

学位論文（博士）

抗悪性腫瘍薬の投与に影響を及ぼす
環境因子に関する研究

2021年9月

星薬科大学大学院 薬学研究科

薬学専攻

疾患病態解析学

安部 智哉

目次

論文リスト	p. 1
略語リスト	p. 2
第 1 章 緒論	p. 3
第 2 章 シスプラチンの安定性に対する異なる遮光条件の影響	p. 7
第 3 章 携帯型ディスポーザブル注入ポンプからの薬剤排出に対する気温と薬物濃度の影響	p. 23
第 4 章 総括	p. 33
謝辞	p. 35
参考文献	p. 36

論文リスト

本論文は、学術雑誌に掲載された次の報文を基礎とするものである。

- 1) Tomoya Abe, Daigo Matsumoto, Toshiaki Nakayama, Yukinari Shimazaki, Atsunobu Sagara, Dan Kanehira, Takuya Azechi, Fumiaki Sato, Hiroyasu Sakai, Tetsuro Yumoto, and Junzo Kamei. Effect of Different Shielding Conditions on the Stability of Cisplatin. *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*. 6:3(2020)

- 2) Tomoya Abe, Kazumasa Matsuzaka, Toshiaki Nakayama, Masanobu Otsuka, Atsunobu Sagara, Fumiaki Sato, and Tetsuro Yumoto. Impact of air temperature and drug concentration on liquid emission from elastomeric pumps. *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*. 7:1(2021)

論文 1.を第 2 章に、論文 2.を第 3 章に使用した。

略語リスト

Al; Aluminum foil アルミホイル

BSC; Brown shading cover 茶色遮光カバー

BA; Bioavailability バイオアベイラビリティ

CDDP; Cisplatin シスプラチン

EPs; Elastomeric pumps 携帯型ディスポーザブル注入ポンプ

HPLC; High-performance liquid chromatography 高速液体クロマトグラフィー

MAC; Milky-white anti-exposure cover 乳白色曝露対策カバー

NSC; No shading cover 遮光カバー無し

PE; Polyethylene ポリエチレン

PP; polypropylene ポリプロピレン

YSC; Yellow shading cover 黄色遮光カバー

5-FU; Fluorouracil フルオロウラシル

第1章 緒論

医療機関において薬剤師は、対物業務である調剤業務、製剤業務、医薬品情報業務に加えて、対人業務である病棟薬剤業務、治験業務、外来化学療法業務、薬剤師外来等、多岐にわたる分野で業務を展開している。また、がん、感染制御、精神科、妊婦・授乳婦、HIV感染症等の領域では、より専門的な知識を有する薬剤師を養成し、チーム医療の中で職能を発揮している。

がん医療における薬物療法は、手術や放射線治療と並ぶ三大治療の一つとして位置づけられている。がん薬物療法は、腫瘍を縮小して手術で切除可能とすることを目的とした術前化学療法や、手術後の再発転移の予防を目的とした術後化学療法、さらに、がんの根治が望めない状況で病状の進行を遅らせることを目的とした化学療法等、患者の病態や病期によって多種多様な抗悪性腫瘍薬の組み合わせ（レジメン）で治療が行われている。

このようながん薬物療法の高度・多様化を背景としてチーム医療やファーマシューティカルケアの重要性が高まり、薬剤師の職能も対人業務へシフトしてきているが、一方で、近年の新規治療薬の登場やレジメンの増加は、化学療法における抗悪性腫瘍薬の安定性という視点でその管理を複雑化させており、医療チームにおける唯一の化学の専門家として高度な対物業務も従来以上に求められている。

薬剤の安定性を考慮するにあたり、時間経過により物理化学的な安定性が損なわれる薬剤や、光や温度の影響によって治療効果が減弱してしまう薬剤は多

数存在¹⁾し、調製から投与終了までを想定した時間、保管温度、および遮光等、薬剤の特性に合わせた慎重な管理が必要となる。また、医療現場の多くの場面において、種々の薬剤は、薬剤師によって適切に保管・管理されている²⁾が、一度薬剤師の手元から離れると管理の徹底が困難な場合もある。つまり、薬剤調製後は、投与を管理する看護師や、投与中の患者本人の行動を直接モニタリングすることが困難なため、薬剤師による情報提供を事前に行なっても、必ずしも適切な環境が維持された状態で薬剤投与が行われているとは限らない。そのため、実際には、臨床現場の様々な環境因子により理論値通り投与が完了していない可能性が考えられる。

これまでの物性化学的な知見から、光によって力価が低下する薬剤に対しては、一般的に遮光することでその影響を防ぐことが可能とされている。実際、薬剤の保管時は、外箱や褐色瓶によって遮光されているため光の影響は受けにくい。抗悪性腫瘍薬は輸液に希釈して投与される場合が多く、その際使用される輸液容器はポリプロピレン (PP) やポリエチレン (PE) といった遮光性能の低い材質が汎用されている。そのため、光による影響を受けやすい抗悪性腫瘍薬については、保管時と比較して投与時は力価低下を引き起こす可能性がある。また、温度による影響についても同様に保管時と投与時では注意点が異なる。温度管理に注意を要する薬剤に関しては、適切な薬品庫内で管理されることで薬剤の物理化学的な安定性は保証されているが、薬剤投与時は季節、天候、時間帯、地域等によって刻々と温度は変化する。加えて、長時間に及ぶレジメンで

は、常に一定の温度を保つことは困難であり、短時間のレジメンと比較して温度による影響が大きい。

このような事例に対して臨床現場では、限られた情報源をもとに最低限のリスク回避はしているものの、明確なエビデンスが確立されておらず、経験的な方法論を用いて投与が実施されているケースがある。抗悪性腫瘍薬を例に挙げれば、悪性リンパ腫や神経芽腫の治療ではシスプラチン（CDDP）の持続投与を行うが^{3,4)}、CDDP 投与時の遮光の必要性は認識されているものの、遮光の方法や材質等の詳細は明らかではなく、対処方法も各医療施設で異なっている。また、大腸がんに対する FOLFOX や FOLFIRI、膵臓がんに対する FOLFIRINOX では、長時間に及ぶフルオロウラシル（5-FU）の 46 時間持続投与が必要であることから⁵⁻⁷⁾、5-FU を充填した携帯型ディスプレイ注入ポンプ（EPs）を使用している。その中で、患者自身から薬剤の排出不良を訴えられることがあるが、原因が不明であることから適切な対応策を提示することができていない。このような臨床現場で遭遇するクリニカル・クエスチョンに対して、薬剤師は薬学を武器にファーマシスト・サイエンティストとして課題解決を目指していくことも重要な職能と考える。

そこで本研究では、抗悪性腫瘍薬の安定性に焦点を当て、投与において臨床現場の環境因子が投与量に与える影響として課題提示した 2 点のクリニカル・クエスチョンについて、基礎薬学研究を通じて臨床にフィードバック、提言するための知見を得ることを目的とした。

はじめに、種々のがん種に適応のある CDDP の経時的な物理化学的安定性の確認と適切な遮光条件の探索を行った (第 2 章)。続いて、長時間投与で使用される EPs からの 5-FU 排出に対する気温の影響について検討を行った (第 3 章)。

第2章 シスプラチンの安定性に対する異なる遮光条件の影響

第1節 緒言

薬剤の物理化学的な安定性は、温度、湿度、光等の様々な環境因子の影響を受けるため、医薬品が製造されてから患者に投与されるまでの間、その品質が保持されることが不可欠であり、適切な管理が求められている。

抗悪性腫瘍薬は、輸液に希釈して投与される場合が多く、その際、使用される輸液容器の材質は一般的に遮光性能の低いものが汎用されていることから、特に光による影響を受けやすい製剤を投与する場合は、保管時と比較して力価低下を引き起こす可能性がある。

多くのがん薬物療法で用いられる CDDP は⁸⁾、保管時・投与時において遮光が必要な薬物であり、光への曝露が力価の低下を招く一因子であることが知られている。そのため、ESHAP³⁾を代表とする CDDP の投与時間が 24 時間以上となる治療においては、輸液への希釈後に適切な遮光管理が求められている。しかし、CDDP のインタビューフォームに記載されている安定性情報は、「10 mg/500 mL、蛍光灯下 500 Lux、24 時間」⁹⁾ と情報が限られている。また、先行研究において pH の上昇と短波長光 (350~490 nm) への曝露の両方が CDDP の物理化学的な安定性に影響を与えることが報告されているが¹⁰⁾、CDDP の物理化学的な安定性を維持するための詳細な条件は明らかにされていない。

以上から、CDDP の保管時、投与時において光曝露に対する物理化学的な安定

性を様々な施設、環境条件のもとで検討する場合、情報は極めて不足しており、対応も各医療施設に委ねられているのが現状と考える。

そこで本研究では、異なる種類の遮光カバーを用いて、各遮光条件下での CDDP の物理化学的な安定性を検討することで、臨床現場で実施可能かつ効果的な遮光方法を決定することを目的とした。

