

[原著論文]

携帯型持続注入ポンプを想定した緩和医療で使用するフルルビプロフェンアキセチル注と他剤との配合変化に関する評価

名徳 倫明^{*1} 岡 隆志^{*1} 北出 尚子^{*1} 梅谷 亮介^{*1}
中村紗矢香^{*1} 瀬名波宏昌^{*2} 浦嶋 庸子^{*1} 廣谷 芳彦^{*1}^{*1} 大阪大谷大学薬学部臨床薬剤学講座^{*2} 市立池田病院薬剤部

(2014年6月5日受理)

【要旨】 フルルビプロフェンアキセチル注は脂肪乳剤であるため、多剤との混合には注意を要する。そこで、フルルビプロフェンアキセチル注を5%ブドウ糖液または生理食塩液、さらにリドカインや他の薬剤と混合し、光遮蔽型自動微粒子測定装置を用いて粒子数を測定した。同時に、pHおよび外観変化を確認した。フルルビプロフェンアキセチル注と5%ブドウ糖液との混合では、粒子径の粗大化は観察されなかったが、フルルビプロフェンアキセチル注と生理食塩液との配合では、33℃ 曝光条件下で粒子径の粗大化がみられた。フルルビプロフェンアキセチル注を5%ブドウ糖液または生理食塩液に混合し、さらにリドカイン注を追加すると、どちらの輸液においても粒子径の粗大化がみられた。この結果より、携帯型持続注入ポンプを使用したフルルビプロフェンアキセチル注の投与では、希釈に5%ブドウ糖液のみ使用し、他の薬剤との混合は避けるべきであることが示唆された。

キーワード：緩和医療、フルルビプロフェンアキセチル注、配合変化、微粒子、携帯型持続注入ポンプ

緒 言

1986年に世界保健機関(WHO)が、「がん疼痛治療指針：Cancer Pain Relief」¹⁾としてがん性疼痛ガイドラインを公表して以来、この方法が、がん疼痛治療の基本となっている。また、鎮痛薬の使用方法として、WHO3段階除痛ラダーが用いられている²⁾。この除痛ラダーでは、痛みの程度を3段階に分け、痛みの程度に応じて使用する鎮痛薬の種類を指定している。そのうち、非ステロイド性抗炎症薬は、軽度の痛みから用い、中等度、高度な痛みに対しても併用すべき薬剤である。しかし、経口摂取困難な患者に用いられる注射用非ステロイド性抗炎症薬は、国内において許可されている医薬品としては、2013年11月に販売されたアセトアミノフェン静注液とフルルビプロフェンアキセチル注しかない。

一方、がん化学療法や疼痛緩和に用いられる薬剤の持続投与法は、通常、点滴静注あるいはシリンジポンプを用いる方法が一般的である。近年、持続投与法として、携帯型持続注入ポンプが使用されており、終末期患者において、フルルビプロフェンアキセチル注投与への携帯型持続注入ポンプの使用の検討が報告されている³⁾。しかし、フルルビプロフェンアキセチル注は脂肪乳剤であるため、他剤との混合に注意が必要である。臨床現場では、注射剤の投与

のとき多剤を併用することが多く、多剤の混合により着色、沈殿、効果・力価の低下、副作用の増強などが起こる場合があり、目に見えない不溶性微粒子が析出する可能性がある。フルルビプロフェンアキセチル注は脂肪乳剤の性質上、粒子の粗大化が懸念されるが、目視では50 μ m前後の粒子の識別が限界であり⁴⁾、それより小さい不溶性微粒子が生成する配合変化は目視では確認できない。

そこで今回、フルルビプロフェンアキセチル注と緩和医療で用いられる各種輸液および注射剤とを混合・調製した各試料の粒子径を、経時的に光遮蔽型自動微粒子測定装置を用いて測定した。また、経時的なpH変動および外観変化の観察も行ったので報告する。

