

## [原著論文]

側管から投与されるオクトレオチドのステロイド注射剤  
および静脈栄養剤との配合変化佐藤 淳也<sup>\*1,\*2,\*3</sup> 山田 岳雄<sup>\*2</sup> 工藤 賢三<sup>\*1,\*2</sup><sup>\*1</sup> 岩手医科大学附属病院薬剤部<sup>\*2</sup> 岩手医科大学薬学部臨床薬剤学講座<sup>\*3</sup> 静岡県立静岡がんセンター薬剤部

(2017年3月15日受理)

**【要旨】** オクトレオチド酢酸塩 (サンドスタチン<sup>®</sup>皮下注用; OCT) は、消化管閉塞による悪心嘔吐の改善を目的に、ステロイド注射剤や静脈栄養剤と併用されることが多い。OCTの投与方法としては、保険適用外ながら、静脈投与される場合がある。また、OCTとステロイド注射剤や静脈栄養剤との配合変化を避けるため、その側管から投与される場合がある。しかし、側管投与におけるOCTの安定性は不明である。本研究では、臨床使用濃度(10 $\mu$ g/ml)に調製したOCTが、50~250倍に希釈した4種のステロイド注射剤および3種の静脈栄養剤の側管から投与した場合を想定した短時間の安定性を検討した。結果として、ステロイド注射剤と混合15分までのOCTの分解はわずかであった。一方、ほとんどの静脈栄養剤との混合では、直後から分解が目立った。以上より、側管からOCTを混合する場合、メインルートに流れるステロイド注射剤によるOCT分解はわずかであるが、静脈栄養剤では混合直後からOCT分解の可能性があり、たとえ側管からの投与であっても混合は避けるべきであると思われる。

キーワード：オクトレオチド，デキサメタゾン，ベタメタゾン，静脈栄養剤，配合変化

## 緒 言

がん患者の消化管閉塞は、嘔気嘔吐の原因となる。オクトレオチド酢酸塩 (サンドスタチン<sup>®</sup>皮下注用; OCT) は、ソマトスタチンアナログ製剤として、消化管分泌や蠕動運動を抑える薬理効果をもつことから、がん緩和医療における消化管閉塞に伴う消化器症状の改善に使用されている<sup>1)</sup>。OCTの投与方法は、通常1日量300 $\mu$ gを24時間持続皮下注にて投与することが基本である。しかし、欧米での添付文書上のOCTの投与方法では、静脈内投与も可能とされる<sup>2)</sup>。また、本邦における実臨床では、持続皮下投与ルートを設定する煩雑さ、浮腫など皮下注が適用できないなどを理由に、保険適用外ながら間歇皮下投与<sup>3)</sup>や静脈ルートからの持続静注<sup>4-6)</sup>あるいは間歇静注<sup>7)</sup>などが行われている。

OCTに併用される薬剤としては、デキサメタゾンやベタメタゾンなどのステロイドが腸管浮腫の抑制と中枢性の制吐作用によって、消化管閉塞に有効であるとされる<sup>8)</sup>。したがって、日本緩和医療学会がん患者の消化器症状の緩和に関するガイドラインでは、手術不能な消化管閉塞を有するがん患者の嘔気嘔吐の改善に、OCTとステロイドの使用が推奨されている<sup>9)</sup>。しかし、OCTには、デキサメ

タゾンおよびベタメタゾン注射剤との配合変化が知られる。サンドスタチン<sup>®</sup>皮下注用の製品インタビューフォーム (製品IF) では、デキサメタゾン注射剤 (デカドロン<sup>®</sup>注射液 6.6 mg) およびベタメタゾン注射剤 (リンデロン<sup>®</sup>注 4 mg) と混合6時間後のOCT残存率は、わずか10.8~13.3%であると記載されている<sup>2)</sup>。しかし、この残存率は、両薬剤を希釈することなく混合した結果であるため、後述するとおり、高い添加物濃度により著しいOCTの分解を認めたものと思われる。これら薬剤が希釈された臨床的使用濃度では、より分解が少ない可能性があるが、詳細は不明である。

OCTが適用になるような消化管閉塞を有するがん患者では、経口での栄養供給が不十分となるため、静脈栄養剤を使用する場合も多い。しかし、OCTは、Total Parenteral Nutrition (TPN) 製剤とも配合変化を生じることが知られている。この配合変化の根拠は、OCTをTPNやPPNバックに混注して、数時間から終日かけて持続的に投与する場合を想定した比較的長時間混合した成績によるものである<sup>10,11)</sup>。

ステロイド注射剤および静脈栄養剤とOCTの配合変化には、これらに含まれる酸化防止剤 (亜硫酸水素ナトリウム; SBS) の影響が考えられている<sup>12)</sup>。OCTはジスルフィド結合を有するペプチドであり、SBSなど還元性を有する成分で、チオール (-SH) と亜硫酸付加体 (S-SO<sub>3</sub>H) になり、OCTの薬理活性は失活するとされる<sup>1,13)</sup>。した