第2節 試験方法

2-1 試験概要

照度は、CDDP の安定性試験の条件 (500 Lux)⁹⁾および日本工業規格照明基準総則 (JIS Z9110-2010) の保険医療施設における各領域の照度 (病室:100 Lux、廊下:200 Lux) をもとに¹¹⁾、蛍光灯下 1,000 Lux に設定した。CDDP 濃度は、50、100、250 µg/mL の3濃度を設定した。遮光条件は、アルミホイル (Al)、茶色遮光カバー (BSC) (テルモ (株))、黄色遮光カバー (YSC) (セーフミック[®] (JMS (株)))、および乳白色曝露対策カバー (MAC) (ケモカバー[®] (パルメディカル (株))) の4種類の遮光カバーを使用した場合と遮光カバー無し (NSC) の場合の計5条件とした。各濃度と各遮光条件の計15種類について、経時的な残存率を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により測定した。また、測定時における pH も同時に測定した。サンプルの採取時間は、希釈直後を 0 h とし、3 h、6 h、24 h、48 h、72 h、96 h、120 h とした。残存率測定は、第十七改正日本薬局方シスプラチン定量法に準拠した。

2-2 試薬

試料溶液および標準液に用いた CDDP は、日本化薬社製のランダ[®]注を用いた。また、CDDP の希釈に用いた生理食塩液は、大塚製薬工場の大塚生食[®]を用いた。HPLC 移動相用の酢酸エチルは、和光純薬工業社製、メタノールは関東化学社製、N,N-ジメチルホルムアミドは和光純薬工業社製を用いた。精製水はミ

リポア製 Milli-Q の超純水装置で調製したものをを用いた。

2-3 標準液の調製

検量線用スタンダードは、CDDP を生理食塩液で希釈し、2、5、10、20、50、100、200、500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の 8 濃度を作製した。

2-4 試料溶液の調製

試料溶液は、CDDP を生理食塩液で希釈し、50、100、250 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の 3 濃度を作製した。また、希釈した試料を PE 製の大塚生食[®]50 mL の空容器に充填した。

2-5 残存率測定機器及び測定条件

HPLC 分析装置には AGILENT TECHNOLOGIES 1200 Series systems (Degasser:G1322A, Bin pump:G1312A, Autosampler:G1329A, Diode array detector:G1315B) を使用した。測定波長は 310 nm に設定した。分析カラムには Develosil NH2-5 Analysis column, 5 μm , ID 4.6 mm x L 250 mm を使用し、カラム温度は 25°C に設定した。移動相は酢酸エチル/メタノール/水/N,N-ジメチルホルムアミド混液 (25:16:5:5)、流速は 1.6 mL/min に設定した。測定試料は、サンプル 60 μL にメタノール 180 μL を加えたものとした。試料の注入量は 40 μL 、理論段数は 3,000 以上、シンメトリー係数は 2.0 以下、相対標準偏差は 1.0%未満の条件で測定を行った。

2-6 各遮光カバーの透過率の測定

4種類の遮光カバーについて、紫外可視分光光度計 UV-1850（（株）島津製作所）を用いて、紫外可視領域の光を 200 nm から 800 nm まで波長を変化させて透過率を測定した。

2-7 pH 測定

各時間において採取したサンプルについて、HORIBA LAQUAtwin B-712 を用いて pH を測定した。

2-8 試料溶液保管条件と照度設定

各濃度と各遮光条件の計 15 種類の試料を、ISO クラス 6 のクリーンルーム内の長方形の台の上で室温保管し、長方形の台の四隅と中央部分の照度が蛍光灯下、約 1,000 Lux になるように高さを設定した。照度はデジタル照度計 1L-1012（（株）アイ電子技研）を用いて確認した。

第3節 結果

3-1 CDDP 測定条件の検討

CDDP 定量法に関する試験条件を検討した結果、回帰直線は $y = 0.1343x + 0.0732$ 、相関係数 $R^2 = 0.999$ であった (Fig. 1)。

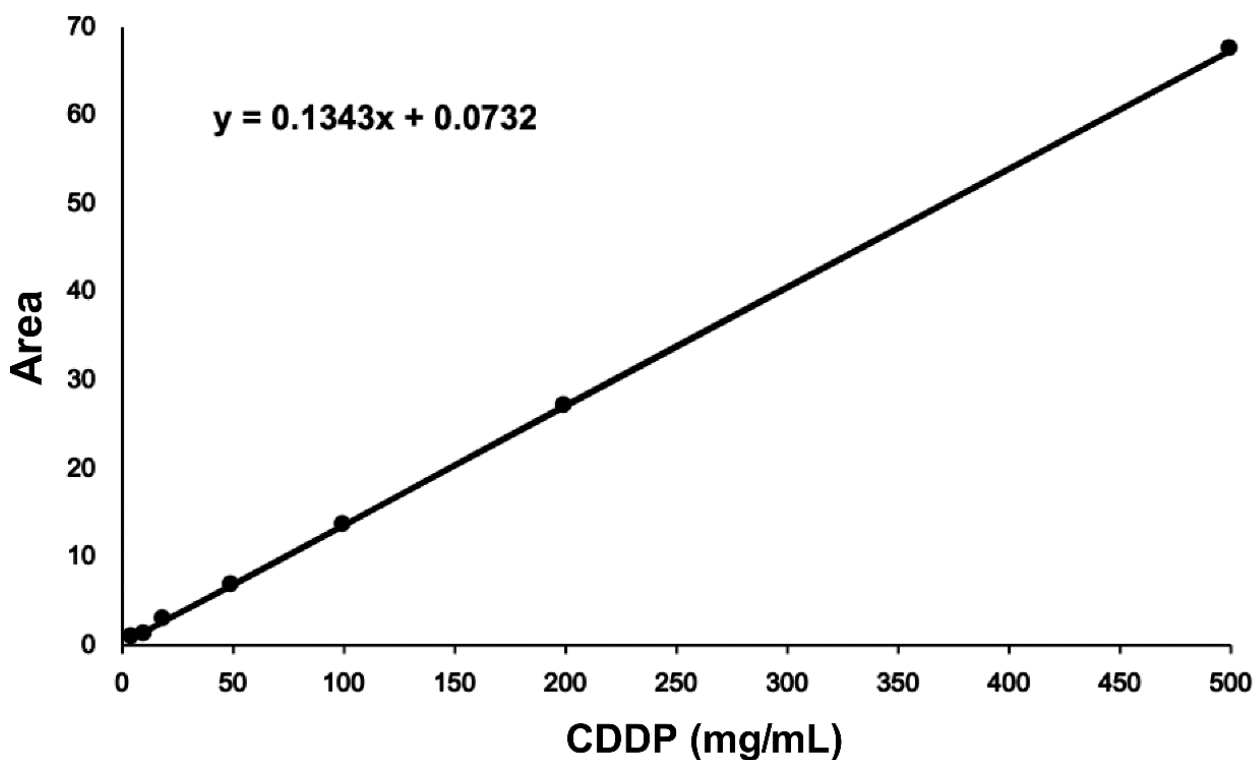


Fig. 1 HPLC calibration curve of CDDP

システムの性能は、理論段数（3000 以上）：6441、シンメトリー係数（2.0 以下）：0.79 であった。システムの再現性は、相対標準偏差（1.0%未満）：0.80% であった（Fig. 2）。

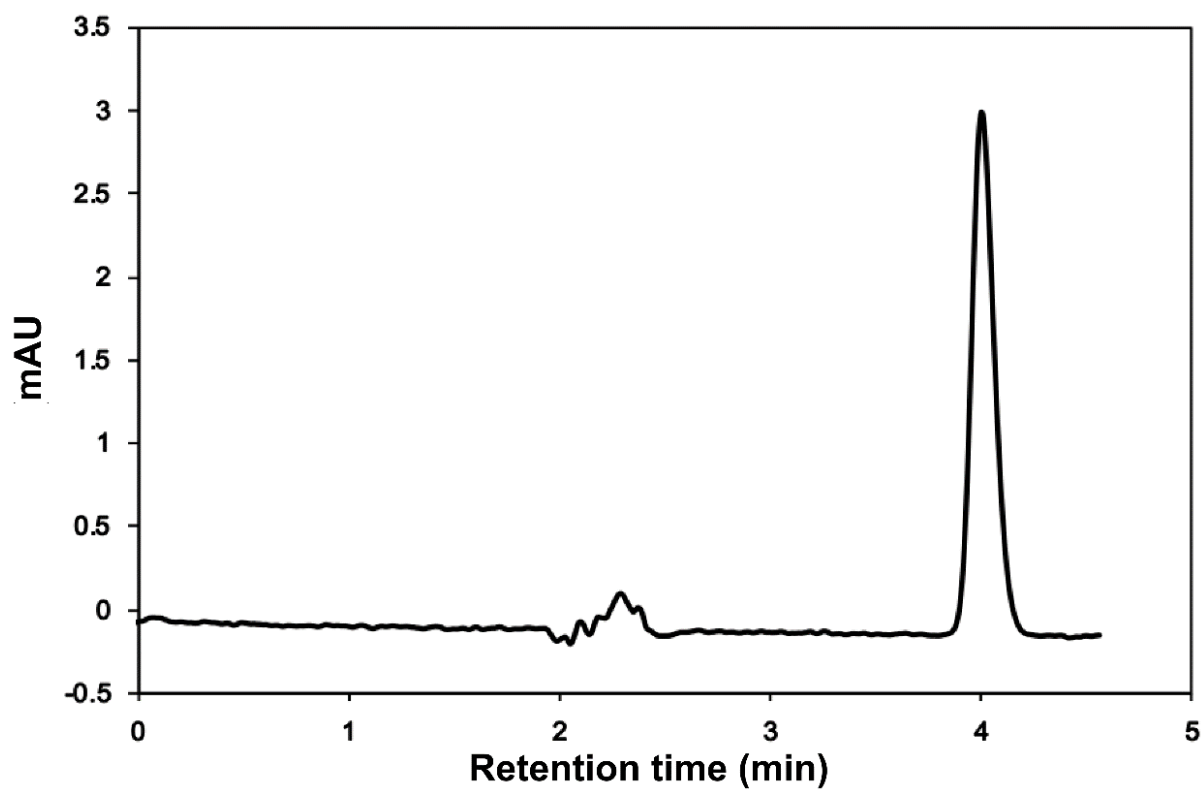


Fig. 2 A typical chromatogram of CDDP.

