FOLFOX 療法におけるオキサリプラチン注射薬の安定性

大塚知信^{*1}, 鈴木美枝子¹, 加藤裕久¹, 橋本浩伸¹, 米村雅人¹,
牧野好倫¹, 樋口順一¹, 北條泰輔¹, 島田安博²
国立がんセンター中央病院薬剤部¹, 同消化器内科²

Stability of Oxaliplatin Injection in FOLFOX Regimen

Tomonobu Otsuka^{*1}, Mieko Suzuki¹, Yasuhisa Kato¹, Hironobu Hashimoto¹,
Masahito Yonemura¹, Yoshinori Makino¹, Junichi Higuchi¹,
Taisuke Hojo¹ and Yasuhiro Shimada²

Department of Pharmacy, National Cancer Center Hospital¹

Department of Gastrointestinal Oncology, National Cancer Center Hospital²

[Received April 5, 2006]
[Accepted July 18, 2006]

The FOLFOX regimen—oxaliplatin (L-OHP), fluorouracil (5-FU) and levofolinate calcium (ℓ -LV)—has been approved as first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer. However, the package insert for L-OHP injection states that “it must not be mixed with a sodium chloride solution or other chloride-containing solutions” and “as an infusion solution, it must not be administered simultaneously with basic solutions through the same infusion line”. In our hospital, 5% glucose solution is normally used for diluting L-OHP as well as ℓ -LV and pre-medicated injections.

However, in the present study, we found that the time in contact with sodium chloride in the infusion line was less than 10 seconds, and the stability of L-OHP was not affected by it for at least 10 minutes. We therefore we changed 5% glucose solution to sodium chloride solution for diluting ℓ -LV and other pre-medicated injections. This made it possible to standardize regimens and helped raise medical safety. It also shortened preparation time and outpatient waiting time because pre-medicated injections can be prepared in advance together with those for other regimens. We also consider that dilution with sodium chloride solution would be an option for diabetes patients who need strict glucose control. From the present study, we realized the importance of making efforts to improve our service to patients based on a good understanding of the information we have on medications and a consideration of their needs, as well as that of confirming all of this in practice in the clinical setting.

Key words — FOLFOX regimen, stability, Oxaliplatin, risk management, improvement in efficiency

緒 言

大腸がんは、生活様式の変化から近年急速に患者数が増加している¹⁾。国内においては、2005年4月に発売されたオキサリプラチン(L-OHP)注射薬とフルオロウラシル(5-FU)注射液/レボホリナートカルシウム(ℓ -LV)注射薬の持続点滴療法(FOLFOX)が切除不能・転移性大腸がんに対する標準的抗がん剤治療として承認され²⁾、当院においては「FOLFOX 6」が導入されている。

FOLFOX 6 レジメン³⁾を Table 1 に、L-OHP の投与経路を Fig. 1 に示した。

L-OHP 注射薬の添付文書では「本剤は塩化物含有溶液により分解するため、生理食塩液等の塩化物を含む輸液との配合を避けること。」⁴⁾とある。また、「L-OHP 注射薬を生理食塩液で溶解すると、溶解6時間後に84.36%までL-OHP 含量が低下する。」⁵⁾というデータもあるため、その溶解には5%ブドウ糖注射液を用いなければならない。 ℓ -LV 注射薬においても、側管より点滴投与されるL-OHP 注射液とルート内で接触することから、同様の理由で5%ブドウ糖注射液を用いて溶解することになる。その結果、「FOLFOX 6」導入以前には、生理食塩液にて調製していた大腸科レジメン(「FOLFIRI」, 「5-FU/LV」, 「IFL」など)の ℓ -LV 注射

* 中央区築地5-1-1 ; 5-1-1, Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo, 104-0045 Japan

Table 1. FOLFOX 6 (オキサリプラチン 100mg/m²)
レジメン (国立がんセンター中央病院)

Rp	薬品名・規格	投与量	手技	投与ルート	点滴時間・速度	day(1)
1	カイトリル注 (3mg/3mL)	3mg	中心静脈注射	中心静脈ルート メイン1	15分で	9:00
	デキサート注 (8mg/2mL)	8mg				
	5%ブドウ糖液 (50mL)	50mL				
2	アイソボリン注 (25mg)	200mg/m ²	中心静脈注射	中心静脈ルート メイン1	120分で	9:15
	5%ブドウ糖液 (500mL)	500mL				
3	エルブラット注 (100mg)	100mg/m ²	中心静脈注射	中心静脈側管1	120分で	9:15
	5%ブドウ糖液 (250mL)	250mL				
4	5-FU (250mg/5mL)	400mg/m ²	ワンショット静注	中心静脈ルート メイン1		11:15
5	5-FU (250mg/5mL)	2400mg/m ²	中心静脈注射	中心静脈ルート メイン1	5mL/hr インターミットLV5	11:15
	生理食塩液 (250mL)	全量で230mLに 調製※				