がって、静脈ルートを使用する場合、SBSを含むステロイド注射剤や静脈栄養剤との配合変化を極力避ける投与方法として、OCTをこれらの側管から投与することがある。しかし、側管からOCTを投与するような場合の混合時間は、先に述べた輸液に混合する場合に比べて短時間であり、このような条件での配合変化については十分検討されていない。そこで、本研究では、これらを踏まえたOCTと各種ステロイド注射剤、静脈栄養剤との配合変化、およびそれらの添加物であるSBSの混合によるOCT残存率への影響を検討した。

## 方 法

### 1. 側管からOCTを投与する場合の混合時間の検討

側管からOCTを投与する場合の輸液ルート内での混合時間を知るため、メインルート（テルフュージョン輸液セットTE-261；テルモ（株））から生理食塩液（生理食塩液フソー；扶桑薬品工業（株））を輸液ポンプ（IP-054；テルモ（株））を用いて流した。一方、側管ルートとして、50mlのシリンジおよびエクステンションチューブ（SP-ET100L0SA；テルモ（株））に蛍光色素（フルオレセインナトリウム水溶液）を充填し、シリンジポンプ（SP-129；テルモ（株））を用いて流した。メインルートは、500～2,000mlの輸液が24時間持続投与されることを想定し、流速を21～83ml/hとした。側管ルートは、OCTを生理食塩液で計24～48mlとして24時間持続投与する場合と、生理食塩液100mlにて30～60分の間歇投与する場合を想定し、流速は1～200ml/hとした。メインルート先端より滴下される溶液の波長450nmにおける蛍光濃度を経時的に吸光度計（Thermo Scientific Multiskan FC；サーモフィッシャーサイエンティフィック（株））で測定した。

### 2. OCTとステロイド注射剤および静脈栄養剤の配合変化

ステロイド注射剤として、オルガドロン<sup>®</sup>注射液3.8mg（ORG；共和クリティケア（株））、デカドロン<sup>®</sup>注射液3.3mg（DEC；アスペンジャパン（株））、デキサート<sup>®</sup>注射液3.3mg（DEX；富士製薬工業（株））およびリンデロン<sup>®</sup>注4mg（RIN；塩野義製薬（株））を使用し、生理食塩液でそれぞれ100～500ml（50、125、250倍希釈）とした。TPN製剤としてピーエヌツイン2号輸液1,100ml（PNT；陽進堂（株））およびエルネオパ2号液1,000ml（ELN；大塚製薬工場（株））、Peripheral Parenteral Nutrition（PPN）製剤としてビーフリード輸液500ml（BFL；大塚製薬工場（株））を使用した。PNTには、総合ビタミン剤としてオーツカMV注（OMV；大塚製薬工場（株））と、微量元素製剤としてボルビックス注（BOV；ヤクルト本社（株））を混合した。これら薬剤に、生理食塩液で希釈したOCT（サンドスタチン<sup>®</sup>皮下注用100μg；ノバルティスファーマ

（株））が10μg/mlとなるよう混合した。実験は、20℃の室温散光下で行った。比較の対照群としては、ステロイド注射剤および静脈栄養剤の代わりに生理食塩液と混合したものをを用いた。混合直後、15、30、60分後のOCT濃度を、高速液体クロマトグラフィー紫外吸光高度計（HPLC-UV）で定量した。

### 3. OCTと亜硫酸水素ナトリウム（SBS）との配合変化

OCT分解の原因と考えられるSBSの影響を検討するため、SBS（試薬特級；和光純薬工業（株））およびOCTがそれぞれ5～2,500μg/mlおよび10μg/mlとなるよう混合した。実験は、20℃の室温散光下で行い、混合直後、15、30、60分後のOCT濃度をHPLC-UVで定量した。

### 4. OCTの定量方法

OCTの定量は、既報を参考にHPLC-UV（HITACHI D-2000 Elite system；日立ハイテクサイエンス（株））を用いて行った<sup>11)</sup>。カラムとしてLiChrosorb<sup>®</sup> RP-8（粒径5μm、4.6×250mm、ジーエルサイエンス（株））を40℃で使用し、移動層として0.1%トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル：水混液（75：25、V/V%）を流速2.0ml/minで流した。OCTを含むサンプルは、90μlを注入し、215nmの紫外吸光波長を検出した。OCTの定量限界は、3μg/mlであった。

