

[原著論文]

携帯型インフューザーポンプを使用した フルルビプロフェンアキセチル (ロピオン® 静注) 持続流出の精度調査

佐藤 淳也^{*1,*4} 照井 一史^{*1,*4} 川口 陽子^{*2,*4} 蛭名 正子^{*2,*4}
菊地 淳宏^{*3,*4} 佐藤 哲観^{*2,*4} 早狩 誠^{*1}

弘前大学医学部附属病院 ^{*1}薬剤部, ^{*2}麻酔科, ^{*3}精神神経科, ^{*4}緩和ケアチーム

(2009年9月16日受理)

【要旨】 携帯バルーン型インフューザーポンプは、その利便性からモルヒネ等鎮痛剤の持続投与に使用されているが、これまで、非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) を本ポンプにて投与した報告はない。そこで、インフューザーポンプ (Baxter SV2) を用いたロピオン® 静注持続投与による臨床応用が可能かどうか検討するために流出精度を検討した。3日間の適用を考慮して、1日あたり100~200mgのロピオン® 静注ならびに併用の可能性が高い静注用キシロカイン® 2%等を無菌的にインフューザーポンプに充填し、患者装着時を想定して33°Cの恒温槽中にて流出量を24時間ごとに72時間まで経時的に測定した。その結果、充填した投与量のおおむね90%以上が持続流出された。以上より、在宅医療などを想定し、インフューザーポンプによる3日間のロピオン® 静注持続投与が可能であると思われた。

キーワード： 携帯バルーン型インフューザーポンプ, フルルビプロフェンアキセチル注射液, 非ステロイド系抗炎症剤

緒 言

疼痛緩和には、世界保健機関 (World Health Organization; WHO) の推奨するラダーに従いオピオイドに非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) を併用することが重要である。しかし、経口摂取が困難な終末期において使用できる NSAIDs 注射剤はフルルビプロフェンアキセチル (ロピオン® 静注 50 mg (科研製薬); 以下、ロピオン®) のみであり、その効果や在宅での利便性を考慮するとオピオイド同様に持続投与の有効性が高い。しかし、その投与方法は電動シリンジポンプを使用した方法が散見されるにすぎない¹⁾。携帯可能なバルーン型インフューザーポンプ (以下、インフューザーポンプ) は、バルーンの収縮力を利用して充填した薬液を持続注入できる医療器具であり、モルヒネ等鎮痛剤や局所麻酔剤、抗癌剤などを複数日間持続投与する目的で汎用されている (図1)²⁻⁴⁾。これらインフューザーポンプの特徴として、器具が小型かつ軽量であり装着の違和感や束縛感がない。また、電動ポンプと異なり駆動音がなく、一度充填された薬液は持続流出以外に取り出すことができない点で不正使用がなく安全である点が挙げられる^{5,6)}。以上の利点から、インフューザーポンプは外来通院治療に最適で