方 法

1. 材 料

非ステロイド性抗炎症薬の注射剤は、フルルビプロフェンアキセチル注5ml(ロピオン[®] 静注50mg, 科研製薬)を使用した。輸液製剤は、電解質を含有しない輸液として5%ブドウ糖液500ml(大塚糖液5%, 大塚製薬工場)、電解質を含有する細胞外液補充液として生理食塩液500ml(テルモ)、の2種類を使用した。また、併用薬として、リドカイン注(静注用キシロカイン[®] 2%, アストラゼネカ)、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム注(デキササート[®] 注射液, 富士製薬工業)、プチルスコポラミン臭化物注(ブスコパン[®] 注, 日本ベーリンガーインゲルハイム)、ハロペリドール注(セレネース[®] 注, 大日本住友製

薬)を使用した。

2. 試料の調製

各試料の配合量を表1に示した。クリーンベンチ内で、100ml用ガラス瓶(マイティーバイアル, マルエム)に5%ブドウ糖液または生理食塩液を秤取後、フルルビプロフェンアキセチル注および併用薬を無菌的に、泡立てないように混合調製した。各薬剤の配合比は、佐藤らの報告³⁾を参考に、実際に臨床で想定される配合量を、携帯型持続注入ポンプ(Baxter SV2:規定流量2.0ml/h,最大充填量130ml)に3日分充填した場合の比率とした。

3. 試料中の不溶性微粒子数の測定

不溶性微粒子数の測定は、第十六改正日本薬局方「注射剤の不溶性微粒子試験法 第1法 光遮蔽粒子計数法」⁵⁾に準拠して実施した。本研究では、不溶性微粒子の経時的变化を測定するため、容易かつ短時間で測定可能な光遮蔽粒子計数法を選択した。微粒子数は、光遮蔽型自動微粒子測定装置(KL-04A:リオン)を使用して、調製直後、1, 3, 6, 9, 12, 24, 48, 72時間後と経時的に測定した。測定微粒子数は、1.3~2, 2~5, 5~10, 10~25, 25~50, 50 μ m以上の微粒子径範囲の粒子数とした。1回のサンプル測定量を5mlとして4回測定した後、2回目以降の3回の値の平均値を採用し、3つのサンプルの平均値を測定値とした。微粒子の経時的变化の評価は、調製直後の各粒子径範囲での微粒子数と各時間での微粒子数との比較とした。測定溶液は、試料0.1mlを採取し、50mlの超純水で希釈したものを使用した。希釈に用いた超純水は、0.22 μ mフィルターでろ過した超純水を100mlガラス容器に充填したものである。さらに、容器に充填した超純水は、脱気目的で2日間静置後、光遮蔽型自動微粒子測定装置を用いて不溶性微粒子が測定されないことを確認したものを使用した。測定器具に付着している異物を取り除く

ため、微粒子測定に使用する器具はすべて超純水で洗浄した。試料の保存は25 \pm 1 $^{\circ}$ C, 暗所および33 \pm 1 $^{\circ}$ C, 曝光(7,000lx)の2条件下とした。

4. pH変動・外観変化

25 \pm 1 $^{\circ}$ C, 暗所および33 \pm 1 $^{\circ}$ C, 曝光条件で保存した各試料のpH変動および外観変化を経時的に測定した。pH測定には、pH計セブンイージャー(メトラー・トレド)を用いた。測定値は3サンプルの平均とした。また、外観変化を、瓶の外側から肉眼で観察した。測定および観察は、調製直後、1, 3, 6, 9, 12, 24, 48, 72時間後に行った。

結 果

1. 各試料の不溶性微粒子数

25 $^{\circ}$ C暗所条件下での各試料の粒子径別不溶性微粒子数の経時的变化を図1に、33 $^{\circ}$ C曝光条件下での各試料の粒子径別不溶性微粒子数の経時的变化を図2に示した。