### 5. 統 計

すべての測定は、 $n = 3$ で行った。各混合条件でのOCT濃度変化に対する混合時間の影響は、一元配置分散分析により調べた。以下に示す多重比較には、Dunnett法を用いた。まず、各混合時間におけるOCT濃度の変化は、生理食塩液を基準として比較した。OCT残存率は、生理食塩液での混合を100%として、各条件におけるOCT濃度を残存率として示した。OCT残存率の混合時間による変化は、一元配置分散分析（ANOVA）を行い、それぞれ混合時間0分を基準として、その他の時間の残存率を比較した。また、各混合時間におけるOCT残存率は、ステロイド注射剤については×250倍希釈、静脈栄養剤についてはPNT、SBSについてはSBS5μg/ml混合時を基準として比較した。いずれの検定も、危険率5%未満を有意差ありと判断した。統計ソフトは、エクセル統計2012（社会情報サービス（株））を用いた。

## 結果および成績

### 1. 側管からOCTを投与する場合の混合時間の検討

側管から投与されたOCTがメインルートの薬剤と混合し、はじめて流出するまでの時間、および濃度が均一になるまでの時間を図1に示した。最も混合時間が長い条件として、メインルートから500mlの輸液が24hで投与され（21ml/h）、その側管から蛍光色素を含む水溶液が1ml/hで持続投与される場合、317秒（5.3分）後に蛍光

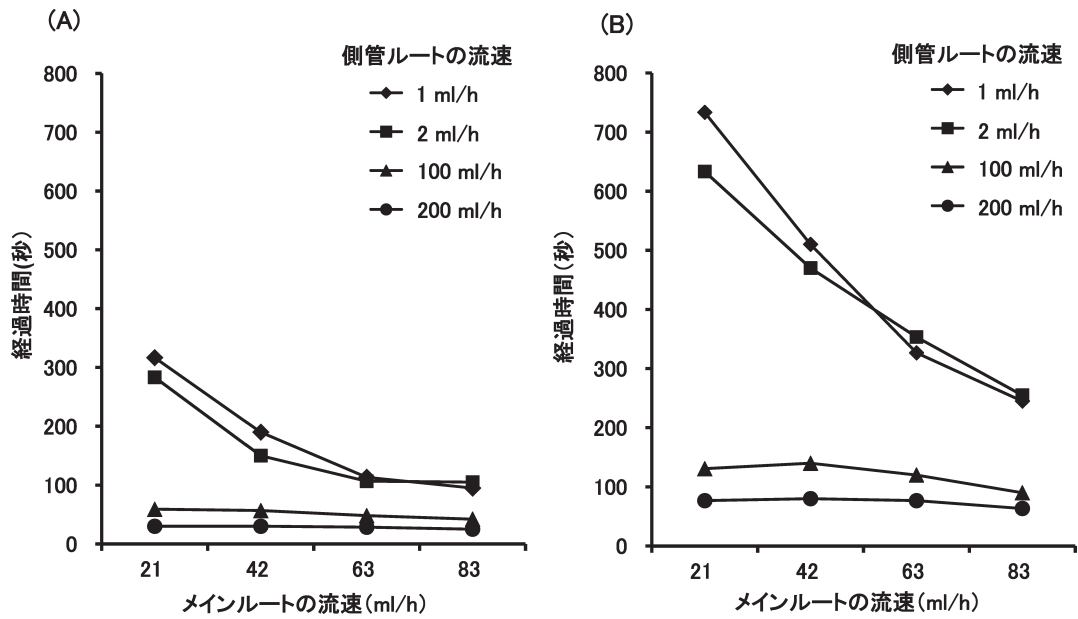


図1 側管ルートから投与された薬剤がメインルート先端からはじめて流出するまでの時間 (A) および混合した薬剤濃度が均一になるまでの時間 (B). 左図 (A) は、側管ルートから流された蛍光色素がはじめて流出するまでの時間 (秒) を示した. 右図 (B) は、蛍光色素濃度が均一になるまでの時間 (秒) を示した. 各系列は、側管ルートの流速、◆; 1 ml/h, ■; 2 ml/h, ▲; 100 ml/h, ●; 200 ml/h を示した. 各数値は、平均 (n = 3) を示した.

が検出され、733 秒 (12.2 分) 後にその濃度が均一になった.

2. OCT とステロイド注射剤混合時の OCT 濃度の変化

OCT とステロイド注射剤を混合した時の OCT 濃度の結果を図 2 に示した. OCT を生理食塩液のみと混合した場合、60 分までの混合時間における OCT 濃度の有意な変化は認められなかった. 同様に、SBS を含まない ORG との混合では、混合時間による OCT 濃度の有意な変化を認めなかった. 一方、50 倍希釈した DEC, DEX, RIN および 125 倍希釈した DEX, RIN との混合は、経時的に有意な濃度低下を認めた (いずれも  $p < 0.001$ , ANOVA). 特に、対照とした生理食塩液との混合に比べて、50 倍希釈した DEC, DEX, RIN および 125 倍希釈した DEX では 30 分以降、125 倍希釈した DEC, RIN においては 60 分の混合時において、OCT 濃度の有意な低下を認めた. 生理食塩液との混合による OCT 濃度を 100% とした各条件における OCT 残存率を表 1 に示した. 4 種のステロイド注射剤の中で、ORG 以外で経時的な残存率の低下を認めたが、混合 15 分以内の残存率は 98.3% 以上であり、分解はわずかであった.