3-2 各遮光カバーの透過率

光の波長を 200 nm から 800 nm まで変化させた時の各遮光カバーの光透過率を Fig. 3 に示す。Al は、いずれの波長においても透過しなかった。BSC は、440 nm 付近から透過しはじめ、600 nm で約 70%の透過率であった。YSC は、440 nm 付近から透過しはじめ、500 nm 付近から急激に透過率が上昇し、560 nm で約 80%の透過率であった。MAC は、340 nm 付近から緩やかに透過し始め、600 nm で約 80%の透過率であった。

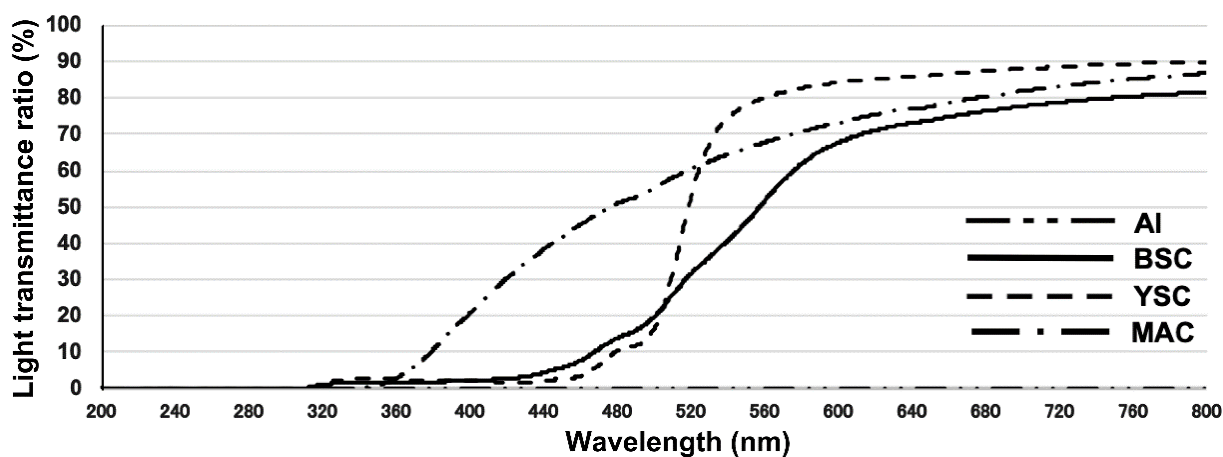


Fig. 3 Light transmittance properties of the shielding cover.

3-3 経時的な CDDP の残存率と pH の変化

50、100、250 $\mu\text{g/mL}$ の 3 濃度について、各種遮光条件における経時的な CDDP の残存率及び pH を測定した結果、AI、BSC、YSC においては、CDDP の残存率及び pH に変化は無かった (Table 1)。

Table 1 Data of the remaining CDDP (pH) represent the mean with SD of three independent samples.

Shading condition	CDDP Conc.	Storage time (h)							
		0	3	6	24	48	72	96	120
AI	250 $\mu\text{g/mL}$	100 \pm 0.0 (3.91 \pm 0.05)	101.7 \pm 1.1 (3.92 \pm 0.04)	102.5 \pm 1.2 (3.89 \pm 0.02)	101.5 \pm 1.4 (3.76 \pm 0.11)	101.9 \pm 1.7 (3.92 \pm 0.08)	101.1 \pm 1.2 (3.90 \pm 0.11)	101.5 \pm 2.0 (3.91 \pm 0.07)	101.0 \pm 1.0 (3.85 \pm 0.07)
	100 $\mu\text{g/mL}$	100 \pm 0.0 (4.30 \pm 0.06)	101 \pm 1.2 (4.31 \pm 0.04)	101.8 \pm 1.8 (4.30 \pm 0.01)	100.3 \pm 2.7 (4.19 \pm 0.09)	101.8 \pm 1.6 (4.32 \pm 0.06)	100.8 \pm 2.8 (4.31 \pm 0.09)	101.6 \pm 1.5 (4.26 \pm 0.12)	100.6 \pm 2.9 (4.27 \pm 0.03)
	50 $\mu\text{g/mL}$	100 \pm 0.0 (4.60 \pm 0.03)	102.2 \pm 0.7 (4.61 \pm 0.03)	100.8 \pm 0.3 (4.61 \pm 0.02)	102.0 \pm 1.4 (4.52 \pm 0.12)	100.0 \pm 0.4 (4.62 \pm 0.08)	101.2 \pm 2.3 (4.59 \pm 0.10)	101.5 \pm 1.2 (4.63 \pm 0.05)	100.9 \pm 2.3 (4.61 \pm 0.01)
BSC	250 $\mu\text{g/mL}$	100 \pm 0.0 (3.91 \pm 0.06)	100.6 \pm 0.5 (3.93 \pm 0.04)	100.3 \pm 0.2 (3.90 \pm 0.02)	99.4 \pm 2.0 (3.79 \pm 0.17)	100.2 \pm 0.2 (3.91 \pm 0.11)	100 \pm 0.6 (3.91 \pm 0.10)	99.8 \pm 0.5 (3.92 \pm 0.06)	99.3 \pm 1.4 (3.88 \pm 0.07)
	100 $\mu\text{g/mL}$	100 \pm 0.0 (4.30 \pm 0.05)	101.2 \pm 0.4 (4.29 \pm 0.05)	102.2 \pm 0.7 (4.30 \pm 0.01)	101.1 \pm 0.1 (4.18 \pm 0.10)	100.6 \pm 1.2 (4.32 \pm 0.08)	101.8 \pm 0.8 (4.29 \pm 0.09)	100.8 \pm 0.8 (4.30 \pm 0.09)	100.8 \pm 1.9 (4.32 \pm 0.03)
	50 $\mu\text{g/mL}$	100 \pm 0.0 (4.61 \pm 0.04)	99.7 \pm 1.6 (4.60 \pm 0.04)	100.3 \pm 1.2 (4.62 \pm 0.02)	100.4 \pm 1.8 (4.51 \pm 0.13)	100.4 \pm 2.6 (4.64 \pm 0.07)	101.1 \pm 2.9 (4.59 \pm 0.11)	100.8 \pm 1.3 (4.63 \pm 0.08)	97.5 \pm 1.4 (4.65 \pm 0.01)
YSC	250 $\mu\text{g/mL}$	100 \pm 0.0 (3.91 \pm 0.05)	102.2 \pm 1.0 (3.92 \pm 0.04)	101.0 \pm 1.0 (3.91 \pm 0.01)	100.2 \pm 1.9 (3.79 \pm 0.16)	100.0 \pm 2.2 (3.95 \pm 0.06)	100.7 \pm 1.8 (3.95 \pm 0.09)	100.2 \pm 2.2 (3.92 \pm 0.08)	100.2 \pm 2.9 (3.94 \pm 0.06)
	100 $\mu\text{g/mL}$	100 \pm 0.0 (4.31 \pm 0.04)	101.4 \pm 0.7 (4.31 \pm 0.05)	101.5 \pm 0.8 (4.30 \pm 0.02)	99.7 \pm 1.1 (4.20 \pm 0.13)	101.0 \pm 0.4 (4.31 \pm 0.09)	100.1 \pm 0.9 (4.33 \pm 0.10)	99.9 \pm 0.1 (4.38 \pm 0.10)	100.9 \pm 1.0 (4.36 \pm 0.04)
	50 $\mu\text{g/mL}$	100 \pm 0.0 (4.62 \pm 0.03)	99.9 \pm 1.1 (4.60 \pm 0.03)	99.0 \pm 1.4 (4.62 \pm 0.02)	98.6 \pm 2.1 (4.51 \pm 0.14)	97.8 \pm 1.1 (4.64 \pm 0.06)	98.8 \pm 3.1 (4.64 \pm 0.09)	98.1 \pm 2.0 (4.63 \pm 0.10)	97.6 \pm 1.0 (4.66 \pm 0.02)
MAC	250 $\mu\text{g/mL}$	100 \pm 0.0 (3.91 \pm 0.03)	100.2 \pm 0.8 (3.96 \pm 0.04)	99.3 \pm 2.0 (3.95 \pm 0.01)	94.3 \pm 2.0 (4.06 \pm 0.19)	*88.9 \pm 1.3 (4.77 \pm 0.12)	*82.9 \pm 1.4 (5.97 \pm 0.21)	**76.0 \pm 2.0 (6.50 \pm 0.17)	**70.8 \pm 1.3 (6.85 \pm 0.09)
	100 $\mu\text{g/mL}$	100 \pm 0.0 (4.30 \pm 0.03)	100.8 \pm 1.6 (4.35 \pm 0.04)	99.0 \pm 1.4 (4.35 \pm 0.03)	95.0 \pm 1.8 (4.52 \pm 0.18)	*87.9 \pm 1.8 (5.23 \pm 0.08)	*83.6 \pm 1.4 (6.04 \pm 0.12)	**76.8 \pm 2.0 (6.50 \pm 0.03)	**70.0 \pm 2.7 (6.77 \pm 0.05)
	50 $\mu\text{g/mL}$	100 \pm 0.0 (4.63 \pm 0.02)	100.4 \pm 1.2 (4.63 \pm 0.04)	98.5 \pm 0.6 (4.67 \pm 0.03)	94.6 \pm 2.4 (4.77 \pm 0.14)	*89.7 \pm 1.8 (5.33 \pm 0.09)	*83.6 \pm 1.8 (5.91 \pm 0.15)	**76.6 \pm 4.0 (6.32 \pm 0.06)	**71.5 \pm 2.9 (6.54 \pm 0.03)
NSC	250 $\mu\text{g/mL}$	100 \pm 0.0 (3.94 \pm 0.05)	100.2 \pm 2.0 (3.96 \pm 0.06)	98.6 \pm 1.6 (3.96 \pm 0.02)	94.7 \pm 1.2 (4.11 \pm 0.21)	*85.3 \pm 4.5 (4.86 \pm 0.23)	*82.4 \pm 1.4 (6.25 \pm 0.21)	**75.0 \pm 1.0 (6.84 \pm 0.07)	***68.7 \pm 0.4 (7.11 \pm 0.11)
	100 $\mu\text{g/mL}$	100 \pm 0.0 (4.31 \pm 0.02)	99.9 \pm 1.1 (4.36 \pm 0.02)	98.3 \pm 1.4 (4.36 \pm 0.03)	92.6 \pm 1.1 (4.53 \pm 0.13)	*84.0 \pm 5.7 (5.31 \pm 0.12)	*81.3 \pm 0.4 (6.21 \pm 0.14)	**74.9 \pm 1.5 (6.60 \pm 0.21)	***68.9 \pm 1.9 (6.83 \pm 0.05)
	50 $\mu\text{g/mL}$	100 \pm 0.0 (4.61 \pm 0.06)	102.1 \pm 2.3 (4.66 \pm 0.03)	98.3 \pm 1.3 (4.68 \pm 0.03)	93.8 \pm 1.5 (4.79 \pm 0.08)	*86.2 \pm 3.8 (5.40 \pm 0.11)	*83.1 \pm 2.5 (6.03 \pm 0.18)	**77.4 \pm 0.6 (6.39 \pm 0.02)	***69.2 \pm 2.3 (6.63 \pm 0.03)