問合先：佐藤淳也 〒036-8563 青森県弘前市本町53番地 弘前大学医学部附属病院薬剤部
E-mail : junya02377@nifty.com

あり、通院治療を要する緩和領域でインフューザーポンプを使用したロピオン® 持続投与は有用性が高いと推測された。一方、脂肪乳剤をインフューザーポンプで投与する事

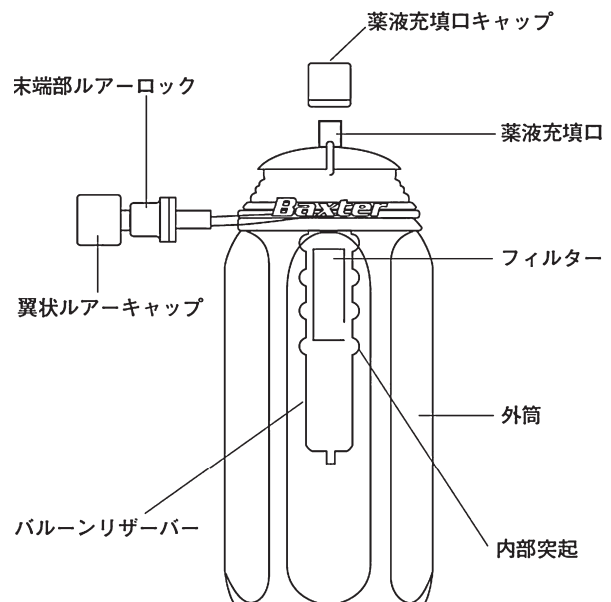


図1 インフューザーポンプ (Baxter SV2) の構造図。インフューザーポンプは、バルーンリザーバーと末端部ルアーロック内の流量制御部および外装等から構成される。薬液充填口から注入した薬液は、バルーンリザーバー内に保持され、バルーンの収縮力で流出するが、流量制御部によって流出が絞られ規定された速度の流出が可能となる。

例は、MRI 検査中に持続的にプロポフォルを投与する場合の報告例が存在するにすぎない^{7,8)}。一般に、インフューザーポンプは、ポンプ内の抵抗管で流速を制御するため、注入薬液の粘性に応じて流量が大きく異なり、ロピオン[®]の流速は不明である。そこで今回、緩和領域で使用する濃度のロピオン[®]ならびに併用の可能性が高い静注用キシロカイン[®]2%（以下、キシロカイン[®]）等をインフューザーポンプに充填し、その流出精度を検討した。また、一般に可塑剤としてフタル酸ジ-2-エチルヘキシル (di (2-ethylhexyl) phthalate; DEHP) を含むポリ塩化ビニル製の輸液セットを使用して脂肪乳剤が投与された場合、DEHP が溶出するので、これを含まない輸液セットを使用することが望ましいとされる^{9,10)}。しかし、今回使用したインフューザーポンプ (Baxter SV2) の投与チューブは DEHP を含むポリ塩化ビニル製であるため DEHP の溶出量についても検討した。さらに、一般に脂肪乳剤は、長時間の使用が細菌汚染の観点で望ましくないため、3日間にわたる使用環境下での細菌汚染の有無を検討することで、ロピオン[®]持続投与を想定した基礎的検討を行った。

方 法

〔流出精度の評価〕

インフューザーポンプ (Baxter SV2; 規定流速 2.0 ml/h, 最大充填量 130 ml; Lot No. 08J020) に各用量 (1日あたり 100 ~ 200 mg として 3 日分) のロピオン[®] (Lot No. J84410) を日局 5% ブドウ糖 (大塚製薬工場) あるいは日局生理食塩液 (光製薬) とともに無菌的に充填し、人体への使用状況を考慮して 33°C の恒温槽 (SANYO MOV-212F) 内で流出させた。流速安定性は、24 時間ごとの流出液をスピッツに集め、電子天秤 (エー・アンド・デイ EW-1500i) にて流出重量を正確に測定し、ロピオンが均一な濃度で流出することを前提に、その比重を 1 g = 1 ml として流出量を算出した。また、流速は、流量を経過時間で除して算出した。3 日間の使用条件、想定される併用薬等を考慮した配合条件を表 1 に示した。ロピオン[®]のみで

の流出精度の試験 (No. 1 ~ 3) は、いずれの条件とも $n = 4$ にて実施した。また、併用薬混合時の流出精度は、併用薬として経口摂取ができない緩和領域でロピオン[®]に併用して使用が推測される静注用キシロカイン[®]2% (アストラゼネカ), デキサート[®]注射液 (富士製薬), プスコパン[®]注 20 mg (日本ベーリンガーインゲルハイム), セレネース[®]注 5 mg (大日本住友製薬) をロピオン[®]と混合し、同様の方法で流速を算出した (No. 4 ~ 7)。併用薬混合時については、各条件 $n = 2 \sim 4$ にて実施した。