3. OCT と静脈栄養剤混合時の OCT 濃度の変化

OCT と静脈栄養剤とを混合した結果を図 3 に示した. 静脈栄養剤との混合は、いずれも経時的に有意な濃度低下を認めた (PNT;  $p < 0.05$ , PNT + OMV および PNT + OMV + BOV, ELN, BFL;  $p < 0.001$ , ANOVA). 対照とした生理食塩液との混合に比べて、混合直後 (0 分) の

PNT + OMV + BOV 以外のすべての条件において、有意な OCT 濃度の低下を認めた. また、OCT 残存率を表 1 に示した. 静脈栄養剤との混合では、混合直後から残存率は 82.5 ~ 96.9% を示し、分解が目立った.

4. OCT と SBS 混合時の OCT 濃度の変化

OCT と SBS との配合結果を図 4 に示した. SBS との混合は、500 および 2,500  $\mu\text{g/ml}$  の混合において、経時的に有意な OCT 濃度の減少を認めた (それぞれ、 $p < 0.001$  および  $p < 0.01$ , ANOVA). 対照とした生理食塩液との混合に比べて、2,500  $\mu\text{g/ml}$  での混合直後 (0 分) および 500  $\mu\text{g/ml}$  での混合 15 分以降において、OCT 濃度の有意な低下を認めた. また、残存率を表 1 に示した. 500  $\mu\text{g/ml}$  以上の SBS 濃度において、濃度および混合時間依存的な残存率の低下を認めた.

考 察

これまで、OCT の配合変化については、製品 IF 記載のようなステロイド注射剤原液との高濃度での混合や TPN 製剤との長時間の混合条件で検討されていることが多く、側管投与を想定した短時間の配合変化の報告はないと思われた. 今回の試験においては、側管投与という一時的混合下では、OCT の分解が許容できるのではないかとこの臨床疑問の解決を試みた. そこで、まず混合時間の検証を行った. その結果、側管から混合された OCT がメインルート内で混合される時間は、最も投与速度が遅い条件においても流出から濃度が均一になる時間は、5.3 ~ 12.2