25 $^{\circ}$ C暗所条件下では、フルルビプロフェンアキセチル注を5%ブドウ糖液に希釈した試料(処方1, 2)および生理食塩液に希釈した試料(処方3, 4)において、不溶性微粒子の粒子径の経時的变化はみられなかった。しかし、リドカイン注を併用した試料(処方5~10)では、粒子径1.3~2 μ mの小さな微粒子がみられたが、徐々に粒子径の大きな微粒子が増加した。大きな微粒子が増加するとともに、粒子径の小さな微粒子が減少した。また、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム注、ブチルスコポラミン臭化物注およびハロペリドール注を同時に併用した試料(処方9, 10)では、併用していない試料(処方5~8)に比較し、粒子径がより急激に粗大化することが観察された(図1)。

33 $^{\circ}$ C曝光条件下では、フルルビプロフェンアキセチル

表1. 各試料の配合量

処方 No.	フルルビプロフェン アキセチル注	輸 液	併用薬
1	15ml	5%ブドウ糖液 50ml	—
2	30ml	5%ブドウ糖液 35ml	—
3	15ml	生理食塩液 50ml	—
4	30ml	生理食塩液 35ml	—
5	15ml	5%ブドウ糖液 12.5ml	リドカイン注 37.5ml
6	30ml	5%ブドウ糖液 12.5ml	リドカイン注 22.5ml
7	15ml	生理食塩液 12.5ml	リドカイン注 37.5ml
8	30ml	生理食塩液 12.5ml	リドカイン注 22.5ml
9	15ml	5%ブドウ糖液 5ml	リドカイン注 37.5ml デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム注 1.5ml ブチルスコポラミン臭化物注 4.5ml ハロペリドール注 1.5ml
10	15ml	生理食塩液 5ml	リドカイン注 37.5ml デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム注 1.5ml ブチルスコポラミン臭化物注 4.5ml ハロペリドール注 1.5ml