〔可塑剤の溶出量〕

DEHP の溶出量は、No. 1 ~ 3 の条件でロピオン[®]がインフューザーポンプより流出される際に溶出される DEHP を 24 時間ごとに集め $n = 1$ にて測定した。HPLC による DEHP の測定方法は、幸保らの方法を、脂肪乳剤からのサンプル精製方法は、Allwood の方法を参照した^{11,12)}。すなわち、流出した試料 2 ml に 1 M 塩化カルシウム液 100 μ l を加え振とう混和した。これに酢酸エチル 2 ml を加え 10 分間振とうし、毎分 3,000 回転にて 10 分間遠心分離した酢酸エチル層を試料原液とした。DEHP 標準液 (10 μ g/ml) および試料原液 1 ml を 40°C で酢酸エチルを減圧留去した後、2-プロパノール 1 ml に溶解した溶液 10 μ l を HPLC にインジェクションした。DEHP 標準液および試料原液のピーク面積比から、試料の DEHP 濃度を算出した。HPLC 測定条件は、HPLC; LC-2010CHT (島津製作所), 移動層; メタノール: 水: 希酢酸 (1 \rightarrow 100) = 850 : 297 : 3, カラム: ODS カラム (SunFire; 日本ウォーターズ; 粒子径 3.0 μ m, 内径 4.6 mm, 長さ 15 cm), 流速; 1 ml/min, カラム温度; 40°C, 検出波長; UV245 nm で実施した。測定に使用した塩化カルシウム二水合物, 酢酸エチル, 2-プロパノール, 酢酸はいずれも試薬特級 (和光純薬) を使用し, その他 DEHP 標準品は, フタル酸エステル試験用 (和光純薬), メタノールは, HPLC 用 (和光純薬) を使用した。

〔細菌汚染の有無〕

持続流出時の細菌汚染の有無は、No. 1 の 3 サンプルお

表 1 ロピオンおよび併用薬の混合条件

No.	ロピオン [®] 充填量 (3 日分)	その他 (3 日分)	希釈溶液	計
1	ロピオン [®] 300 mg/30 ml	なし	5% ブドウ糖	130 ml
2	ロピオン [®] 450 mg/45 ml	なし	5% ブドウ糖	130 ml
3	ロピオン [®] 600 mg/60 ml	なし	生食	130 ml
4	ロピオン [®] 300 mg/30 ml	キシロカイン [®] 1,500 mg/75 ml	5% ブドウ糖	130 ml
5	ロピオン [®] 450 mg/45 ml	キシロカイン [®] 1,200 mg/60 ml	5% ブドウ糖	130 ml
6	ロピオン [®] 600 mg/60 ml	キシロカイン [®] 900 mg/45 ml	生食	130 ml
7	ロピオン [®] 300 mg/30 ml	キシロカイン [®] 1,500 mg/75 ml デキサート [®] 12 mg/3 ml プスコパン [®] 180 mg/9 ml セレネース [®] 15 mg/3 ml	5% ブドウ糖	130 ml

よび No. 2 の 1 サンプル, No. 3 の 1 サンプルについて, 24 時間ごとの流出液を自施設の臨床検査部門にて 35℃ の血液寒天培地にて 48 時間培養して確認した。なお, インフューザーポンプへのロピオン® の充填は, 清浄度クラス 1,000 のクリーンルームに配置されたクリーンベンチ内で行った。

結果および成績

〔流出精度の評価〕

ロピオン® のみの場合 (No. 1 ~ 3) は, 72 時間を平均して流速 1.6 ~ 1.8 ml/h と規定流速 2.0 ml/h に対して 80 ~ 90 % の流速であった。また, ロピオン® 流出用量は, 充填用量の 90.9 ~ 97.7 % であった。キシロカイン® 等を混合した場合 (No. 4 ~ 7) は, 流速 1.6 ~ 1.8 ml/h が得られた。また, ロピオン® 流出用量も充填用量の 88.0 ~ 98.7 % であった (表 2)。24 時間ごとの平均流速および流出用量の経時変化については, ロピオン® のみの場合 (No. 1 ~ 3) は, 48 ~ 72 時間にかけて流出が加速する傾向があった。また, ロピオン® に併用薬を混合した場合 (No. 4 ~ 7) は, 非併用時よりやや変動が大きく, 同様に 48 ~ 72 時間にかけて流出が加速する傾向であった (表 3)。

〔可塑剤の溶出量〕

ロピオン® によるポリ塩化ビニル製ラインを含むインフューザーポンプからの DEHP 溶出量は, No. 1 ~ 3 の混合条件においてロピオン® 濃度に依存して多くなる傾向を認めたが, 1 日あたり 220.3 ~ 347.9 μg, 3 日間では 708.2 ~ 1,003.6 μg であった (表 4)。

