of the PU catheter were observed after treatment with a basal solution containing polyethylene glycol 400 (PEG 400), polysorbate 80 and ethanol, which is the vehicle of the VP-16 injection, and with ethanol alone. Moreover, obvious degeneration of the internal wall (occurrence of spots like melting) and cutting face (micro-cracking) of the catheter was observed with an electron microscope after treatment with the vehicle. On the other hand, the elasticity or extension of the PU catheter were not changed after treatment with saline or PEG 400. From these findings, it was suggested that the degeneration and subsequent cracking of the PU catheter during the infusion of VP-16 injection was caused by ethanol contained in its injection solution. No cracking or morphological changes of polyvinyl chloride (PVC) and silicone catheters were found after treatment with the vehicle solution. However, since

it has been reported in previous reports that di(2-ethylhexyl)phthalate was leached from PVC bags, the high dose chemotherapy with the dilution-free VP-16 injection should be achieved safely and effectively using a silicon catheter, rather than the PU catheter.

Key words—etoposide (VP-16) injection; catheter cracking; polyurethane; polyethylene glycol 400; ethanol

緒 言

抗腫瘍薬であるエトポシド (VP-16) の注射液は、VP-16 が水に難溶であるため、注射液の基剤としてポリエチレングリコール 400 が使用され、溶解補助剤として界面活性剤のポリソルベート 80 と無水エタノールを高濃度に含む液体である。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、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。²⁾ しかし近年、各施設で実施されている難治性の白血病患者における骨髓移植前処置としての超大量化学療法 (300—2400 mg/m²) に際しては、医薬品添付文書中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。³⁻⁷⁾ 東京大学病院無菌治療部では、組織適合性に優れたポリウレタン製ダブルルーメンカテーテル⁸⁾ 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る (Fig. 1)。ところが、VP-16 注射液の持続注入中にカテーテルの亀裂による薬液の漏出を 2 症例において経験した。⁹⁾ 漏出した抗腫瘍薬は、組織を障害し、患者に多大な苦痛を与えるため、治療に大きな支障をきたす。¹⁰⁻¹³⁾ これらの症例以降、著者らは VP-16 注射液の原液を投与する際には、シリコン製カテーテルを用いている。本注射液による医療器具に対する影響については、ファイナルフィルターや三方活栓の溶解などが報告されている。^{14, 15)} しかし、カテーテル変性に対する影響については詳細な検討はなされていない。

そこで本研究では、ポリウレタン製カテーテルに VP-16 注射液及び注射液の溶媒と各成分をポンプで送液した後のカテーテルの変化を、種々の方法により測定し、VP-16 注射液によるカテーテル亀裂要因について検討した。さらに、カテーテルの種類 (材質) の面から、VP-16 注射液の有効で安全な投与方法について検討した。

実 験 の 部

1. 試料 VP-16 を含有する注射液は、ラステット® 注 (日本化薬株式会社, Lot No. Y40350) を使用した。本剤は 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, ポリエチレングリコール 400 (PEG 400) を 3000 mg 含み、無水エタノール (EtOH) 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 PEG 400 は、日本油脂株式会社製 (Lot. 509926), エタノールは甘糟化学産業株

Fig. 1. Illustration of Cracking of a Polyurethane Double-lumen Catheter during Infusion of VP-16 Injection without Dilution

式会社製 (Lot. 50611X) 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-E; Lot No. R-118-7A (亀裂が生じたものと同型)] と他銘柄 (日本シャーウッド社 argyle1912-8WG; Lot No. 796121) の2種類、ポリ塩化ビニル (PVC) 製のカテーテル1種類 (日本シャーウッド社 argyle1216-12-WP; Lot No. 7X6800), 及びシリコン製を1種類 (メディコン社ヒックマン 60031; Lot No. 43DGP005) を用いて試験した。