※ 現在は、業務の効率化を図るため生理食塩液150mLに統一している

Fig. 1. FOLFOX 6 レジメンにおける L-OHP 注射液と
l-LV 注射液の投与経路

薬の溶解液と一部の制吐剤の溶解液も 5%ブドウ糖注射液に変更することになった。

これに起因し、2つの問題点が挙げられる。混合調製をする際、複数の基本輸液(溶解液)が混在してしまうことで輸液の取り間違えなどが起こりやすくなるということ、また、当院薬剤部では混合調製時間短縮のためブレメディケーションの予製を行っているが、それらはすべて生理食塩液に溶解させているため FOLFOX 6 レジメンでは活用できない。

そこで、実際に投与ルートを確認してみると、L-OHP 注射液と l-LV 注射液各ルートを繋ぐコアレスニードルセット(2ルート接合部と中心静脈ポートに刺す針までの長さ約10cm~20cmの補助ルート)の長さは短く、その輸液の流速から両者の接触時間はごく短時間であることが予想された。

今回の研究では、まず、コアレスニードルセットの容量を測定し、両者の接触通過時間を検討した。さらに、短時間内における 5%ブドウ糖注射液で溶解した L-

OHP の生理食塩液との配合時の安定性についての検討を行ったので報告する。

方 法

1. 分析機器・分析条件

L-OHP は、高速液体クロマトグラフ (HPLC) 法により測定した⁵⁾。HPLC システムには、送液ポンプ (LC-20 AD; (株)島津製作所)、コントローラ (SCL-10A; (株)島津製作所)、オートインジェクタ (SCL-10Ax1; (株)島津製作所)、波長可変紫外可視分光器 (S-3702; 志水)、カラム恒温槽 (CTO-10A; (株)島津製作所)、データ解析末端 (C-R 4 A; (株)島津製作所) を用いた。L-OHP の検出波長は 210nm、分析カラムは、CAPCELL PAK C₁₈ (SC120) 5 μ m (4.6mm i.d.×150mm; (株)資生堂) を用い、カラムオープン中 36℃ で保持した。移動相はリン酸水溶液 (pH3.0) : アセトニトリル (99 : 1)、流速は 1.2mL/min で行った⁶⁾。

2. 試料および試薬の調製

コアレスニードルセット (CFW-24GX 1-100, CFW-24GX1/2TC20WY-HT, CFW-24GX5/8TC20WY-HT, CFW-24GX3/4-100, ニプロ(株)、三方活栓 (ニプロ(株)) を用いた。L-OHP 標準品 (Sigma(株))、溶解液として生理食塩液 (大塚生食注、大塚製薬(株))、5%ブドウ糖注射液 (光糖液、光製薬(株)) を用いた。その他の試薬類は市販の特級品を用いた。

L-OHP 標準品 6 mg を精密に量り、5%ブドウ糖注射液を加えて溶解し正確に 10mL とし試験溶液 (0.6mg/mL) とした。

3. 検量線

L-OHP を分離したクロマトグラムを Fig. 2 に示す。

L-OHP の検量線は、L-OHP 標準品を 5%ブドウ糖で 0.1~0.4mg/mL に調製し標準溶液とした。20 μ L をカラムに注入し、得られたクロマトグラムのピーク面積から検量線を作製した。各標準濃度は 3 回測定した。

4. コアレスニードルセット内の接触通過時間推定について

各コアレスニードルセットの上部に接続した三方活栓部分 (Fig. 3) より 5%ブドウ糖注射液を注入し、そこから針先までの内容量を測定した。

得られた内容量と定速用輸液ポンプ (テルフュージョン輸液ポンプ STC-508, テルフュージョン輸液ポンプ TE-171; テルモ(株)) の流速から接触通過時間を推定した。

5. L-OHP の生理食塩液との配合時の安定性について

Fig. 1 に示した各輸液の濃度と流速の関係から、試験

Fig. 2. オキサリプラチン (L-OHP) のクロマトグラム

Fig. 3. コアレスニードルセット

溶液 (L-OHP 0.6mg/mL) 50 μ L に 5%ブドウ糖注射液 100 μ L をよく混和し、0 時濃度 (配合直後) として測定し

た. 配合後の L-OHP 濃度は, 0.2mg/mL (コアレスニードルセット内部と同濃度) となる.