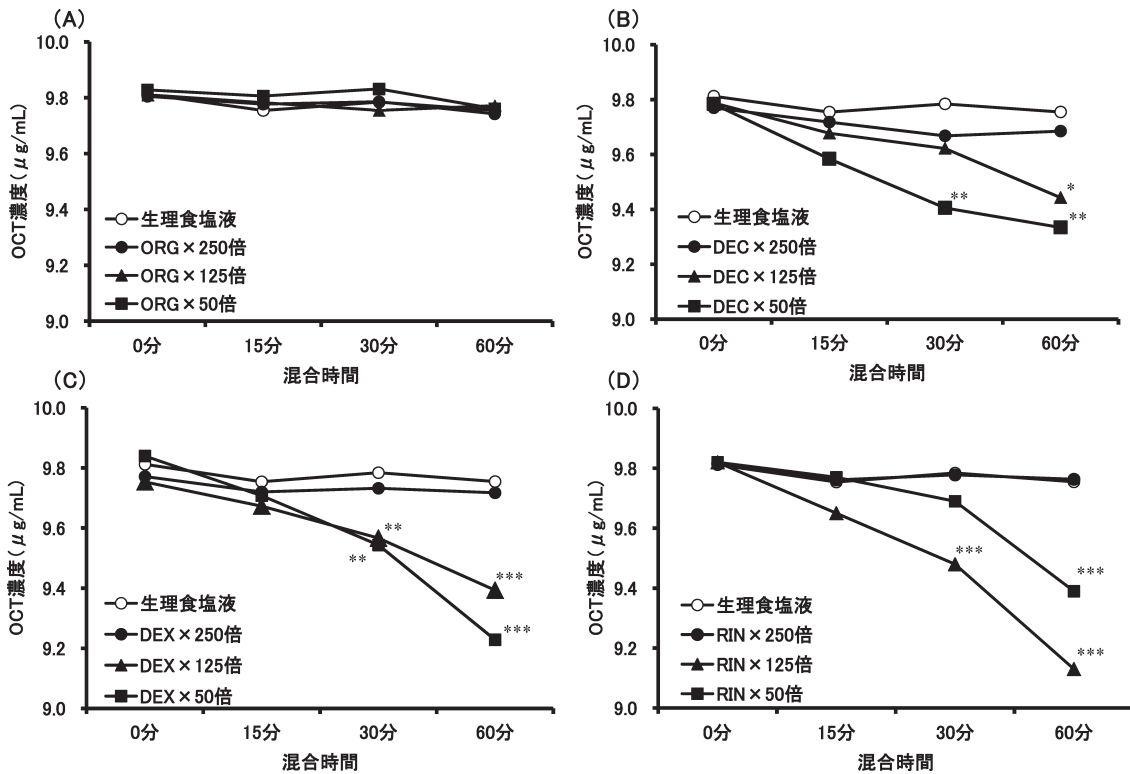


図2 ステロイド注射剤と混合による OCT 濃度の変化. 各グラフは, A ; ORG, B ; DEC, C ; DEX および D ; RIN と混合した場合の OCT 濃度 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) の変化を 0 分, 15 分, 30 分, 60 分と時系列で示した. 各系列は,  $\circ$ ; 生理食塩液およびステロイド注射剤の規約倍率を,  $\bullet$ ;  $\times$  250 倍希釈,  $\blacktriangle$ ;  $\times$  125 倍,  $\blacksquare$ ;  $\times$  50 倍希釈として示した. 統計は, 一元配置分散分析を行い, 各系列の OCT 濃度変化に対する混合時間の影響を本文中に示した. 各混合時間における OCT 濃度の変化は, 生理食塩液を基準として Dunnett 法にて比較した. この有意差は, \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$  としてグラフ中に示した. 各数値は, 平均 ( $n = 3$ ) を示した.

分であったことから, 15 分以内と思われた. SBS を含まない ORG では, 60 分までの混合時間において, いかなる濃度においても有意な分解がなかったことは, ORG の臨床有用性と OCT 分解の原因が SBS に一部起因していることを示唆するものである. しかし, SBS を含む ORG 以外のステロイド注射剤においても, 側管投与を想定したこのような短い混合時間 (15 分以内) では, OCT の分解は 2% 未満とわずかであった. 日本薬局方における注射薬の含量規格は, 精度の高い液体クロマトグラフィーによる定量で 98 ~ 102% が規定されていることが多く, この範囲の濃度低下は, 薬効上影響がないと思われた. 一方, TPN および PPN 製剤との混合では, 製剤種や配合薬剤の条件によるが, 混合直後から 10% 以上の分解を認める場合もあり, 臨床適用上許容できないと思われた. 特に, BFL 混合の影響は大きく, これには SBS の含量が多いことも原因すると思われた (SBS 含有濃度: PNT;  $41 \mu\text{g}/\text{ml}$ , ELN;  $15 \mu\text{g}/\text{ml}$ , BFL;  $50 \mu\text{g}/\text{ml}$ ). 今回, この仮説を検証するため, SBS と OCT の配合変化も検討した. その結果, SBS は濃度および混合時間依存的に OCT を分解した. 時間については, 混合直後といった短時間でも分解を認めたことから, OCT が SBS の還元性により非酵

素的に分解したものと考えられる. しかし今回, TPN および PPN 製剤に含まれる  $50 \mu\text{g}/\text{ml}$  までの SBS 濃度における OCT の分解は, 静脈栄養剤での分解ほど大きくないように思われた. その理由として, 既報<sup>11)</sup>において, 静脈栄養剤用のビタミン製剤 ( $\text{VB}_1$ ,  $\text{VB}_6$ ,  $\text{VB}_{12}$  を含有) および微量元素製剤との混合で OCT が分解されることが指摘されている. また, OCT の製品 IF では, TPN との配合によりグルコシル (糖化) オクトレオチドが生成され, 効果が減弱する可能性があることも記載されている<sup>2)</sup>. 今回の結果においても, SBS に加え各製剤に含まれるビタミンや微量元素, 糖質が OCT の分解や変性を生じ, OCT 残存率の低下を助長した可能性が考えられた. さらに, OCT 分解に影響するその他の因子として, 混合による pH の変動があげられる. 上敷領らは, pH 5.1 および 6.5, 7.5 における OCT の残存率を検討し, pH 6.5 以上の上昇に依存して OCT 残存率が低下したとしている. そして, その機序として, OCT に含まれるジスルフィド結合の可逆的開裂を考察している<sup>10)</sup>. OCT 製剤の pH が 3.7 ~ 4.7 であるのに対して, 今回用いたステロイド製剤および静脈栄養剤の pH は, それぞれ 7.0 ~ 8.5 および 5.0 ~ 6.7 である. 特に pH の高いステロイド製剤については, pH 上昇

表1 ステロイド製剤および静脈栄養剤, SBS と混合後の OCT 残存率 (%)