〔細菌汚染の有無〕

インフューザーポンプから各濃度のロピオン® を流出させた場合 (No. 1 の 3 サンプルおよび No. 2 の 1 サンプル, No. 3 の 1 サンプル) において, それぞれ 24, 48, 72 時間目の計 15 ポイントにおいて, 細菌汚染はすべて陰性であった。

考 察

癌性疼痛の標準的治療戦略といえる WHO3 段階ラダーでは, NSAIDs およびオピオイド, 鎮痛補助薬を段階的に

表 2 流出精度の測定結果 (72 h 平均)

No.	n	流出液量 (ml)	流速 (ml/h)	ロピオン® 流出量 (mg)
1	4	127.4 ± 4.1	1.8 ± 0.1	293.1 ± 9.0
2	4	117.4 ± 9.1	1.6 ± 0.1	409.0 ± 35.1
3	4	122.0 ± 3.7	1.7 ± 0.1	561.9 ± 19.1
4	3	120.5 ± 7.4	1.6 ± 0.1	268.4 ± 16.6
5	3	115.3 ± 11.4	1.6 ± 0.2	395.8 ± 45.3
6	2	122.5 ± 3.3	1.7 ± 0.1	555.2 ± 24.6
7	4	125.9 ± 1.0	1.8 ± 0.1	296.0 ± 8.6

平均 ± 標準偏差。

表 3 流出精度の測定結果 (24 h ごと経時変化)

No.	n	0-24 h			24-48 h			48-72 h		
		流出液量 (ml)	流速 (ml/h)	ロピオン® 流出量 (mg)	流出液量 (ml)	流速 (ml/h)	ロピオン® 流出量 (mg)	流出液量 (ml)	流速 (ml/h)	ロピオン® 流出量 (mg)
1	4	41.8 ± 2.9	1.7 ± 0.0	96.8 ± 1.0	40.8 ± 1.8	1.7 ± 0.1	94.7 ± 4.7	44.5 ± 3.2	1.8 ± 0.1	100.6 ± 6.6
2	4	38.2 ± 2.0	1.7 ± 0.1	137.2 ± 6.2	35.4 ± 8.8	1.5 ± 0.4	121.8 ± 30.8	43.8 ± 3.5	1.8 ± 0.2	150.7 ± 15.0
3	4	37.2 ± 3.4	1.6 ± 0.1	172.6 ± 16.2	38.9 ± 5.1	1.6 ± 0.2	179.0 ± 27.3	45.9 ± 2.0	1.9 ± 0.1	210.7 ± 6.9
4	3	41.2 ± 2.9	1.7 ± 0.1	94.3 ± 6.6	31.7 ± 3.3	1.3 ± 0.1	73.2 ± 7.6	47.6 ± 3.8	1.8 ± 0.1	99.9 ± 8.0
5	3	38.3 ± 4.2	1.6 ± 0.2	131.5 ± 14.4	33.7 ± 5.9	1.4 ± 0.2	116.5 ± 20.4	43.4 ± 3.4	1.8 ± 0.2	147.4 ± 16.0
6	2	40.5 ± 0.3	1.7 ± 0.0	185.6 ± 1.4	34.6 ± 6.3	1.4 ± 0.3	159.7 ± 29.1	47.4 ± 2.7	1.9 ± 0.0	208.5 ± 1.3
7	4	38.5 ± 3.4	1.6 ± 0.1	90.8 ± 8.8	46.4 ± 1.1	1.9 ± 0.1	106.8 ± 3.7	41.0 ± 4.1	1.9 ± 0.2	103.9 ± 11.5

平均 ± 標準偏差。

表4 DEHP 溶出量

No.	上段; DEHP 溶出量 (μg)/下段; 流出液量 (ml)			
	0-24 h	24-48 h	48-72 h	0-72 h
1	238.2	249.7	220.3	708.2
	40.0	38.0	44.0	122.0
2	285.6	324.6	228.0	838.2
	38.0	38.0	41.0	117.0
3	344.9	347.9	310.8	1,003.6
	38.0	34.0	36.0	108.0