0 時濃度測定と同様に, 試験溶液 (L-OHP 0.6mg/mL) 50 μ L に生理食塩液 100 μ L をよく混和し 1 分後の残存率, 以下同様に 3 分後, 5 分後, 10 分後, 60 分後そして 180 分後の残存率を測定した. なお, オートインジェクタの性能によりスタート後のサンプリングから試料注入までに時間差が発生する. そのため, その所要時間を基に両者の配合タイミングを逆算し, オートインジェクタによる試料注入時間をもって残存率測定時間とした.

結果・考察

1. コアレスニードルセット内の接触通過時間について

当院では, 前胸部皮下に造設された中心静脈ポートへの穿刺針の長さを患者の皮下脂肪の厚さにより使い分けられているため, 4 種類のコアレスニードルセットを採用している.

各種コアレスニードルセットの内容量は, 測定の結果 0.3mL~0.26mL であった. L-OHP 注射液 (250mL) と ℓ -LV 注射液 (500mL) の点滴時間は 120 分, 定速用輸液ポンプをそれぞれに使用しているので流速は 125mL/hr, 250 mL/hr となる. 2 ルートの異なる流速の輸液がコアレスニードルセット部で合流する際の正確な流速を測定することはできないが, 両者の流速が合算されることにより, 125mL/hr~375mL/hr と予測される. そこで, コアレスニードルセットの内容量 (最大値 0.30mL, 最小値 0.26mL) とその流速を用いて計算すると, コアレスニードルセット内の接触通過時間は 2.4~8.7 秒間と推定される. つまり, ℓ -LV 注射薬の溶解液として生理食塩液を選択したとしても, L-OHP と生理食塩液の接触時間

は最大でも 10 秒以内である. これにより, 配合後 10 秒以内の安定性を確認する必要がある.

2. L-OHP の生理食塩液との配合時の安定性について

L-OHP の検量線は, Fig. 4 に示すように L-OHP 濃度とピーク面積比が, ほぼ原点を通過する良好な直線関係が得られた ($y=120614x-38$ $r^2=0.9998$).

次に, L-OHP と ℓ -LV 注射薬の溶解液である生理食塩液の配合直後からの L-OHP 残存率の測定結果を, Table 2 に示す. コアレスニードルセット内にて L-OHP と生理食塩液が接触する時間はおよそ 10 秒以内と推定されるが, HPLC システムの性能により最短 1 分からの残存率の測定となった. その結果, L-OHP の残存率は, 配合 10 分後までは 100% を維持しており, 配合 60 分後では 90% に減少していた (Fig. 5).

L-OHP 注射薬は, 生理食塩液中 (L-OHP 濃度は, 本研究と同じ 0.2mg/mL) での残存率が, 60 分後で 88.4%, 180 分後で 82% と報告されている. そして, 各種輸液 (5% ブドウ糖注射液, ブドウ糖加乳酸リンゲル液, 生理食塩液) で溶解した L-OHP の安定性⁹⁾ を比較してみると, 5% ブドウ糖注射液, ブドウ糖加乳酸リンゲル液, 生理食塩液の順でより残存率の低下が大きくなることが見受けられる. これは, 各輸液中の塩素イオン濃度 (それぞれ 0 mEq/500mL, 55mEq/500mL, 77mEq/500mL) に関連していると推察される.

一方, 本研究により, L-OHP の生理食塩液との配合時の安定性は, 配合後 10 分間では安定していることが確認でき, コアレスニードルセット内で両者が接触通過している時間 (10 秒以内) では L-OHP 含量の低下は認められなかった. つまり, L-OHP 注射薬は, 5% ブドウ糖注射液にて溶解しなければならないが, FOLFOX 6

Fig. 4. オキサリプラチン (L-OHP) 標準品による検量線 ($n=3$)

Table 2. オキサリプラチンと生理食塩液との配合時の安定性

	0分	1分後	3分後	5分後	10分後	60分後	180分後
濃度 (mg/mL)	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.18	0.18
	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.18	0.17
	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.18	0.18
平均 (mg/mL)	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.18	0.18
残存率 (%)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	90.0	90.0
外観	無色透明	無色透明	無色透明	無色透明	無色透明	無色透明	無色透明

Fig. 5. オキサリプラチン(L-OHP)と生理食塩液との配合時の安定性

レジメンにおける ℓ -LV注射薬の溶解液に生理食塩液を選択した場合でも、(コアレスニードルセットを用いた時)L-OHP含量は低下することなく投与可能なことが確認された。