* < 90%, ** < 80%, and *** < 70% shows the remaining CDDP compared to 0 h data.

3-4 NSC における CDDP の残存率の低下

NSC では、一次反応に従って CDDP の分解が確認された (Fig. 4a、4b、および 4c)。各濃度において同様の傾向であり、24 h で約 7%、48 h で約 15%、72 h で約 20%、96 h で約 25%、120 h で約 30%の残存率低下が確認された (Table 1)。

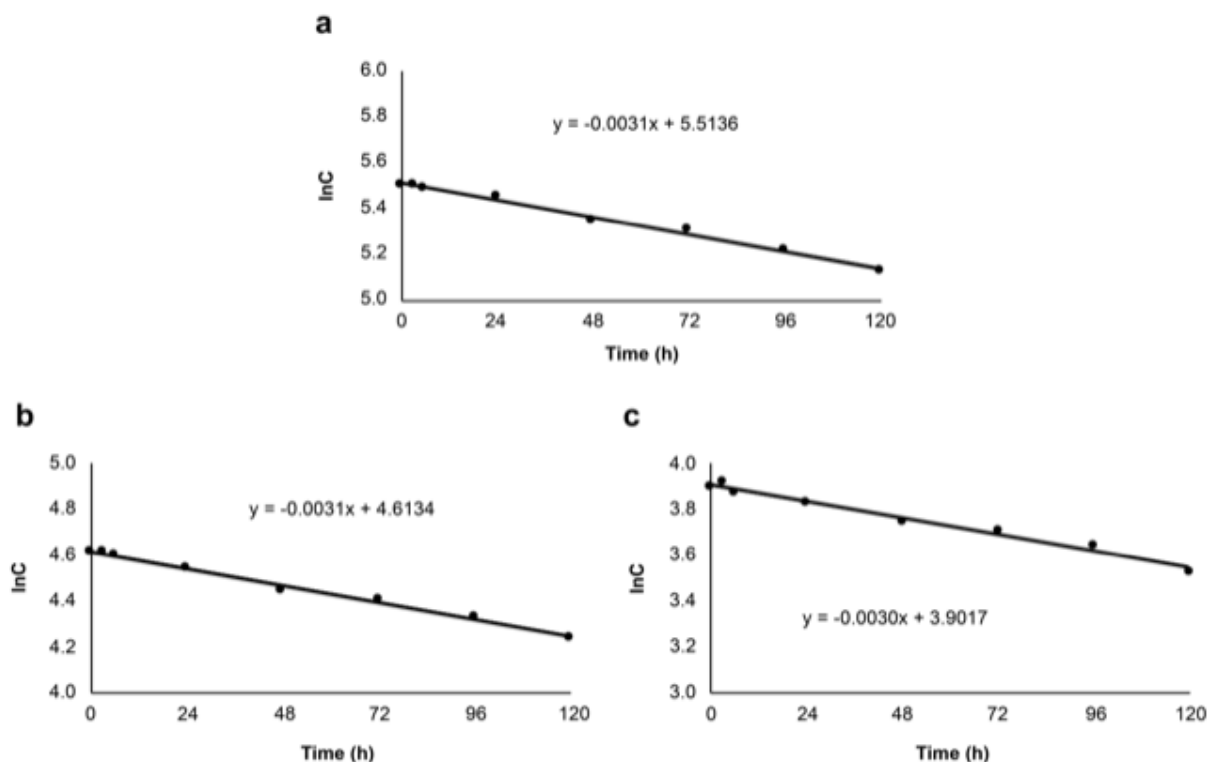


Fig. 4 The amount of remaining CDDP in a time-dependent manner of NSC 250 (a), 100 (b) and 50 (c) μg/mL represent the first-order reaction and degradation rate constant.

3-5 MAC における CDDP の残存率の低下

NSC と同様に、MAC においても一次反応に従って CDDP の分解が確認された (Fig. 5a、5b、および 5c)。各濃度において同様の傾向であり 24 h で約 5%、48 h で約 10%、72 h で約 17%、96 h で約 24%、120 h で約 30%の残存率低下が確認された (Table 1)。すなわち、MAC は CDDP の残存率低下を抑制できないことが明らかとなった。