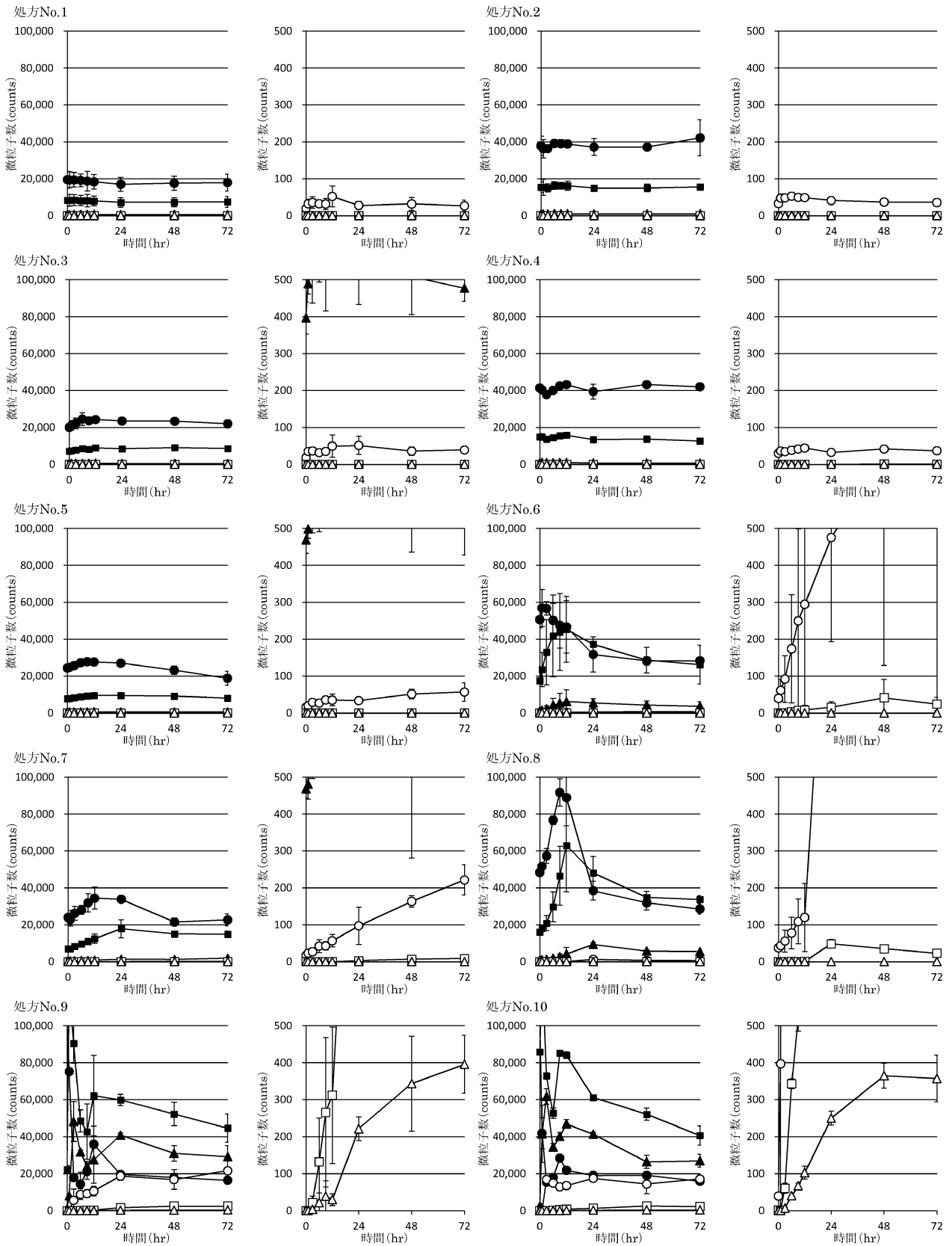


図1 25°C暗所条件下での各試料の粒子径別不溶性微粒子数の経時的変化。●：1.3～2 μ m，■：2～5 μ m，▲：5～10 μ m，○：10～25 μ m，□：25～50 μ m，△：50 μ m以上。Mean \pm SD. n = 3. 処方No. は表1に準ずる。各処方の右図は左図の微粒子数のスケールを1/200にしたもの。