併用するが、特に NSAIDs はその基盤となる薬剤として軽度から中等度以上の痛みに対しても使用が推奨されている。NSAIDs はシクロオキシゲナーゼ (cyclooxygenase; COX) 阻害による炎症性プロスタグランジン類の産生を抑制することによって鎮痛効果を発揮し、オピオイドと異なり効果に限界があるものの、互いに併用することでオピオイド単独より相乗的な鎮痛効果が期待できる。特に骨転移を有する癌性疼痛には NSAIDs の使用は不可欠である¹³⁻¹⁵⁾。今回使用したフルルピプロフェンアキセチルは、プロピオン酸系 NSAIDs であり、類薬には一般除痛や解熱に頻用されるナプロキセンやロキソプロフェンがあるように消炎・鎮痛・解熱作用を有し、また消化器および腎障害が少ない点で使用しやすい NSAIDs である¹⁶⁾。癌性疼痛の緩和には NSAIDs の使用が重要であるうえに、経口投与に限れば NSAIDs には、プロピオン酸系以外により鎮痛効果の強いアリアル酢酸系 (ジクロフェナクやインドメタシン)、炎症誘導性 COX-2 を選択的に阻害して副作用の軽減が期待できるセレコキシブなどその選択肢は広い。しかし、消化器癌など経口摂取ができなくなった場合の投与方法は、ジクロフェナク坐薬およびフルルピプロフェンアキセチル注射液 (ロピオン[®]) に限られてくる。ロピオン[®] は、臨床手術後疼痛や炎症性疼痛に対するレスキューに頻用されているが、常時除痛効果を期待する場合、単回投与より 100 ~ 200 mg を 24 時間かけて持続投与する方法が有効である^{17, 18)}。また、併用薬については、神経障害性疼痛においてはリドカインやメキシレチンなどの一部の抗不整脈薬が有効であり、経口剤であるメキシレチンが服用できない場合、1 日 500 mg 前後のキシロカイン[®] がこれに替わる。神経圧迫についてはベタメタゾン等のステロイド、イレウスに伴う下痢や腹痛にはブチルスコポラミンや酢酸オクトレオチド、オピオイド性の嘔気にはハロペリドールなどが使用されることを参考に併用薬を考慮した¹⁶⁾。現在、鎮痛薬を持続投与する場合、電動式シリンジポンプあるいは patient controlled analgesia (PCA) ポンプのほか、今回使用した携帯バルーン型でディスプレイなインフューザーポンプを使う方法が挙げられる。在宅や通院治療を考慮した場合、電動式シリンジポンプは電源や携帯性に問題があり、電動 PCA ポンプも普及度の

点でまだ一般的ではなく、本邦ではディスプレイな携帯バルーン型インフューザーポンプが使用しやすい。しかし、これまでロピオン[®] をこれらインフューザーポンプに充填して持続投与した報告はなく、今回検討するに至った。