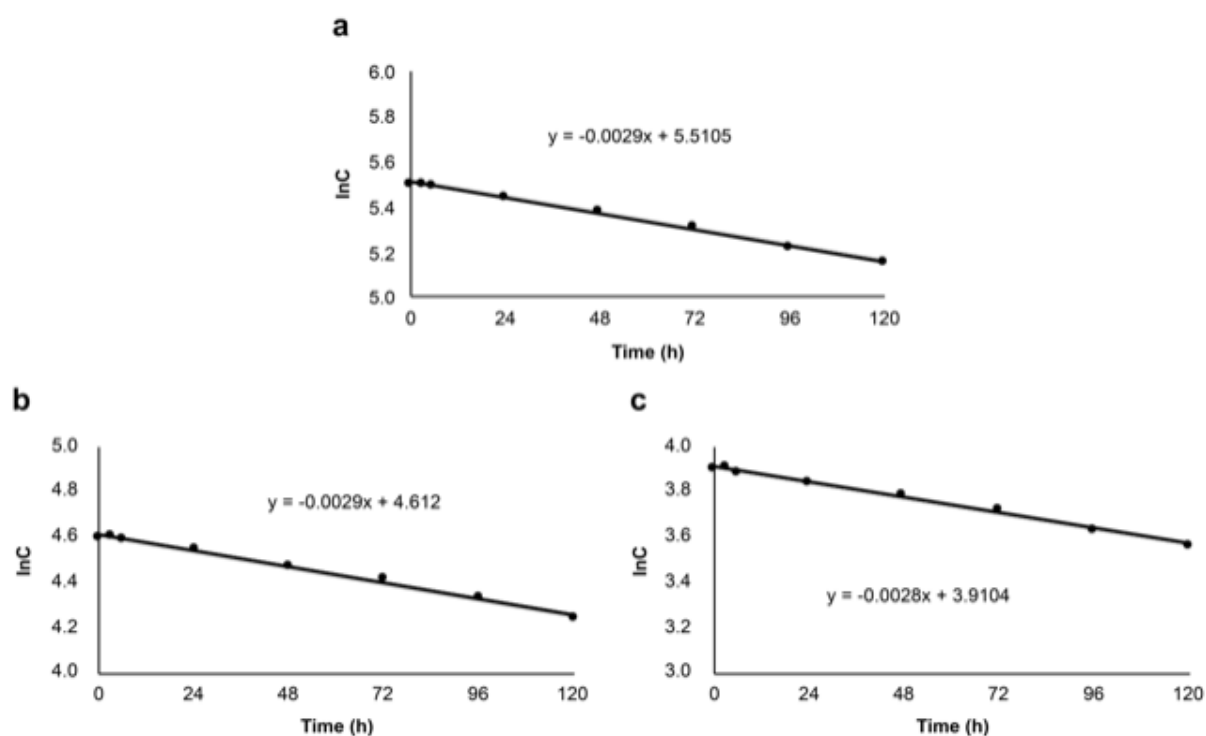


Fig. 5 The amount of remaining CDDP in a time-dependent manner of MAC 250 (a), 100 (b) and 50 (c) µg/mL represent the first-order reaction and degradation rate constant.

3-6 NSC と MAC における一次反応の速度定数と相関係数

NSC における一次反応の速度定数と相関係数は、250 $\mu\text{g/mL}$ で 0.0031 (0.9915)、100 $\mu\text{g/mL}$ で 0.0031 (0.9926)、50 $\mu\text{g/mL}$ で 0.0030 (0.9846) であった (Table 2)。

MAC における一次反応の速度定数と相関係数は、250 $\mu\text{g/mL}$ で 0.0029 (0.9963)、100 $\mu\text{g/mL}$ で 0.0029 (0.9926)、50 $\mu\text{g/mL}$ で 0.0028 (0.9938) であった (Table 2)。

Table 2 Degradation rate constant of the first-order reaction under each CDDP concentration under MAC and NSC.

Degradation rate constant (R^2)	CDDP Conc.	Shading condition	
		MAC	NSC
	250 $\mu\text{g/mL}$	0.0029 (0.9963)	0.0031 (0.9915)
	100 $\mu\text{g/mL}$	0.0029 (0.9926)	0.0031 (0.9926)
	50 $\mu\text{g/mL}$	0.0028 (0.9938)	0.0030 (0.9846)

3-7 NSC における残存率と pH の関係

NSC において経時的な CDDP の残存率と pH の測定を行った結果、一定時間まで負の相関を示したが完全な一致はしなかった (Fig. 6 および Table 1)。

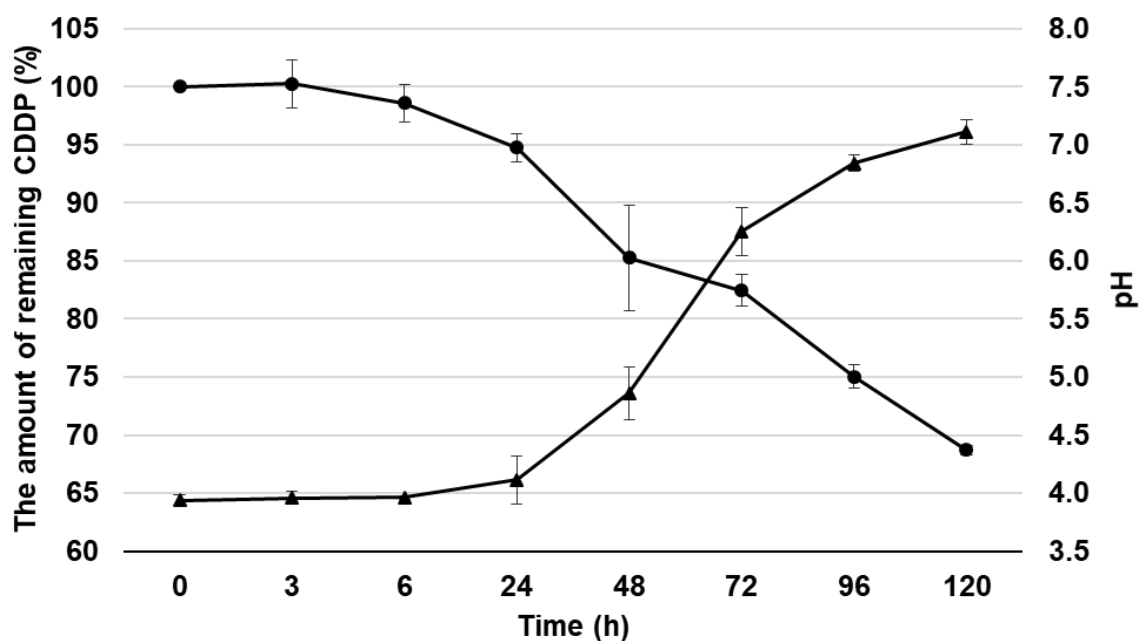


Fig. 6 The amount of remaining CDDP (●) and pH (▲) in a time-dependent manner of NSC 250 µg/mL. These values represent the mean with SD of three independent samples.

第4節 考察

光の波長と各遮光カバーの透過率の結果から、遮光カバーの種類によって透過する光の波長や透過率に差があることが明らかとなった (Fig. 3)。透過する光の波長や透過率の差が CDDP の残存率と pH に与える影響について検討を行った結果、Al、BSC、YSC による遮光により CDDP の物理化学的な安定性を確保できることが示唆された (Fig. 3 および Table 1)。Karbownik らは、光に曝露しなければ CDDP は生理食塩液中において 30 日間程度は安定であることを報告しており¹²⁾、本研究においても、完全に遮光した条件である Al では 120 h まで残存率の低下は見られなかった (Table 1)。一方、MAC と NSC では経時的に CDDP の残存率が低下したため、6 時間を超える保管や投与の場合は、Al、BSC、YSC のような適切な遮光が必要であると考えられる。Macka らの報告によると 250 nm から 450 nm の波長の光が CDDP を分解することから¹³⁾、本研究においても 450 nm より短波長の光を遮光できない MAC では NSC と同様に CDDP の分解が抑制できなかつたと推察された (Fig. 4、Fig. 5 および Table 2)。また、CDDP 濃度と遮光条件の違いによる pH との関係 (Table 1 および Fig. 6) より、残存率の低下とともに pH の上昇という相関が一部得られた。低濃度に比べて高濃度で pH の変動幅が大きかった理由として、高濃度ほど CDDP の絶対量が多いため、光による影響も大きかったと考えられる。光への曝露と pH の変化が CDDP の物理化学的な安定性に影響を与えることは知られており¹⁰⁾、ランダ®注のインタビューフォームにおいて「pH 6.89 以下の酸性側で安定」という記載が

あるように⁹⁾、光への曝露と同様に pH の上昇は物理化学的な安定性低下の指標となるが¹⁰⁾、本研究では pH の変動と残存率の関係に完全な一致は見られなかった。このことから、CDDP の物理化学的な安定性を推測する簡易的な方法として pH の測定が有用であるが、完全な相関関係ではないため、物理化学的な安定性に影響を与える要因の一つにすぎないと考えられる。

各遮光カバーの視認性を考慮すると、臨床現場では BSC や YSC の使用が有用であり、特に、CDDP の投与が 6 時間を超える場合は、遮光目的として BSC または YSC の使用が推奨されると考えられる。また、MAC の遮光性能は BSC や YSC よりも劣るが、CDDP の曝露対策として有用であることを考慮すると、BSC + MAC または YSC + MAC といった使用方法が推奨されると考えられる。

第 5 節 結論

本研究の結果から、蛍光灯下であれば BSC または YSC を使用することで CDDP の効果を減弱することなく長時間の保管・投与が可能であることを明らかにした。CDDP の物理化学的な安定性を維持したままの保管・投与条件が明らかとなり、臨床現場での投与方法について一つの解決策を提示できたと考える。

第 3 章 携帯型ディスプレイ注入ポンプからの薬剤排出に対する気温と薬物濃度の影響

第 1 節 緒言

携帯型ディスプレイ注入ポンプ (EPs) は、電子的な制御を必要とせず、定量的かつ持続的な薬剤投与が可能な安全性の高い医療機器である。EPs の使用は、輸液ポンプの速度設定を不要とし、ヒューマンエラーによる重大な医療事故を防ぐことに繋がることから、長時間の投与を必要とするがん化学療法において頻用されている⁵⁻⁷⁾。