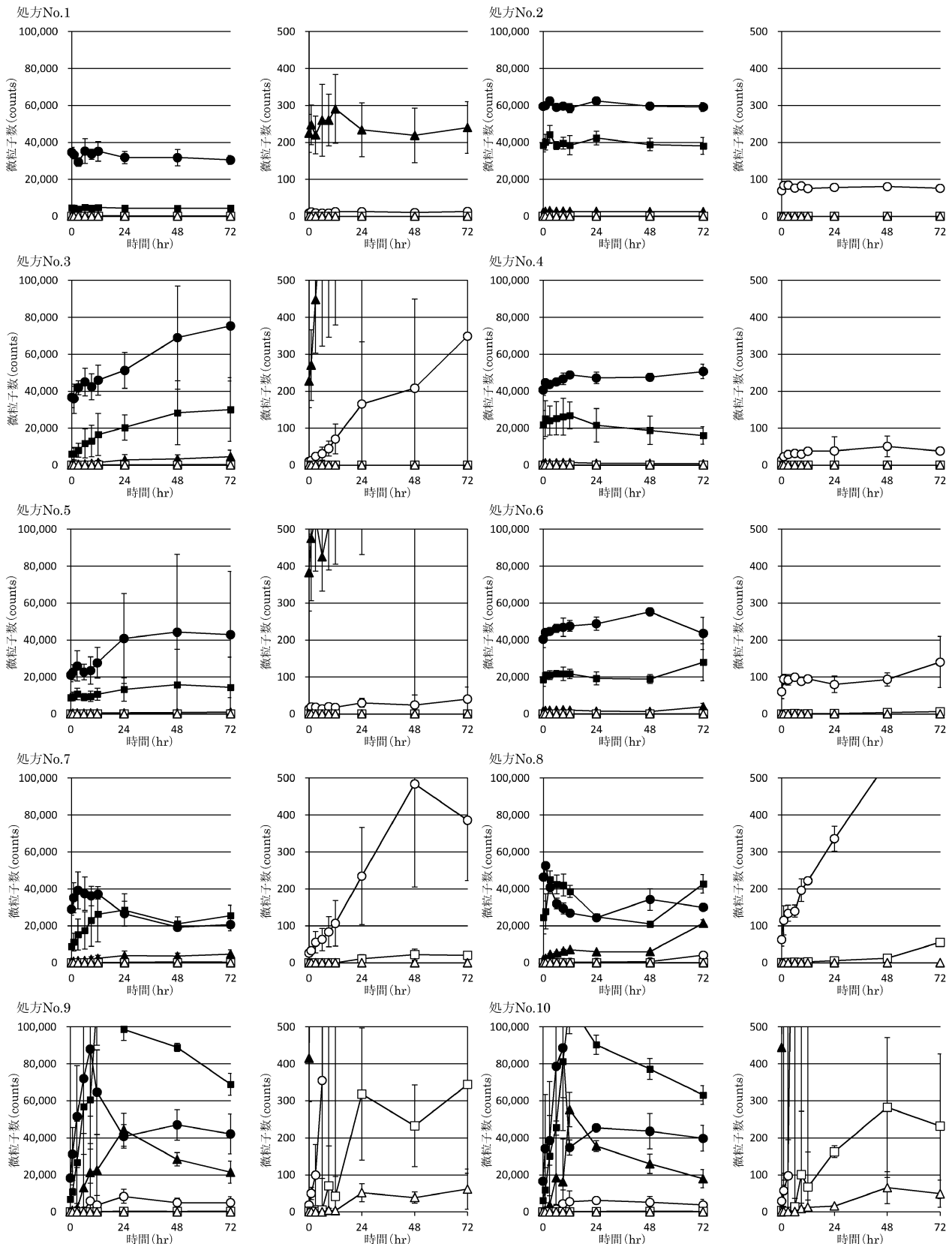


図2 33°C暗所条件下での各試料の粒子径別不溶性微粒子数の経時的変化。●：1.3～2 μm ，■：2～5 μm ，▲：5～10 μm ，○：10～25 μm ，□：25～50 μm ，△：50 μm 以上。Mean \pm SD. $n = 3$. 処方No. は表1に準ずる。各処方の右図は左図の微粒子数のスケールを1/200にしたもの。

注を5%ブドウ糖液に希釈した試料(処方1, 2)およびフルルビプロフェンアキセチル注30mlを生理食塩液に希釈した試料(処方4)において、不溶性微粒子の粒子径の大きな経時変化はみられなかったが、フルルビプロフェンアキセチル注15mlを生理食塩液に希釈した試料(処方3)では各粒子径の粗大化がみられた。また、リドカイン注を併用した試料(処方5~10)では25℃暗所条件下と同様、粒子径の粗大化がみられ、またデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム注、ブチルスコポラミン臭化物注およびハロペリドール注を同時に併用した試料(処方9, 10)では、併用していない試料(処方5~8)と比較して粒子径がより急激に粗大化することが観察された(図2)。

2. 各試料におけるpH変動および外観変化

各条件下での各試料におけるpHおよび外観の経時変化

化を表2に示した。

各試料におけるpHは、25℃暗所、33℃曝光下のどちらの条件においても、調製直後から72時間までに大きな変動はみられなかった。

各試料における外観変化は、処方6, 8では、25℃暗所条件下において72時間後にクリーミングが確認された。また、処方9, 10において、48時間後には油層分離が観察された。33℃曝光条件下では、25℃暗所条件下で外観変化が起こった処方において、同様に処方6, 8では、48時間後にクリーミング、72時間後に油層分離を、また処方9, 10では、24時間後にクリーミング、さらに48時間後では、油層分離を観察した。