ロピオン[®] をインフューザーポンプにて安全に持続投与するためには、予定した用量の薬剤を予定時間で流出させることが必要である。一般にバルーン型インフューザーポンプからの流出は、薬液粘度に依存して遅くなるため、ロピオン濃度が高くなる場合、流出速度の低下が予想される。そこで今回使用した Baxter 製インフューザーポンプでは、充填希釈液が生理食塩液の場合、5% ブドウ糖に比べ流速が 10% 程度早くなる特性を利用して、高用量のロピオン (600 mg) を充填した際には生理食塩液を希釈液として使用した。これら工夫を加えた結果、ロピオン[®] を含む流出が、生理食塩液に対して 80 ~ 90% の流速となるよう調節可能となった。さらに、キシロカイン[®] 等併用薬をロピオン[®] に混合した場合でも 3 日間を平均して充填量の 90% 前後を投与することが可能であった。バルーン型インフューザーポンプの特徴として、流速は薬液粘度以外に流量制御部の温度、バルーンと末端部の高低差、静脈圧の影響を受ける結果、使用した Baxter 製ポンプの場合規定流速 $\pm 10\%$ の誤差があるとされる。さらに、内容量が規定充填量の 80% 以下になると流速が 5% 増加し、60% 以下になると 10% 増加するように、投与の後半に流速が増加する傾向があり、電動 PCA ポンプに比べ投与精度は劣るものである。今回の検討でも 48 ~ 72 時間における平均流速の増加傾向を認め、ロピオン[®] 投与量でみたその程度は、1 日 100 mg (2A) 投与時で 0 ~ 24 時間までと比較して最大 15.3 mg 増、150 mg (3A) 投与時で 7.6 mg 増、200 mg (4A) 投与時で 61.7 mg 増であった。臨床現場では、モルヒネやリドカイン注射液をバルーン型インフューザーポンプに充填して在宅の疼痛管理が行われているが、投与の後半での流速増加による過量投与 (嘔気、眠気など) を生じることがないように、ロピオンを充填した際にも問題なく投与が可能と推測される。しかし、ロピオン[®] 充填時のポンプの精度や投与後半に流速が早くなる性質が、臨床効果に及ぼす影響は、実際の患者適用での評価を待たなくてはならない。

ロピオン[®] の配合変化については、今回の 3 日間にわたる混合条件で外観上に凝集やクレーミングなどを認めず、文献調査上あるいはメーカーの副作用情報にも問題となる報告はなかった。配合前のロピオン[®] の平均粒子径は、約 180 nm とされ、今回使用したインフューザーポンプのフィルター (口径 5 μm) に目詰まりすることはなかった。管理上の問題で検討に至らなかったが、塩酸モルヒネとの配合変化も文献上認められず併用可能であると思われる。一

般に、脂肪乳剤の凝集やクリーミングを生じる条件として、① pH (酸またはアルカリが粒子表面のリン脂質やトリグリセリドの加水分解を促進して、安定性を損なう)、② 電解質 (特に2価のカチオン (Ca^{2+} , Mg^{2+} など) が高濃度に存在すると粒子表面の電氣的平衡がくずれ、凝集を促す)、③ アミノ酸 (特に塩基性アミノ酸は、電解質同様に電氣的に影響して凝集を促す)、④ その他 (デキストランやゼラチン製剤、多量の還元糖) などの要因が挙げられる¹⁹⁾。今回、ロピオン® に配合した薬剤には、凝集等を促す酸やアルカリ度の強い薬剤や Ca^{2+} , Mg^{2+} などのイオンを高濃度に含む薬剤がない点で安定性を推測したが、配合変化については、配合後の粒子径や主成分の含有量を評価した検討が必要であると思われる。

ロピオン® の使用においては、可塑剤として DEHP を含むポリ塩化ビニル製輸液セットを使用した場合、DEHP が製剤中に溶出するため、DEHP を含まない輸液セットの使用が推奨されている。しかし、今回使用したインフューザーポンプに付属した投与チューブには、材質としてポリ塩化ビニルが使用されており、ロピオン® を充填・使用した場合、溶出された DEHP が体内に入ることが不可避である。そこで、溶出量を測定した結果、ロピオン® の濃度に依存して多くなる傾向を認めたが、設定した混合条件において1日あたり 220.3 ~ 347.9 μg であった。DEHP の毒性として生殖毒性および内分泌攪乱作用などの毒性が挙げられるが、報告の多くがげっ歯類のものでありヒトに対する具体的な影響は推測の域にある²⁰⁻²²⁾。DEHP の耐容一日摂取量 (tolerable daily intake; TDI) は、精巢毒性試験および生殖発生毒性試験における無毒性量 3.7 ~ 14 mg/kg/day を踏まえ、種差等を考慮した安全係数として 100 をとり、40 ~ 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ (経口摂取) とされている²³⁾。DEHP の経口吸収率は、種差があるものの比較的良好 (約 45%) と考えられ、DEHP が注射で直接体内に入った場合も経口の数倍以内の TDI 値であろうと推測される²⁴⁻²⁶⁾。以上より、今回のインフューザーポンプから溶出した DEHP 量は、TDI 値から考慮して十分に安全な量であると思われる。