近年、包括的ながん薬物療法の進歩に伴い、入院治療から外来治療へシフトが可能となり、患者の負担が軽減され、治療満足度が高いことが報告されている^{14,15)}。その中で、在宅環境での持続的な薬剤投与を実現した EPs の貢献は非常に大きいと考えられる。現在、複数のメーカーが多様な規格の EPs を提供しており、規格により単位時間あたりの流量や充填可能な容量は異なっている。

EPs からの薬剤の排出に影響を与える因子として、EPs 本体と排出口の位置関係、充填される薬液の粘度、温度等が考えられる。EPs を製造販売している複数のメーカーの添付文書において、単位時間あたりの流量と温度の関係が記載されているが、対象溶液は生理食塩液や 5% ブドウ糖液の記載に限られており、5-FU のような EPs を使用する代表的な抗悪性腫瘍薬を対象としたデータは公表されていない。加えて、EPs に充填する薬剤濃度は患者ごとで異なり、薬液の粘

度によって単位時間あたりに排出される薬剂量に差が生じることが予想される。

また、季節ごとの気温の変化によっても単位時間あたりに排出される薬剂量に差が生じることとも予想される。

これらのように、実臨床において EPs からの薬剤排出に影響を与える様々な要因が想定されるにも関わらず、実臨床のデータを用いた詳細な検討はなされていないのが現状である。

そこで本研究では、がん薬物療法で頻繁に用いられている 5-FU の排出量が、EPs の規格ならびに気温の変化によりどのような影響を受けるかについて検討した。

第2節 試験方法

2008年7月から2013年8月の間に埼玉県立がんセンター（以下、本施設）でBaxter社のBaxter Infusor[®]（LV5およびSV2.5）を用いて薬物投与が行われた患者のEPsを対象とした。5-FU（協和発酵キリン株式会社）と生理食塩液（フソー薬品工業株式会社または光製薬株式会社）の混合液を、本施設の運用に準じて全量230 mLまたは、100 mLに調整し、それぞれLV5または、SV2.5に充填した。

調査項目は、各EPsにおける調製日時、薬剤充填前のEPs重量、薬剤充填後のEPs重量、5-FU処方量、薬剤投与開始46時間経過後のEPs重量とした。解析項目は、LV5群とSV2.5群の排出率分布、5-FU処方量と排出率の関係、排出率と2013年におけるさいたま市の気温との関係とした¹⁶⁾。排出率は、下記の方法で算出した。

$$\begin{aligned} \text{薬剤排出率 (\%)} &= (\text{調製後の EPs 重量} - \text{投与後の EPs 重量}) \\ &\quad \times (\text{5-FU 液量} / \text{5-FU} + \text{生理食塩液量}) / \\ &\quad 1.045^* \times 50^\# / \text{5-FU 処方量} \times 100 \end{aligned}$$

*1.045 : 5-FU の比重 (g/mL) #50 : 5-FU 原液濃度 (mg/mL)

LV5群とSV2.5群の2群間の比較にはMann-Whitney U検定を用いた。有意差水準は5%未満とした。

第3節 結果

3-1 LV5 および SV2.5 の薬剤排出率

LV5 および SV2.5 の排出率の違いについて検討した結果、LV5 では薬剤排出率が約 81.0% から 98.0%（中央値 94.0%）であったのに対して、SV2.5 では薬剤排出率が約 86.0%から 99.0%（中央値 97.4%）までと安定した排出率であった

(Fig. 7)。

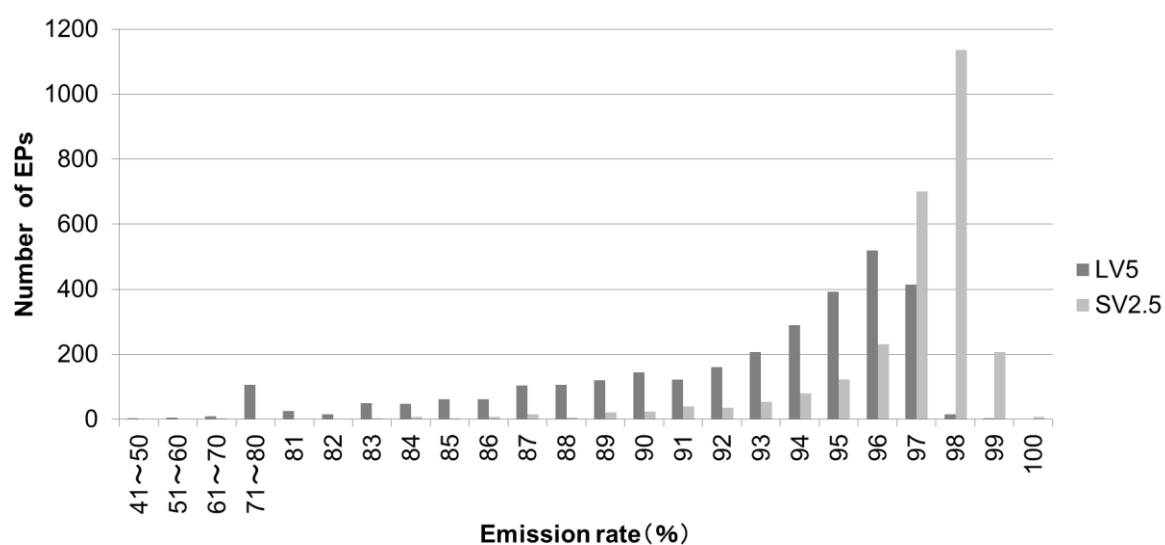


Fig. 7 Distributions of drug emission rates using the LV5 (■) and SV2.5 (□) EPs.

(LV5, n = 2,988; SV2.5, n = 2,720).

3-2 LV5 および SV2.5 における 5-FU 処方量と排出率の関係

LV5 および SV2.5 における 5-FU 処方量と排出率の関係について検討した結果、いずれの規格においても 5-FU 処方量と排出率の間に相関は見られなかった (Fig. 8)。 (LV5 $y = -0.0015x + 97.305$ 、 $R^2 = 0.0226$ 、SV2.5 $y = -0.001x + 100.25$ 、 $R^2 = 0.0466$)。

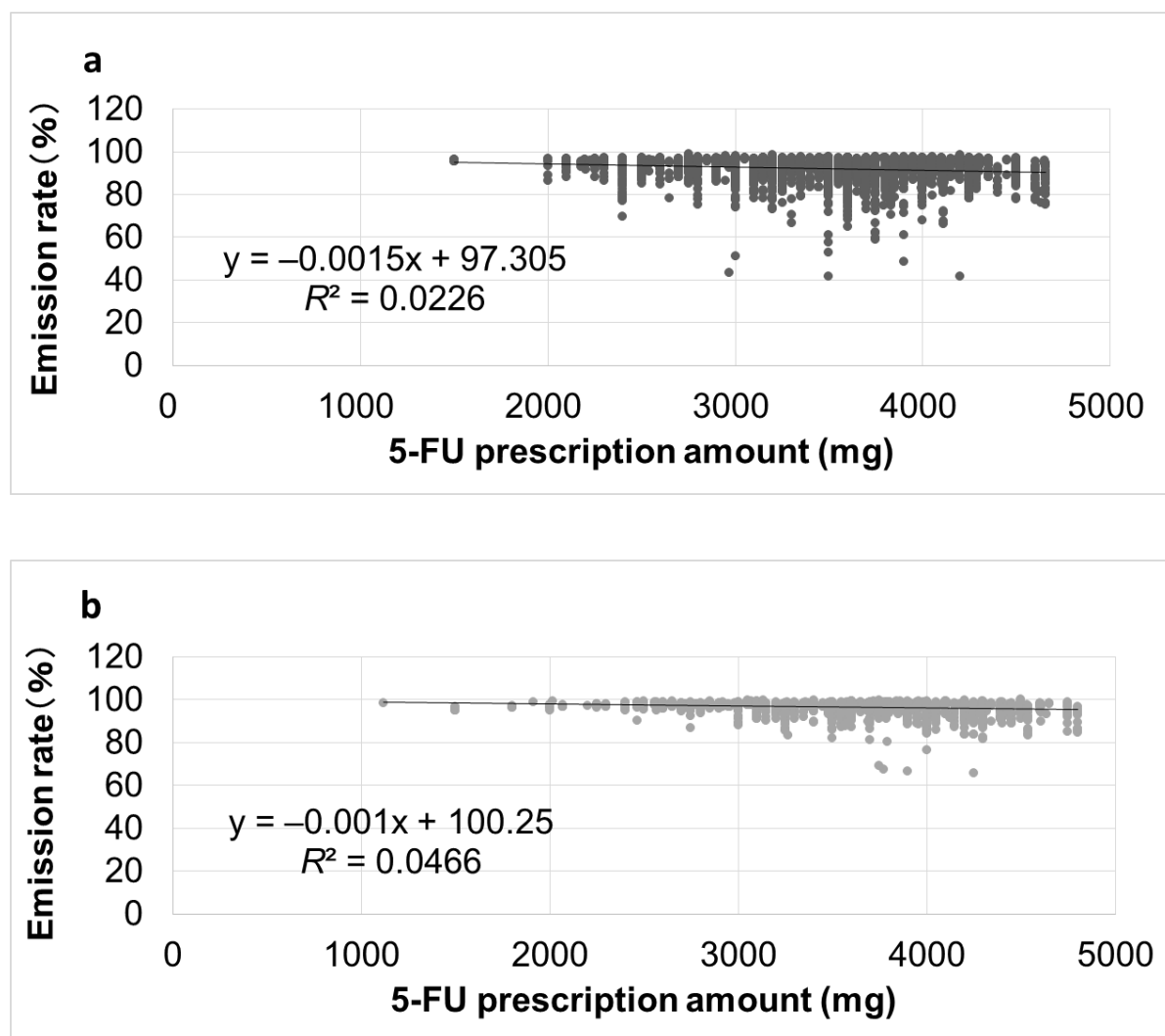


Fig. 8 (a) Amount of 5-FU prescription and emission rate distribution in LV5.