表2 各条件下での各試料の外観およびpHの経時変化

処方 No.	容量 (ml)	混合後の経過時間 (h)									
		0	1	3	6	9	12	24	48	72	
25℃ 暗所条件	1	外観	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		pH	6.02	6.44	5.74	6.24	6.08	6.09	6.41	6.45	6.07
	2	外観	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		pH	5.60	5.39	5.21	5.45	5.16	5.16	5.15	5.15	5.17
	3	外観	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		pH	6.12	5.80	5.94	5.77	5.68	5.76	5.81	5.81	5.77
	4	外観	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		pH	5.84	5.65	5.61	5.26	5.44	5.35	5.41	5.45	5.52
	5	外観	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		pH	5.90	6.07	5.97	5.96	6.00	5.99	5.94	6.00	5.99
6	外観	—	—	—	—	—	—	—	—	クリーミング	
	pH	6.01	6.04	5.97	6.00	6.02	5.97	5.86	5.99	5.94	
7	外観	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	pH	6.01	5.84	5.74	5.76	5.78	5.78	5.73	5.78	5.76	
8	外観	—	—	—	—	—	—	—	—	クリーミング	
	pH	5.98	5.82	5.78	5.77	5.79	5.78	5.72	5.80	5.80	
9	外観	—	—	—	—	—	—	—	油層分離	油層分離	
	pH	6.21	5.97	5.94	5.94	5.91	5.91	5.89	5.95	5.94	
10	外観	—	—	—	—	—	—	—	油層分離	油層分離	
	pH	6.17	5.98	5.95	5.92	6.02	5.97	5.93	5.98	6.00	
33℃ 曝光条件	1	外観	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		pH	5.86	6.16	6.38	6.12	6.97	6.25	6.38	6.16	5.92
	2	外観	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		pH	5.49	5.39	5.20	5.21	6.06	5.34	5.66	5.87	5.61
	3	外観	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		pH	5.78	5.83	5.78	5.79	5.84	5.69	5.76	5.71	5.71
	4	外観	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		pH	5.45	5.36	5.37	5.40	5.59	5.49	5.58	5.56	5.52
	5	外観	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		pH	5.99	5.91	5.79	5.79	5.83	5.81	5.78	5.83	5.83
6	外観	—	—	—	—	—	—	—	クリーミング	油層分離	
	pH	6.17	5.94	5.81	5.94	5.82	5.83	5.81	5.83	5.84	
7	外観	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	pH	5.80	5.73	5.59	5.57	5.60	5.59	5.55	5.59	5.56	
8	外観	—	—	—	—	—	—	—	クリーミング	油層分離	
	pH	5.92	5.76	5.61	5.61	5.63	5.63	5.63	5.64	5.62	
9	外観	—	—	—	—	—	—	クリーミング	油層分離	油層分離	
	pH	5.97	5.89	5.76	5.78	5.81	5.75	5.77	5.75	5.77	
10	外観	—	—	—	—	—	—	クリーミング	油層分離	油層分離	
	pH	5.99	5.90	5.76	5.76	5.78	5.76	5.71	5.75	5.74	

考 察

「WHO 方式」がん疼痛治療法では、NSAIDs を第一段階として用いる。また、NSAIDs によっても十分な効果が得られないときは、オピオイドを使用する²⁾。今回の処方では、NSAIDs であるフルルビプロフェンアキセチル注を基本薬として、神経障害性疼痛に使用するリドカイン、神経圧迫等に使用するデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム、イレウスに伴う下痢や腹痛に使用するブチルスコポラミン臭化物およびオピオイド性の嘔気を使用するハロペリドールを、佐藤らの報告³⁾を参考に、実際に臨床で想定される処方を考慮しながら配合比率を決定した。さらに、保存条件では、25℃暗所以外に 33℃曝光 (7,000lx) 下の過酷条件で行った。その理由として、携帯型持続注入ポンプを使用する場合、外来患者が主な対象となることがあげられる。携帯型持続注入ポンプは、流速を安定的に保つため流量制御器を患者の肌に密着固定させて携帯する⁶⁾。ポンプ自身も肌に近い場所で携帯するため、薬剤の温度が高くなることが想定される。また、患者によっては、遮光せずに太陽光線下での携帯も想定される。