2. 送液実験 カテーテルへの薬液の定速送液は、高速液体クロマトグラフ (HPLC) 送液ポンプ (日立 L-6000) を用いて実施した。ポンプの送液ラインにあらかじめ長さを測定したカテーテル (約 20 cm) を装着し、室温において一定の速度でカテーテルの distal port のラインから薬液を流した。また、カテーテルのアウトレットには一定の深さの液溜めを作成することにより、カテーテルに中心静脈圧と同等の約 5 mmHg の圧を負荷した。流速は 30 ml/h とし、送液時間は 1, 6 及び 24 時間とした。送液終了後に、生理食塩液 30 ml で2回カテーテルの内腔を洗浄した。試験に用いた薬液は、ラステット®注の原液、ラステット®注から VP-16 を除いた組成の液 (以下基液と略)、PEG 400, エタノール及び基液を生理食塩液で 20 倍と 50 倍に希釈した液とした。対照実験としては生理食塩液を送液した。

3. VP-16 注射液送液時のカテーテルの外観変化及び物性測定 各薬液で処理した各種カテーテルは、外面の肉眼観察と長さの測定を行った後、レオメータ (不動工業株式会社, NRM-2010J-CW) を用いて、カテーテルの反発力を測定する弾性試験を実施した。レオメータのアダプター部分はカテーテルを押せるように改良を行った。弾性試験に用いた試料は、カテーテルを5分割し、予備試験で安定した値を示した中央部分 (約 4 cm) を用いた。カテーテル試料をレオメータ下部の台に distal port 側を上向きに固定し、台を一定速度 (2 cm/min) で上昇させて、カテーテルがアダプターで押された時の反発力の変化を連続的にモニターした。カテーテルはある限界値 (最大値) で折れて反発力が急激に低下するので、この限界値をカテーテルの強度として、未処理カテーテルの値に対する割合 (%) で表した。

また、基液を 24 時間送液した PU 製ダブルルーメンカテーテル (アロー社) については、弾性試験に加えて、引っ張り試験及びカテーテル内壁面と切断面の電子顕微鏡観察を行った。引っ張り試験は、弾性試験と同じレオメータを用いて実施した。カテーテル試料の両端を引っ張り、最終的に断裂した時点の引っ張り力を、未処理カテーテルの値に対する割合 (%) で表した。電子顕微鏡観察は、切断したカテーテルをイオンコーター 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) を用いて実施した。

結 果

1. PU 製カテーテルへ VP-16 注射液原液送液時の PU 製カテーテルの変化 臨床で実際に VP-16 注射液を注入して亀裂が生じたカテーテルと同型の PU 製ダブルルーメンカテーテル (アロー社) の distal port に、コントロールの生理食塩液を 24 時間送液した場合、外観、カテーテルの長さ及び弾性強度とも、未処理カテーテルに比べて大きな変化は認められなかった。一方、VP-16 注射液では、亀裂などのカテーテルの外観変化は観察されなかったが、長さは処理前に比べて 3.7% 伸長した。材質は軟化傾向にあり、弾性試験では未処理カテーテルの 36% に弾性が低下した (Table 1)。

2. 基液及び各添加剤の影響 PU 製ダブルルーメンカテーテル (アロー社) に基液を送液したときの弾性強度は、1 時間後で平均 62%, 6 時間後で 43% に低下し、その後はほぼ一定で

Table 1. Changes of Elasticity and Length of Polyurethane Double-lumen Catheter after 24-h Constant Infusion (30 ml/h) with Saline and VP-16 Injection ($n=1$)

Treatment	Elasticity	Length
Saline	83.6%	100.4%
VP-16 injection without dilution	36.1%	103.7%

(内壁：融解状の斑点，切断面：微小亀裂)が見られた。これらのことから，以後の検討は基液を用いて実施した。

PEG 400 を 6 時間送液した後のカテーテルの弾性は，コントロールの生理食塩液に比べてほとんど変化はなかったが，エタノールを同時間送液した場合，基液と同様に平均 34.6% に弾性