インフューザーポンプを使用してロピオン® を安全に投与する最後の懸念は、細菌汚染に対する注意である。一般に脂肪乳剤は、細菌が混入した場合、脂肪が細菌等の培地となるため、分割使用して 24 時間以上にわたり長時間使用することが不適とされる²⁷⁾。今回の使用方法は、滅菌されたインフューザーポンプを使用し、1回の充填にとどめ再使用しないことや調製時の手技で細菌汚染がないように無菌的に調製している。また、より大きなポリウムのポンプを使用すれば1回の充填で1週間前後の持続投与も可能であるが、細菌汚染への配慮と現実的な3日ごとの通院間隔を想定し、使用期間を72時間にとどめるなど配慮

した。その結果、5サンプルについて、24時間ごと72時間までの15ポイントのモニタリングにおいて細菌汚染は一切認められなかった。しかし、臨床適用においては、中心静脈栄養液を混注するような環境で無菌調製に慣れた薬剤師が調製することが重要であろう。

以上より、経口摂取が不可能な疼痛管理において、バルーン型インフューザーポンプを使用することにより、NSAIDs 注射剤であるロピオン® を安全かつ安定して持続静注することが可能であると思われる。

謝 辞

本研究を実施するにあたり、インフューザーポンプおよびロピオン® 静注用の提供ならびに DEHP の測定にご協力いただいたバクスター株式会社ならびに科研製薬株式会社に感謝申し上げます。

文 献

- 1) 佐藤欣也, 岡田 弘, 中山裕人, 他. フルルピプロフェンアキセチルと Preemptive analgesia について. ペインクリニック 1999; 20: 877-880.
- 2) 仁科晴弘, 本田 徹, 古泉友丈, 他. インフューザーポンプを用いた在宅緩和的化学療法が有効であった3例. 癌と化療 2006; 33: 320-322.
- 3) 内藤裕之, 稲瀬 實. 痔瘻がん患者に対する塩酸モルヒネ大量投与例と薬剤師のかかわり. 日病薬師会誌 2005; 41: 877-879.
- 4) 濱田聡子, 朝子幹也, 久保伸夫, 他. 口蓋扁桃摘出後のフェンタネストインフューザーポンプを用いた疼痛管理の検討. 日耳鼻会報 2005; 108: 944.
- 5) 中川秀之, 林田真和. 持続皮下注射装置. ペインクリニック 2009; 30: 447-455.
- 6) 林田真和, 今村佐知子. ディスポーザブル持続注入ポンプ. 麻酔 2006; 55: 1118-1127.
- 7) 森本康裕, 松元亜希子, 飯田靖彦, 他. ディスポーザブル持続注入器を使用したプロポフォール投与. 臨麻 2004; 28: 789-791.
- 8) 植田隆一, 御村光子, 佐藤公一, 他. 小児 MRI 検査におけるシリンジクターによるプロポフォール投与. 臨麻 1999; 23: 1501-1503.
- 9) 厚生労働省医薬品安全対策課通知. ポリ塩化ビニル製の医療用具から溶出する可塑剤 (DEHP) について. 医薬安発第 1017002 号, 平成 14 年 10 月 17 日.
- 10) ロピオン静注用 50 mg 製品インタビューフォーム. 2007 年 12 月作成 (新様式第 4 版), 科研製薬株式会社.
- 11) 幸保文治. 注射用サンラビンによる点滴用器具からの可塑剤 (DEHP) の溶出. 医薬ジャーナル 1997; 33: 452-457.
- 12) Allwood MC. The release of phthalate ester plasticizer from intravenous administration sets into fat emulsion. Int. J. Pharm. 1986; 29: 233-236.
- 13) Schlegel SI. General characteristics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Anti-inflammatory agents, non-steroidal. Vol. 15. Advances in pain research and therapy, Raven Press Ltd, New York, 1987; p. 209-214.
- 14) Danesh BJ, Saniabadi AR, Russell RI, et al. Therapeutic potential of choline magnesium trisalicylate as an alternative to aspirin for patients with the bleeding tendencies. Scot. Med. J. 1987; 32: 167-168.
- 15) Day RO, Furst DE, Graham GG, et al. The clinical pharmacology of aspirin salicylates. Anti-inflammatory agents,