薬剤	希釈倍率 または濃度	混合時間				
		0分	15分	30分	60分	
ステロイド	ORG	× 250	99.9 ± 0.6	100.2 ± 0.2	100.0 ± 1.1	99.9 ± 0.6
		× 125	100.0 ± 0.5	100.3 ± 0.6	99.7 ± 0.2	100.2 ± 0.1
		× 50	100.2 ± 0.4	100.5 ± 0.5	100.5 ± 0.3	100.1 ± 0.3
	DEC	× 250	99.6 ± 0.6	99.6 ± 0.7	98.8 ± 1.4	99.3 ± 0.3
		× 125	99.8 ± 1.5	99.2 ± 1.4	98.3 ± 1.6	96.8 ± 1.6
		× 50	99.7 ± 0.5	98.3 ± 0.9	96.1 ± 0.8**	95.7 ± 0.8***†
	DEX	× 250	99.6 ± 0.8	99.7 ± 1.4	99.5 ± 0.9	99.7 ± 1.1
		× 125	99.4 ± 0.6	99.2 ± 0.6	97.8 ± 0.6*†	96.3 ± 0.4***†††
		× 50	100.3 ± 0.8	99.6 ± 0.5	97.6 ± 0.2***††	94.7 ± 0.3***†††
	RIN	× 250	100.1 ± 0.4	100.1 ± 0.4	100.0 ± 0.4	100.1 ± 0.4
		× 125	100.1 ± 0.5	100.2 ± 0.9	99.1 ± 0.8	96.3 ± 0.2***†††
		× 50	100.1 ± 0.9	99.0 ± 0.9	9.07 ± 0.1***††††	93.6 ± 0.3***†††
静脈栄養剤	PNT		82.5 ± 1.7	81.6 ± 1.7	80.9 ± 2.1	77.7 ± 1.4*
	PNT + OMV		94.0 ± 0.9‡‡‡	91.4 ± 0.9**‡‡‡	87.4 ± 0.9***‡	83.4 ± 1.1***‡‡
	PNT + OMV + BOV		96.9 ± 2.9‡‡‡	90.5 ± 2.0‡‡	85.9 ± 3.9**	82.7 ± 2.0***‡
	ELN		92.3 ± 1.3	89.5 ± 0.8	85.0 ± 0.5**	80.3 ± 3.2**
	BFL		84.5 ± 2.4	81.1 ± 0.5	77.5 ± 2.1**	73.9 ± 2.1***
SBS	5 µg/ml		100.5 ± 0.1	100.3 ± 0.1	100.3 ± 0.9	100.0 ± 0.3
	20 µg/ml		100.6 ± 0.4	100.7 ± 0.2	100.4 ± 0.7	100.0 ± 1.0
	50 µg/ml		100.7 ± 0.4	101.1 ± 0.6	100.4 ± 0.9	99.6 ± 0.7
	500 µg/ml		97.0 ± 0.6§	94.6 ± 0.1**§§§§	91.7 ± 0.5***§§§§	84.6 ± 1.2***§§§§
	2,500 µg/ml		84.0 ± 3.0§§§§	82.0 ± 2.2§§§§	78.6 ± 2.9§§§§	72.0 ± 1.2*§§§§

数値は、生理食塩液と混合時の OCT 残存濃度を 100% とし、各条件での残存率を平均 ± 標準偏差 (n = 3) で示した。有意差は、一元配置分散分析後に、それぞれ混合時間 0 分の OCT 残存率を基準として、各混合時間の OCT 残存率と比較した。また、ステロイド注射剤については × 250 倍希釈、静脈栄養剤については PNT、SBS については SBS 5 µg/ml との混合時の OCT 残存率を基準として、他混合条件と比較した。いずれの多重比較も Dunnett 法を用いて行った。有意差は、次のとおりを示した。\* p < 0.05, \*\* p < 0.01, \*\*\* p < 0.001; 混合時間 15, 30, 60 分 vs. 0 分, † p < 0.05, †† p < 0.01, ††† p < 0.001; ステロイドの希釈倍率 × 125, × 50 vs. × 250, ‡ p < 0.05, ‡‡ p < 0.01, ‡‡‡ p < 0.001; 静脈栄養剤 PNT + OMV, PNT + OMV + BOV vs. PNT, § p < 0.05, §§ p < 0.01; SBS 20, 50, 500, 2,500 µg/ml vs. 5 µg/ml。