あった (Fig. 2(a)). 長さは，6 時間後で平均 2.6% の伸長が見られ (Fig. 2(b)), VP-16 注射液の原液を送液した場合と同様の変化が認められた。また，引っ張り試験においても，未処理カテーテルに比較して 59.2% ($n=3$) に強度が低下した。さらに，24 時間基液を送液後のカテーテルを縦に切断した場合の内壁面 (Fig. 3) と輪切りにした場合の切断面 (Fig. 4) の電子顕微鏡観察では，いずれも明らかなカテーテル変性

Fig. 2. Elasticity (a) and Length (b) of the Polyurethane Double-lumen Catheter (Arrow Japan) after Treatment with the Basal Solution of VP-16 Injection

Opened and closed circles represent the treatments with saline and basal solution, respectively (mean $\pm$ S.D., $n=3$).

Fig. 3. Electron-Microscopic Photographs of the Internal Wall of the Polyurethane Double-lumen Catheter (Arrow Japan)

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

Fig. 4. Electron-Microscopic Photographs of the Cutting Face of the Polyurethane Double-lumen Catheter (Arrow Japan)

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

Fig. 5. Elasticity (a) and Length (b) of the Polyurethane Double-lumen Catheter (Arrow Japan) at 6 h after Treatments with PEG 400 and Ethanol in VP-16 Injection

Each bar and vertical line represent the mean $\pm$ S.D. of 3 experiments. **Significantly different from saline ($p < 0.01$), as assessed by Student's *t*-test.

が低下した (Fig. 5(a)). また, エタノール処理により, カテーテルの長さは平均 5.8% 伸長した (Fig. 5(b)).

3. 希釈率の影響 基液を生理食塩液で 20 倍及び 50 倍に希釈した液を, PU 製ダブルルーメンカテーテル (アロー社) に 6 時間送液した後の弾性強度と長さの変化を Fig. 6 に示す. 弾性強度及び長さともに両希釈度において生理食塩液と有意差はなく, PU 製カテーテルに対する影響は, ほとんど認められなかった.

4. 他銘柄 PU 製カテーテルと他素材カテーテルを用いた検討 他銘柄 PU 製カテーテル (日本シャーウッド社), PVC 製 (日本シャーウッド社) 及びシリコン製 (メディコン社) カテーテルに基液を 6 時間送液した後, 上記と同様の試験を行った. 他銘柄 PU 製カテーテルの弾性は, 未処理カテーテルに比べて平均 40% に低下し, アロー社のカテーテルとほぼ同じ結果であった. 一方, PVC 製は平均 93.6%, シリコン製は 91.4% であり, ばらつきは大きいものの

Fig. 6. Elasticity (a) and Length (b) of the Polyurethane Double-lumen Catheter (Arrow Japan) at 6 h after Treatments of Dilute Basal Solution in VP-16 Injection

Each bar and vertical line represent the mean $\pm$ S.D. of 3 experiments. **Significantly different from saline ($p < 0.01$), as assessed by Student's t -test.

Table 2. Changes of Elasticity and Length of Double-lumen Catheters Made of Various Materials after Treatments with Constant Infusion (30 ml/h) of Saline and Basal Solution of VP-16 Injection

Material (Manufacturer)	Elasticity (%)		Length (%)	
	Saline	Basal Solution	Saline	Basal Solution
Polyurethane (Arrow Japan)	79.3 $\pm$ 4.3	45.2 $\pm$ 2.6 ^{a)}	100.0 $\pm$ 0.0	102.6 $\pm$ 0.3 ^{a)}
Polyurethane (Sherwood Japan)	77.0 $\pm$ 3.6	39.9 $\pm$ 5.2 ^{a)}	100.3 $\pm$ 0.3	102.0 $\pm$ 0.7 ^{a)}
Polyvinyl chloride (Sherwood Japan)	92.9 $\pm$ 9.9	93.6 $\pm$ 3.1	100.0 $\pm$ 0.0	100.2 $\pm$ 0.3
Silicone (Medicon)	81.5 $\pm$ 8.8	91.0 $\pm$ 3.3	100.9 $\pm$ 0.5	100.1 $\pm$ 0.2

Data are expressed as the mean $\pm$ S.D. of three experiments.

a) Significantly different from saline ($p < 0.01$), as assessed by Student's t -test.