フルルビプロフェンアキセチル注は、脂肪乳剤に含有されているため、他剤との配合変化が大きな問題となる。脂肪乳剤の粒子の安定性は、pH、糖、電解質、アミノ酸、デキストランやゼラチン製剤などの血漿増量剤に影響されることが考えられる^{7,8)}。そのうち電解質は、粒子安定性に及ぼす影響が大きい。特に 2 価の陽イオンが高濃度に存在すると、粒子表面の電気二重層が圧縮されて、電気的保護作用が減少し、粒子間凝集を惹起する⁹⁾。今回の 33℃曝光条件下での生理食塩液に混合した処方では、2 価の陽イオンは含まれていない。しかし、生理食塩液に 1 価の陽イオンを含むため、温度および光の影響も加味されて粒子が不安定となり、粒子径が増大したと考えられる。また、脂肪乳剤と各種高カロリー輸液製剤との配合変化において、室温と冷所を比較した結果、本結果と同様に、外観や粒子径の変化は室温のほうが早く観察されたと報告されている^{10,11)}。

Lilley¹²⁾ や Park ら¹³⁾ の報告では、プロポフォール含有脂肪乳剤にリドカインを配合すると、乳剤の安定性が急速に失われ、短時間内、通常は 30 分以内に、エマルジョン粒子が巨大化もしくはエマルジョンが破壊されて、水相と油相とに分離すると報告している。今回、リドカイン注を併用した処方に関しては、すべて粒子径の粗大化がみられ、プロポフォール同様、フルルビプロフェンアキセチル注においても、含有する脂肪乳剤の不安定化にリドカインが大きく関与していることが示唆された。さらには、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム、ブチルスコポラミン臭化物、ハロペリドール等を追加併用することにより、

粒子の粗大化が、リドカイン単独での併用に比較して急激に起こる。しかし、どの薬剤が大きく関与するかは、今後の検討課題である。

脂肪粒子の不安定化の過程には、油滴の生成、凝集およびクリーミングの 3 つの現象が関与している⁹⁾。しかし、脂肪乳剤との配合変化を考えるうえで、まず脂肪粒子そのものの変化と、脂肪乳剤が白濁していることによる他成分の変化を、直接観察できない危険性のあることに注意する必要がある。今回、多くの処方では、数時間の経過により脂肪乳剤の粒子径の粗大化がみられたにもかかわらず、外観変化が観察された処方はわずかであり、外観変化がみられた場合も 24 時間経過以降であり、粒子径の粗大化との時間差がみられた。これらの結果より、フルルビプロフェンアキセチル注のような脂肪乳剤の配合変化の確認に、不溶性微粒子数を経時的に測定することは非常に有用であることが示唆された。

本研究より、フルルビプロフェンアキセチル注と 5% ブドウ糖液の単独処方での混合では、両条件において 72 時間経過時においても粒子径の粗大化はみられず、安定であった。しかし、生理食塩液との混合では、温度や光の影響で粒子径の粗大化がみられた。また、リドカインなどの薬剤との併用処方では、より経時的な粒子径の粗大化がみられた。これらの結果から、携帯型持続注入ポンプを使用したフルルビプロフェンアキセチル注の投与では、5% ブドウ糖液等のみの単独処方をい、他の薬剤との混合は避ける必要があることが示唆された。