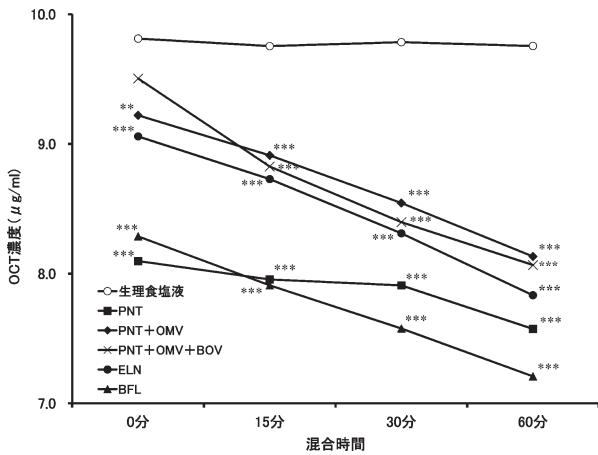


図3 TPN とその配合剤および PPN との混合による OCT 濃度の変化。グラフは、TPN とその配合剤および PPN との混合による OCT 濃度の変化を 0 分、15 分、30 分、60 分と時系列で示した。各系列は、○; 生理食塩液, ■; PNT, ◆; PNT + OMV, ×; PNT + OMV + BOV, ●; ELN, ▲; BFL を示した。統計は、一元配置分散分析を行い、各系列の OCT 濃度変化に対する混合時間の影響を本文中に示した。各混合時間における OCT 濃度の変化は、生理食塩液を基準として Dunnett 法で比較した。この有意差は、\*\* p < 0.01, \*\*\* p < 0.001 としてグラフ中に示した。各数値は、平均 (n = 3) を示した。

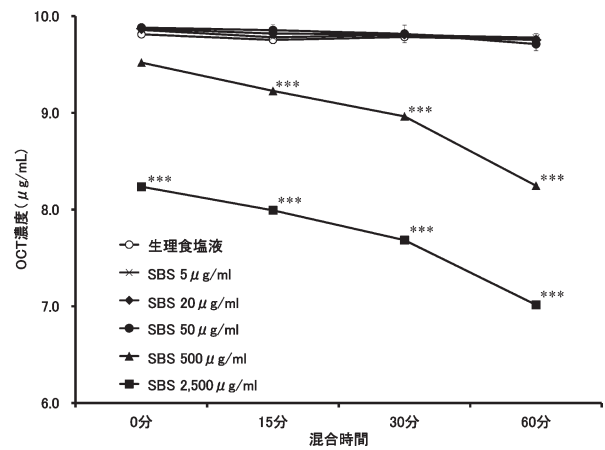


図4 OCT と SBS との配合変化。グラフは、SBS との混合による OCT 濃度の変化を 0 分、15 分、30 分、60 分と時系列で示した。各系列は、○; 生理食塩液, ×; SBS 5 µg/ml, ◆; 20 µg/ml, ●; 50 µg/ml, ▲; 500 µg/ml, ■; 2,500 µg/ml を示した。統計は、一元配置分散分析を行い、各系列の OCT 濃度変化に対する混合時間の影響を本文中に示した。各混合時間における OCT 濃度の変化は、生理食塩液を基準として Dunnett 法で比較した。この有意差は、\*\* p < 0.01, \*\*\* p < 0.001 としてグラフ中に示した。各数値は、平均 (n = 3) を示した。

による OCT の分解の可能性も考えられた。しかし、予備的検討では、実験に用いた 50 倍希釈の 4 種のステロイド注射剤と OCT 混合後の pH は 4.5 付近であったことから、pH によって OCT が分解された可能性は少ないものと思われた。

今回の結果の解釈には注意が必要である。まず、本邦における OCT の投与は保険適用上、持続皮下投与が基本である。静脈内注射は、皮下注射と薬物動態が同等との報告<sup>14)</sup>もあるが、静脈内注射の臨床効果の同等性は証明されていない。したがって、今回の結果は、保険適用外である OCT の静脈内注射を推奨するものではない。また、今回はメインルートを一種類しか使用していない。使用の種類によっては、混合時間が延長する可能性があり、すべての側管投与の安定性を示すものではない。さらに、メインルートからステロイド注射剤や静脈栄養剤を、側管から OCT を実際に流し、流出液の OCT 濃度を検証すべきであった。しかし、OCT 定量限界の問題から、これができなかった。このような混合条件の違いがある。現在、皮下注用の OCT 製剤は、サンドスタチン<sup>®</sup>皮下注用以外に後発医薬品として 3 製品が販売されており、これらの配合変化においても今回のサンドスタチン<sup>®</sup>皮下注用同様の結果が得られるかどうかについては、今後検討が必要である。

OCT は、ステロイド注射剤や静脈栄養剤との配合変化がある。OCT を静脈内注射で投与せざる得ない場合、側管からの投与は、混合時間を減らし配合変化を最小限にできる可能性がある。ステロイド注射剤を使用する場合、SBS を含まない ORG の製剤選択が理想であるが、その他の製剤を使用する場合においても、側管から投与された OCT の分解はわずかであると思われた。一方で、OCT が適用となる消化管閉塞を有するがん患者においては、静脈栄養剤を使用している場合が多い。この場合、たとえ側管から投与された OCT が短時間混合するだけでも許容できない量 (10 ~ 20%) が分解すると思われ、OCT の投与には皮下注を含む別ルートを設定すること、メインルートを一時的に止めて OCT を間歇投与し、その前後は十分フラッシュするなど、混合は避けることが望ましいと考えられた。