生理食塩液との有意差は認められなかった (Table 2). カテーテルの長さは、他銘柄 PU 製カテーテルで平均 2% 伸長したが、PVC 製及びシリコーン製にはほとんど変化は認められなかった (Table 2).

考 察

平成 9 年 8 月に発表された厚生省緊急安全性情報では、抗菌処理カテーテルを使用した際のアナフィラキシーショックの問題が報告されている.¹⁶⁾ 薬剤の中心静脈内点滴投与においては、安全なカテーテルによる確実な送液が必要であるが、我々は、最近、VP-16 注射液の持続注入時に PU 製ダブルルーメンカテーテルの亀裂による薬液の漏出を 2 症例経験した.⁹⁾ 本研究において観察された亀裂が生じたカテーテルと同型のカテーテル (アロー社) での、VP-16 注射液の原液の送液によるカテーテルの弾性強度の顕著な低下と長さの伸長は、明らかにカテーテルの物性が変化したことを示している (Table 1). PU 製カテーテルの亀裂は弾性強度が低下

し、かつ粘性の高い薬液の送液によりカテーテルに大きな抵抗が加わって生じたものと推察される。このことから、VP-16 注射液原液を投与する場合には PU 製カテーテルの使用は避けるべきであると考ええる。

注射液の溶媒である基液を送液して試験を行った場合に、VP-16 注射液と同様の弾性強度の低下と長さの伸長が認められたこと (Fig. 2)、また、電子顕微鏡観察におけるカテーテル内壁面及び素材内部の明らかな変性が見られたこと (Figs. 3, 4) は、注射液中の VP-16 ではなく、注射液の溶媒がカテーテルの強度低下の原因であることを示している。注射液中の主薬以外の成分の影響の検討において、PEG 400 の 6 時間送液では大きな変化が認められなかったが、エタノールでは基液と同様の変化が認められたことより (Fig. 5)、VP-16 注射液の原液の持続注入時の PU 製カテーテルの亀裂は、注射液中に含まれる約 40% のエタノールがカテーテルの強度低下を惹起したものと考えられる。

ラステット®注の医薬品添付文書²⁾には、使用上の注意として、アクリル又は ABS 樹脂 (acrylonitrile butadiene styrene 重合体) 製のプラスチック器具を用いるとひび割れを生じること、またセルロース系のフィルターを溶解する¹⁵⁾との記載があるが、PU 製の素材についての記載はない。本研究の結果から、VP-16 注射液の医薬品添付文書には、原液による投与方法は記載されていないが、PU 製カテーテルに対する影響について記載する必要があると考える。また、ABS 樹脂の変性は注射液中の PEG が原因であることが報告されていることから、¹⁵⁾ 今後、PEG による PU 製カテーテルへの影響についても、詳細な検討が必要であろう。

PU 製カテーテルのエタノールによる変性は、PU の素材自体の変性であるとは考え難いため、PU 製のカテーテルに含まれる成分がエタノールによって溶出した可能性が考えられる。構成成分の溶出によって、弾性強度が減少し、長さが伸長したものと推察されるが、今後、溶出物の検討が必要である。他の薬剤においても、高濃度のエタノールを含有する注射液を持続注入する時には、PU 製カテーテルの使用を避けるべきである。

薬液の希釈の影響についての検討 (Fig. 6) から、VP-16 注射液を 20 倍以上に希釈すれば、PU 製カテーテルに対する影響は少ないものと考えられる。VP-16 の通常投与量 (60—100 mg/m²/d を 30 分以上かけて点滴静注)²⁾ では、結晶析出の危険性を併せて考慮すると、医薬品添付文書に記載されている 50 倍以上に希釈することにより、安全な投与が可能であると思われる。