- non-steroidal. Vol. 16. Drugs for rheumatic diseases, Churchill Livingstone, New York, 1987; p. 227-264.
- 16) 的場元弘. がん疼痛治療のレシピ 2007年版, 春秋社, 東京, p. 16-33 および p. 132-141.
 - 17) 日本麻酔科学会編. 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン改訂第2版, 2004年5月, p. 34-36.
 - 18) 吉田幸弘, 見崎 徹, 高田耕司, 他. フルルビプロフェンアキセチルの持続静脈内投与による術後鎮痛. 日本麻酔・薬理学会誌 1996; 9: 19-22.
 - 19) 仲川義人. 注射薬配合変化予測の実際, 医薬ジャーナル社, 東京, 1997; p. 1111-1116.
 - 20) Foster PM, Thomas LV, Cook MW, et al. Study of the testicular effects and changes in zinc excretion produced by some *n*-alkyl phthalates in the rat. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1980; 54: 392-398.
 - 21) Gray TJ and Butterworth KR. Testicular atrophy produced by phthalate esters. Arch. Toxicol. 1980; Suppl 4: 452-455.
 - 22) Pugh G Jr, Isenberg JS, Kamendulis LM, et al. Effects of di-isononyl phthalate, di-2-ethylhexyl phthalate, and clofibrate in cynomolgus monkeys. Toxicol. Sci. 2000; 56: 181-199.
 - 23) 厚生労働省食品衛生調査会毒性部会・器具容器包装部会合同部会. DEHPの安全性評価について(概要), 衛化第31号, 平成12年6月14日.
 - 24) Rhodes C, Orton TC, Pratt IS, et al. Comparative pharmacokinetics and subacute toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in rats and marmosets: Extrapolation of effects in rodents to man. Environ. Health Persp. 1986; 65: 299-308.
 - 25) Ikeda GJ, Sapienza PP, Couvillion JL, et al. Comparative distribution, excretion and metabolism of di-(2-ethylhexyl) phthalate in rats, dogs and miniature pigs. Food Cosmet. Toxicol. 1980; 18: 637-642.
 - 26) Schmid P and Schlatter C. Excretion and metabolism of di(2-ethylhexyl) phthalate in man. Xenobiotica 1985; 15: 251-256.
 - 27) 堀岡正義, 朝長文弥, 石射正英. 注射剤—その基礎と調剤の適用—, 南山堂, 1995; p. 151-152.

Accuracy Survey of Continuous Outflow of Flurbiprofen Axetil Injection (Ropion[®]) Using Portable Infusion Pump

Junya SATO^{*1,*4}, Kazufumi TERUI^{*1,*4}, Yoko KAWAGUCHI^{*2,*4}, Masako EBINA^{*2,*4},
Atuhiro KIKUCHI^{*3,*4}, Tetumi SATO^{*2,*4}, and Makoto HAYAKARI^{*1}

Hirosaki University Hospital, ^{*1}Department of Pharmacy, ^{*2}Department of Anesthesiology, ^{*3}Department of Neuropsychiatry, and ^{*4}Department of Palliative Care Team, Hirosaki University Hospital, 53 Honcho, Hirosaki 036-8563, Japan

Abstract: Portable infusion pump is used for continuous infusion of analgesic drug such as morphine. However, administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) with the pump has not been reported. Flurbiprofen axetil (Ropion[®]) is the only NSAID available as an injection, and its continuous infusion is highly effective in bringing about pain relief. We experimentally evaluated accuracy of outflow from the pump whether continuous infusion of Ropion[®] (100-200 mg per day) for 72 h along with the administration of other drugs (2% lidocaine injection, etc.) using portable, disposable infusion pumps (Baxter SV2) is effective in ambulatory pain management. Approximately 90% of the loaded drug was flow out within 72 h. These results suggest that the 72 h continuous infusion of Ropion[®] via an infusion pump is safe and practical for the management of cancer pain.

Key words: portable infusion pump, flurbiprofen axetil injection, non-steroidal anti-inflammatory drugs