利益相反： 開示すべき利益相反はない。本研究は、岩手医科大学の施設および著者らの研究費を用いて行われた。

## 文 献

- 1) Davis MP and Hallerberg G. A systematic review of the treatment of nausea and/or vomiting in cancer unrelated to chemotherapy or radiation. *J. Pain Symptom. Manage.* 2010; 39: 756-767.
- 2) サンドスタチン 皮下注用 医薬品インタビューフォーム. 2015 年 3 月 (改訂第 7 版), ノバルティスファーマ, p.35, 44-51.
- 3) 岡本和哉, 東 幸宏, 川口朋子, 他. 癌性消化管閉塞症例に対するサンドスタチン分割皮下投与の有効性. 第 13 回日本緩和医療学会学術大会プログラム・抄録集, 2008; p.221.
- 4) 久永貴之, 長岡広香, 志真泰夫. 消化管閉塞とオクトレオチド. *産と婦* 2007; 74: 583-588.
- 5) 戸倉夏木, 金子弘真, 伊藤正朗, 他. 癌終末期消化管閉塞に対するオクトレオチドの有効性. *日消外会誌* 2007; 4: 522-527.
- 6) 花村美帆, 町支秀樹, 小出哲朗, 他. 酢酸オクトレオチドの投与方法の検討. *日病薬師会誌* 2007; 43: 1700-1702.
- 7) 富塚宗浩, 近野寿美枝, 佐藤正幸. オクトレオチド (サンドスタチン皮下注用) の投与方法に関する検討とその有用性. *静脈経腸栄養* 2012; 27: 962.
- 8) Feuer DJ and Broadley KE. Corticosteroids for the resolution of malignant bowel obstruction in advanced gynaecological and gastrointestinal cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; 2: CD001219.
- 9) 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン作成委員会. がん患者の消化器症状の緩和に関するガイドライン, 金原出版, 東京, 2011; p.45-51.
- 10) 上敷領 淳, 西谷沙織, 村上仁友美, 他. エルネオパ 1 号輸液への混注投与におけるオクトレオチドの残存率. *医療薬* 2014; 40: 54-61.
- 11) 花村美帆, 佐々木裕美, 大井一弥, 他. 輸液中におけるオクトレオチドの安定性. *日病薬師会誌* 2010; 46: 1501-1504.
- 12) Tanabe K, Ohkubo J, Ikezaki T, et al. Effect of sodium bisulphate on the stability of octreotide acetate: Compatibility study with dexamethasone injection. *Pallia. Care Res.* 2013; 8: 177-183.
- 13) Raftery MJ. Selective detection of thiosulfate-containing peptides using tandem mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 2005; 19: 674-682.
- 14) Kutz K, Nüesch E, and Rosenthaler J. Pharmacokinetics of SMS 201-995 in healthy subjects. *Scand. J. Gastroenterol.* 1986; 119: 65-72.

## Incompatibility between Steroid Injections or Parenteral Nutrition and Octreotide Administered through a Side Tube

Junya SATO<sup>\*1, \*2, \*3</sup>, Takao YAMADA<sup>\*2</sup>, and Kenzo KUDO<sup>\*1, \*2</sup>

<sup>\*1</sup> Department of Pharmacy, Iwate Medical University Hospital,  
19-1, Uchimaru, Morioka 020-8505, Japan

<sup>\*2</sup> Department of Clinical Pharmaceutics, School of Pharmacy, Iwate Medical University,  
19-1, Uchimaru, Morioka 020-8505, Japan

<sup>\*3</sup> Department of Pharmacy, Shizuoka Cancer Center,  
1007, Shimonagakubo, Nagaizumi-cho, Sunto-gun, Shizuoka 411-8777, Japan

**Abstract:** Although intravenous injection of octreotide acetate (Sandostatin<sup>®</sup> for s.c. injection; OCT) is an off-label administration method in Japan, OCT is often administered intravenously with steroid injections and parenteral nutrition, which could lead to incompatibility. Therefore, administration of OCT may be performed through a side tube to avoid this incompatibility. However, the compatibility of OCT when administered through a side tube for a short time has not been evaluated. In this study, we examined the stability of the clinically used concentration (10 µg/ml) of OCT when combined with a steroid injection (three dexamethasone and one betamethasone preparation) diluted 50-250 times, and parenteral nutrition (two total parenteral nutrition and one peripheral parenteral nutrition preparations) for a short time. Results showed that only slight degradation of OCT occurred when it was mixed with the steroid injection up to 15 min. In contrast, when it was mixed with most types of parenteral nutrition, unacceptable degradation occurred immediately after mixing. In conclusion, administration of OCT through a side tube branching from the main line containing a steroid injection did not seem to cause remarkable degradation. However, it might be necessary to avoid the administration of OCT through a side tube branching from a main line containing parenteral nutrition because of its immediate and unacceptable level of degradation.

**Key words:** octreotide, dexamethasone, betamethasone, parenteral nutrition, incompatibility