文 献

- 1) World Health Organization (ed.), Cancer Pain Relief, World Health Organization, Geneva, 1986.
- 2) 武田文和, “がんの痛みの鎮痛薬治療マニュアル—すべてのがん患者の痛みからの解放のために”, 第 1 版, 金原出版, 東京, 1994.
- 3) 佐藤淳也, 照井一史, 川口陽子, 他. 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 (ロビオン® 静注) 持続流出の精度調査. 日緩和医療誌 2009; 2: 87-92.
- 4) 中井由佳, 徳山絵生, 吉田 都, 他. 注射剤の配合変化によるリスクの回避—注射用セフトリアキソンナトリウムとカルシウム含有製剤の配合変化を例にして—. 静脈経腸栄養 2009; 24: 1175-1182.
- 5) 第十六改正日本薬局方解説書, 廣川書店, 東京, 2011, B575-B582.
- 6) シュアーフューザー A 添付文書, ニプロ株式会社.
- 7) 木村信良, 山田栄一. 静注用脂肪乳剤 (Intrafat) に関する研究. 診断と治療 1970; 45: 1889-1899.
- 8) 馬庭芳朗, 谷村 弘, 嶋本哲也, 他. ワンバック高カロリー輸液の再考. 外科と代謝・栄養 1997; 31: 17-22.
- 9) 仲川義人編. 注射薬配合変化予測の実際, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1997; p.111-116.
- 10) 山岡桂子, 沖永荘一, 中島康雄, 他. 脂肪乳剤と総合ビタミン剤を配合した高カロリー輸液剤の安定性. 薬剤学 1986; 46: 222-228.
- 11) 山岡桂子, 沖永荘一, 中島康雄, 他. 高カロリー輸液剤

- (1 バイアル型ビタミン剤添加) と脂肪乳剤との配合変化.
病院薬学 1990; 16: 125-132.
- 12) Lilley EM, Iserl PR, Carasso ML, et al. The effect of the addition of lignocaine on propofol emulsion stability. Anaesthesia 1996; 51: 815-818.
- 13) Park JW, Park ES, Chi SC, et al. The effect of lidocaine on the globule size distribution of propofol emulsions. Anesth. Analg. 2003; 97: 769-771.

Assessment of Incompatibility in Flurbiprofen Axetil Injection Mixed with Other Drugs for Palliative Care Using a Portable Infusion Pump

Michiaki MYOTOKU^{*1}, Takashi OKA^{*1}, Naoko KITADE^{*1}, Ryosuke UMETANI^{*1},
Sayaka NAKAMURA^{*1}, Hiromasa SENAHARA^{*2}, Yoko URASHIMA^{*1},
and Yoshihiko HIROTANI^{*1}

^{*1}Laboratory of Clinical Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Osaka Ohtani University,
3-11-1 Nishikiori-Kita, Tondabayashi 584-8540, Japan

^{*2}Department of Pharmacy, Ikeda Municipal Hospital,
3-1-18, Johnan, Ikeda 563-8510, Japan

Abstract: As flurbiprofen axetil injection is a fat emulsion, caution is needed when mixing it with other drugs. In this study, we mixed flurbiprofen axetil injection with a 5% glucose solution or physiological saline and lidocaine/other drugs, and measured the number of particles using a light obscuration particle counter. Simultaneously, changes in pH and appearance were confirmed. When flurbiprofen axetil injection was mixed with a 5% glucose solution, there was no increase in the particle diameter. However, when it was mixed with physiological saline, there was an increase in the particle diameter at 33°C under light-exposed conditions. When mixing flurbiprofen axetil injection with a 5% glucose solution or physiological saline and lidocaine injection, the two solutions showed an increase in the particle diameter. This suggests that, for the administration of flurbiprofen axetil injection using a portable infusion pump, it should be diluted with 5% glucose solution alone, and it must not be mixed with other drugs.

Key words: palliative care, flurbiprofen axetil injection, incompatibility, portable infusion pump, particle