他銘柄 PU 製ダブルルーメンカテーテル、及び他の素材のカテーテルにおける検討では、PU 製では他銘柄でも今回亀裂が生じたカテーテルと同様の変化が認められたが、PVC 製及びシリコン製カテーテルにおいては弾性強度及び長さともに、コントロールに比べてほとんど変化は認められなかった (Table 2)。しかしながら、PVC 製においては、可塑剤であるフタル酸ジオクチルのエタノールによる溶出の増加が報告されていることから、^{17, 18)} VP-16 注射液を原液で使用する際には、PU 製カテーテルの使用は避け、シリコン製カテーテルを使用することが必要であると考ええる。

以上のことから、VP-16 注射液の原液投与の際に生じた PU 製カテーテル亀裂の原因は注射液中のエタノールによることが示唆され、VP-16 大量療法時に原液を投与する場合には、PU 製カテーテルの使用を避け、シリコン製を使用することにより、安全で有効な治療が可能になるものと考えられる。また、今後、医療器具に対する薬剤の影響について検討するにあたり、その公式試験法がないことが問題となるが、カテーテルの変性については、今回我々が考案した強度や長さの測定、電子顕微鏡的観察が有用であることが示された。

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。

引用文献

- 1) 「ラステット®注」インタビューフォーム, 日本化薬株式会社 1996 年 11 月改訂.
- 2) 「ラステット®注」添付文書, 日本化薬株式会社 1995 年 7 月改訂.
- 3) 比留間潔, 伊藤国明, 高田和史, 牛島明美, 平澤 晃, 青墳信之, 脇田 久, 遠藤伸行, 五十嵐忠彦, 王 伯銘, 浅井隆善, 吉田 尚, 癌と化学療法, **16**, 2481—2483 (1989).
- 4) 満多るみ, 矢部普正, 矢部はるみ, 加藤俊一, 木村三生夫, 今日の移植, **2**, 154—158 (1989).
- 5) 向山雄人, 小川一誠, 最新医学, **47**, 78—87 (1992).
- 6) 谷口修一, 山崎和夫, 大野裕樹, 萩本直樹, 樋口和行, 加藤雅人, 浅山良吉, 田北 淳, 兵働貞夫, 原田実根, 仁保喜之, 臨床血液, **34**, 809—814 (1993).
- 7) 中川 均, 藤井 浩, 有山由子, 藺田精昭, 臨床血液, **36**, 185—192 (1995).
- 8) Li Y. J., Yokawa T., Matthews K. H., Chen T. M., Wang Y. F., Kodama M., Nakaya T., *Biomaterials*, **17**, 2179—2189 (1996).
- 9) 横山晴子, 青山隆夫, 松山智洋, 山村喜一, 中島克佳, 中村幸一, 小瀧 一, 伊賀立二, 千葉 滋, 平井久丸, 矢崎義雄, 第 7 回日本病院薬学会年会, 名古屋, 1997 年 9 月, 講演要旨集 p. 277.
- 10) Dorr R. T., Alberts D. S., *Invest. New Drugs*, **1**, 151—159 (1983).
- 11) Dorr R. T., *Blood Rev.*, **4**, 41—60 (1990).
- 12) 石原和之, 福積 総, 鷺見 烈, 臨床, **41**, 2636—2641 (1986).
- 13) 石原和之, 山崎直也, *Skin Cancer*, **7**, 117—128 (1992).
- 14) 稲毛治夫, 加藤裕久, 石船重之, 古泉秀夫, 下川正見, 松下竹次, 江木普三, 病院薬学, **19**, 353—357 (1993).
- 15) Schwinghammer T. L., Reilly M., Rosenfeld C. S., *Am. J. Hosp. Pharm.*, **45**, 1277 (1988).
- 16) 厚生省緊急安全性情報 平成 9 年 8 月.
- 17) Corley J. H., Reilly M., *Am. J. Hosp. Pharm.*, **34**, 259—264 (1977).
- 18) 郡 修徳, 宮崎勝巳, *Pharm. Tech. Jpn.*, **5**, 1369—1379 (1989).