(b) Amount of 5-FU prescription and emission rate distribution in SV2.5.

3-3 EPs の薬剤排出率と気温の関係

EPs の薬剤排出率とさいたま市の平均気温の関係を検討した。月別に解析を行った結果、LV5 群において、気温の高い月では排出率が高く、気温の低い月では排出率が低かった。また、SV2.5 群では LV5 群ほど気温による影響は大きくなかったが、気温の高い時期に比べて気温の低い時期の方で排出率は低い傾向であった。また、すべての月において 2 群間に有意な差が認められた (Fig. 9)。

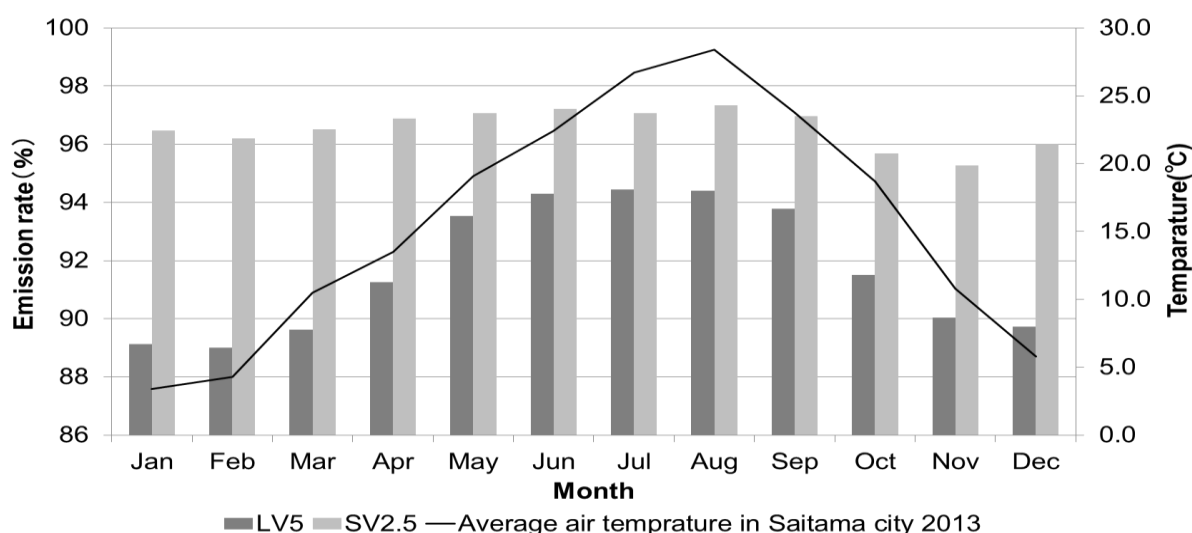


Fig. 9 Relationship between the emission rate and the monthly air temperature in Saitama. Note that, in each month, the drug emission rate of LV5 was significantly lower than that of SV2.5. (January LV5 n = 220, SV2.5 n = 247; February LV5 n = 202, SV2.5 n = 220; March LV5 n = 208, SV2.5 n = 249; April LV5 n = 212, SV2.5 n = 249; May LV5 n = 202, SV2.5 n = 342; June LV5 n = 213, SV2.5 n = 321; July LV5 n = 350, SV2.5 n = 297; August LV5 n = 355, SV2.5 n = 246; September LV5 n = 331, SV2.5 n = 79; October LV5 n = 248, SV2.5 n = 134; November LV5 n = 242, SV2.5 n = 132; December LV5 n = 205, SV2.5 n = 204).

第4節 考察

適切な薬物療法を行う上で、処方された薬物の投与量が適正に投与されたかを確認することは重要である。経口薬ではバイオアベイラビリティ（BA）という考え方が一般的であり、投与した薬剤のうち何%が体内に吸収されて効果を発揮するかという指標となる。一方、静脈注射による薬剤投与のBAは100%であるが、EPsを用いた投与の場合、機器の性質上、投与終了後に機器内部に一定の液量が残存することが避けられないため、処方量と投与量では一定の誤差が生じる。Baxter Infusor[®]のLV5では約3 mL、SV2.5では約1 mLが機器内部に残存するとされているが¹⁷⁾、この残液量は総液量に対して約1%程度であり治療における影響は非常に小さい。しかしながら、本研究で確認した排出率はLV5において約81.0%から98.0%（中央値94.0%）、SV2.5において約86.0%から99.0%（中央値97.4%）であった。残液量の割合としてLV5は約2%~19%、SV2.5は約1%~14%となり、メーカー公称の1%を超える差が生じていた。

次に、薬剤排出に影響を与える要因として、5-FUの粘度に焦点を当て、5-FUの処方量と排出率の相関関係を調べた。その結果、以前の報告に示されているように¹⁴⁾、5-FUの処方量と排出率の間に相関関係は示されなかった（Fig. 8）。さらに、LV5の排出率はSV2.5に比べて気温の影響が大きかった（Fig. 9）ことから、単位時間あたりの流量が大きいEPsほど、温度による影響を受ける可能性が高いことが示唆された。

これまでに、EPsによる投与時間の差と気温との間に負の相関関係があるこ

と¹⁸⁾、また、EPsの規格と季節によって総液量を調整することが望ましが報告されており^{19,20)}、5-FUの処方量と排出率の関係、および排出率と気温の関係に関する本研究の結果は、これらの報告を支持するものとなった。本研究の強みは、サンプルサイズが大きいこと、研究期間が長いこと、および複数の規格のEPsを対象としたことであり、さらに有益な知見を提供できたことと考える。

薬剤の排出に影響を与える因子として、薬液の粘度と温度以外にも、EPs本体と排出口の位置関係がある。Baxter Infusor[®]の使用方法として、「流量制御部である排出口を皮膚に固定して使用すること」と記載されており¹⁷⁾、皮膚温度の変化も考慮する必要もあるが、気温に比べ皮膚温度は変動幅が小さく、また皮膚に接している排出口の面が一部分であることから、その影響は限定的であると考える。

今回の検討項目以外にも、EPsの排出率と相関する他の要因が存在する可能性がある。例えば、EPs接続部の静脈圧やEPsを携行するためのカバー等が考えられる。既報によると²¹⁾、静脈圧はEPs本体のリザーバーの内圧と比較して非常に小さいため排出率への影響は限定的である。ただし、温度による影響が大きいことから、EPsの携行時に使用するカバーの材質によってはEPsの温度が上昇しやすくなり、排出率に影響する可能性がある。臨床環境においては気温による影響が大きいですが、他にもEPsからの薬剤排出に影響を与える因子が存在する可能性があるため、さらなる検討が必要である。また、本研究はEPsからの排出率に着目して検討を行ったが、その排出率の差が治療にどのような影響

を与えたかは検討できていない。EPs の排出率の違い、すなわち EPs の投与時間が 46 時間よりも大幅に早い、または遅い場合の治療効果への影響や有害事象の発現頻度等は不明である。さらに、投与開始から 46 時間後に EPs に薬剤が残っているとき、投与終了まで継続した方がよいのか、それとも 46 時間の時点で投与を終了した方がよいのかも明らかではない。ただし、臨床上 EPs の性能による誤差は小さい方がよいことは言うまでもないため、本研究の結果が示したように EPs への薬剤充填の際は気温を考慮した総液量の設定が望ましいと言える。

本研究の対象レジメンである、FOLFOX、FOLFIRI、FOLFIRINOX では 5-FU の処方量は $2,400 \text{ mg/m}^2$ であるが、FOLFOXIRI²²⁾ の $3,200 \text{ mg/m}^2$ または体表面積の大きい患者では、大きい規格の EPs を使用することが想定される。その場合、小さい規格のものより気温による誤差が大きくなる可能性が高いが、気温を考慮した総液量の設定を行うことで、処方量に近い投与を実現することが可能である。EPs を販売しているメーカーは 5-FU のような抗悪性腫瘍薬における排出データを公表しておらず、総液量の設定は各医療施設に委ねられている。そのため、本研究の結果は Baxter Infusor[®] を使用している医療施設において有益な情報となり得る。LV5、SV2.5 に限らず、多様な規格の EPs において各地域の医療施設で総液量の検討を行うことが重要であり、医療従事者間で情報共有を行うことで、より安全かつ処方量通りの投与を実現することができると思う。

第 5 節 結論

本研究では、気温が EPs からの薬剤排出に影響を与える重要な因子であることを示した。各地域において気温を考慮した総液量を設定すること、さらに、患者に EPs の性質について十分な情報を提供することが重要である。

第4章 総括

本研究では、抗悪性腫瘍薬の安定性に焦点を当て、投与において臨床現場の環境因子が投与量に与える影響として課題提示した2点のクリニカル・クエスチョンについて、基礎薬学研究を通じて臨床にフィードバック、提言するための知見を得ることを目的に研究を試み、以下に示す結果を得た。

1. 蛍光灯下における各 CDDP 濃度の経時的な残存率の低下を明らかにした。同時に、臨床現場で実施可能な CDDP の残存率低下を抑制する遮光条件を明らかにした。
2. EPs からの薬剤排出に影響する環境因子として、気温による影響が大きいことを明らかにした。また、5-FU を充填した EPs において、気温を考慮した総液量設定が重要であることを明らかにした。

CDDP の光に対する経時的な物理化学的安定性と適切な遮光条件について検討を行った結果、BSC または YSC のいずれかを使用することで物理化学的な安定性を維持したまま投与可能であることを明らかにした。加えて、現実問題として多種多様な遮光方法を選択している医療施設に対して、根拠に基づき BSC または YSC の選択を提言するための機会提供に繋げることができた。

また、5-FU の長時間（46 時間）に及ぶ持続投与の際に利用される EPs の研究

結果から、薬剤排出に影響する環境因子として、気温による影響が大きいことを示す初めての知見が得られた。そのため、日常的な疑問であった EPs による薬剤排出不良事例に対する原因の一つとして、患者や医療従事者へ情報提供する機会に繋げることができた。

謝辞

本研究に際し、終始御指導と御鞭撻、御高閲を賜りました 星薬科大学 実践薬学領域 疾患病態解析学研究室 湯本 哲郎 教授に謹んで御礼申し上げます。

本研究に際し、終始懇篤なる御指導、御鞭撻、御高閲を賜りました 前星薬科大学 生体分子薬理学研究室 亀井 淳三 教授に謹んで厚く御礼申し上げます。

本研究に際し、終始懇篤なる御指導、御鞭撻、御高閲を賜りました 星薬科大学 生体分子薬理学研究室 酒井 寛泰 准教授並びに疾患病態解析学研究室 里史明 講師、相良 篤信 助教に謹んで御礼申し上げます。

本研究の遂行にあたり、御協力並びに御助言をいただきました、埼玉県立小児医療センター嶋崎幸也先生、埼玉県立循環器呼吸器病センター松本大吾先生、埼玉県立がんセンター松坂和正先生、中山季昭先生、大塚公庸先生に心より感謝申し上げます。

参考文献

- 1) Endo K, Hama T, Yasuhisa Y, Nakayama T, Yonemura M. Kouganzai tyousei manual 4th edition Japanese Society Hospital Pharmacists. *Jiho* (2019).
- 2) Ichimura N, Tsuji M, Murayama M, Kurihara T, Kiuchi Y. Research on drug management and cooperation with ward nurses and pharmacists. *J Showa Univ Soc*, **80**, 155-168 (2020).
- 3) Abdel-Malek R, Abbas N, Shohdy KS, Ismail M, Fawzy R, Salem DS, Safwat E. Addition of 3-day aprepitant to ondansetron and dexamethasone for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting among patients with diffuse large B cell lymphoma receiving 5-day cisplatin-based chemotherapy. *J Egypt Natl Canc Inst*, **29**, 155-158 (2017).
- 4) Kaneko M, Tsuchida Y, Mugishima H, Ohnuma N, Yamamoto K, Kawa K, Iwafuchi M, Sawada T, Suita S. Intensified chemotherapy increases the survival rates in patients with stage 4 neuroblastoma with MYCN amplification. *J Pediatr Hematol Oncol*, **24**, 613-621 (2002).
- 5) de Gramont A, Tournigand C, Louvet C, André T, Molitor JL, Raymond E, Moreau S, Vignoud J, Le Bail N, Krulik M. [Oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (folfox) in pretreated patients with metastatic advanced cancer. The GERCOD]. *La Revue de medecine interne*, **18**, 769-775 (1997).
- 6) André T, Louvet C, Maindrault-Goebel F, Couteau C, Mabro M, Lotz JP, Gilles-

- Amar V, Krulik M, Carola E, Izrael V, de Gramont A. CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. GERCOR. *Eur. J. Cancer*, **35**, 1343-1347 (1999).
- 7) Conroy T, Paillot B, François E, Bugat R, Jacob JH, Stein U, Nasca S, Metges JP, Rixe O, Michel P, Magherini E, Hua A, Deplanque G. Irinotecan plus oxaliplatin and leucovorin-modulated fluorouracil in advanced pancreatic cancer--a Groupe Tumeurs Digestives of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer study. *J Clin Oncol*, **23**, 1228-1236 (2005).
- 8) Dasari S, Tchounwou PB. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol*, **740**, 364-378 (2014).
- 9) Drug interview form of Randa, Nippon Kayaku Co. Ltd. (2018).
- 10) Zieske PA, Koberda M, Hines JL, Knight CC, Sriram R, Raghavan NV, Rabinow BE. Characterization of cisplatin degradation as affected by pH and light. *Am J Hosp Pharm*, **48**, 1500-1506 (1991).
- 11) Japanese Industrial Standard JIS Z 9110:2010 General rules of recommended lighting levels.
- 12) Karbownik A, Szalek E, Urjasz H, Gleboka A, Mierzwa E, Grzeskowiak E. The physical and chemical stability of cisplatin (Teva) in concentrate and diluted in sodium chloride 0.9%. *Contemp Oncol*, **16**, 435-439 (2012).

- 13) Macka M, Borák J, Seménková L, Kiss F. Decomposition of cisplatin in aqueous solutions containing chlorides by ultrasonic energy and light. *J Pharm Sci*, **83**, 815-818 (1994).
- 14) Kimata T, Sakamoto E, Kawachi A, Takahashi Y, Kuroki A, Nakamura M, Kawade Y, Tokui K, Suzuki T, Oyama T, Uchida T, Yamada T, Kondoh M, Ogura M. Performance of a portable continuous infusion pump (SUREFUSER A) in continuous infusion of 5-FU. *Gan To Kagaku Ryoho*, **37**, 1513-1518 (2010).
- 15) Salman D, Biliune J, Kayyali R, Ashton J, Brown P, McCarthy T, Vikman E, Barton S, Swinden J, Nabhani Gebara S. Evaluation of the performance of elastomeric pumps in practice: are we under-delivering on chemotherapy treatments? *Curr Med Res Opin*, **33**, 2153-2159 (2017).
- 16) Japan Meteorological Agency. Average temperature data for Saitama City, https://www.data.jma.go.jp/obd/stats/etrn/view/monthly_a1.php?prec_no=43&block_no=0363&year=2013&month=&day=&view= (2013 Accessed 12 Nov 2020).
- 17) Prescribing information of Baxter infusor, Baxter Limited (2020).
- 18) Sato J, Terui K, Awatsu A, Koyama M, Itoh J, Saijo Y, Hayakari M. [Survey on the compliance of patients with continuous infusion of 5-fluorouracil via portable infusion pumps]. *Gan To Kagaku Ryoho*, **37**, 671-675 (2010).
- 19) Kawabata Y, Nakagawa A. [Optimal volume of medicinal solution in the portable

- disposable infusion pump (SUREFUSER A) for FOLFOX6, FOLFIRI therapy of colorectal cancer patients (2nd report)-influence of temperature on outflow speed of the medicinal solution]. *Yakugaku Zasshi*, **130**, 621-627 (2010).
- 20) Mitsuishi M TS, Ohtake C, Yamazaki T, Yoshida N. Management of Factors Influencing the Flow Rate of 5-fluorouracil Injection using a in the Outpatient Chemotherapy. *J Jpn Soc Hosp Pharm*, **47**, 65-68 (2011).
- 21) Kawabata Y, Nakagawa A, Uchikoshi H, Tamiya Y. [The optimal volume of medicinal solution in the portable disposable infusion pump (SUREFUSER A) for FOLFOX6, FOLFIRI therapy of colorectal cancer patients]. *Yakugaku Zasshi*, **129**, 359-364 (2009).
- 22) Masi G, Allegrini G, Cupini S, Marcucci L, Cerri E, Brunetti I, Fontana E, Ricci S, Andreuccetti M, Falcone A. First-line treatment of metastatic colorectal cancer with irinotecan, oxaliplatin and 5-fluorouracil/leucovorin (FOLFOXIRI): results of a phase II study with a simplified biweekly schedule. *Ann Oncol*, **15**, 1766-1772 (2004).