緒言でも述べたが、「FOLFOX 6」導入に伴い、当院大腸科レジメンの中で ℓ -LV注射薬の溶解液および一部の制吐剤の溶解液は、生理食塩液から5%ブドウ糖注射液に変更された。これは、消化器内科チームの医師が、大腸科レジメンを使用する際に輸液の選択を誤らないようにするためである。平成18年1月の実績によると、制吐剤および ℓ -LV注射薬の溶解液として5%ブドウ糖注射液を使用している7種レジメン中の延件数は429件にも上る。本研究の結果、この件数分が生理食塩液に統一され、そしてレジメンの標準化につながれば混合調製

時における医療安全が向上すると考えられる。さらに、外来通院治療センターでの待ち時間短縮のために行っているプレメディケーションの予製に関しても「FOLFIRI」や「FOLFOX 6」の制吐剤の溶解液が生理食塩液であれば、同時期実績の当該予製件数326件に加え、新たに287件分の予製化が可能となる。この件数の1日平均分(約15件)を当日朝(患者来院前にまとめて予製)の当該予製件数に組み入れたとしたら4割増になるが、個々の処方毎で考えるとその都度混合調製するより予製品を使用した方がはるかに利便性が高まり、患者待ち時間短縮につながる。

また、厳密なカロリー管理を必要とする糖尿病患者がFOLFOX 6レジメンで治療を受ける際、5%ブドウ糖注射液で ℓ -LV注射薬および制吐剤を溶解するとブドウ

糖40g (160kcal) の摂取となり、糖尿病治療上影響すると考えられる。

3. まとめ

5%ブドウ糖注射液で溶解したL-OHPの生理食塩液との配合時の安定性について、配合後短時間の残存率を示す報告はなかった。本研究により、コアレスニードルセットを利用した場合のL-OHPと生理食塩液との配合変化は、少なくとも10分間は影響されないことが判明した。

今回の研究の目的は、L-OHP注射薬の添付文書に記載されている用法用量「本剤1バイアルに5%ブドウ糖注射液20~50mLを注入して十分に溶解する。溶解液を5%ブドウ糖注射液に注入し、250~500mLとして、静脈内に点滴投与する。」あるいは適用上の注意「生理食塩液等の塩化物を含む輸液との配合を避けること。」、「塩基性溶液との混和あるいは同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。」を否定し、さらに添付文書等の改正を求めるためのものではない。医師が処方入力する際や医師あるいは薬剤師が混合調製を行う際の輸液選択の煩雑さ、輸液の取り間違えなどにおける医療安全の観点から、また、レジメンの標準化および業務効率化につながる予製品の統一による患者の待ち時間の短縮、さらに、FOLFOX6レジメンで治療を受ける患者が、糖尿病に罹患している場合のオプションとしても今回の報告は重要であると考ええる。

この結果を踏まえ当院では、インシデント防止の面からもレジメン管理小委員会にて検討し、「FOLFOX6」をはじめ、「FOLFIRI」、「5-FU/LV」、「IFL」など各レジメンにおける ℓ -LV注射薬やプレメディケーション

(制吐剤)の溶解液を生理食塩液に変更した。これにより、医療安全の向上は基より、医師による処方入力から薬剤部での注射薬混合調製、そして患者の外来通院治療センターでの待ち時間の短縮にもつながっている。

先にも触れたが、今回の研究は、添付文書の内容を否定するものではない。しかし、添付文書からの情報を十分に理解した上で、さらに「患者のため、実地診療の場で何が求められているのか?」「そのために、どのような工夫ができるか?」ということを十分考慮し、それを実際に実験の場で確認して臨床現場にフィードバックすることは大変重要で意義あることと考える。

謝辞 本研究にあたり、資料ならびにご助言をいただいた株式会社ヤクルト本社中央研究所諸氏に深謝いたします。

引用文献

- 1) がんの統計<2005年版>、「がんの統計」編集委員会、財団法人がん研究振興財団、東京、2005。
- 2) 西條長宏、鶴尾隆編、「癌化学療法 update」、中外医学社、東京、2005、pp.422-432。
- 3) 島田安博編、「大腸がん標準化学療法の実際」、金原出版、東京、2006、pp.11-18。
- 4) エルプラット®配合変化試験成績、株式会社ヤクルト、2005、1-8。
- 5) 株式会社ヤクルト本社、エルプラット®注射用100mgインタビューフォーム、2005。
- 6) R. Ficarra, M.L. Calabro, P. Cutroneo, S. Tommasini, S. Melardi, M. Semreen, S. Furlanetto, P. Ficarra, G. Altavilla, Validation of a LC method for the analysis of oxaliplatin in a pharmaceutical formulation using an experimental design, *Journal of Pharmaceutical and Bio-medical Analysis*, **29**, 1097-1103 (2002)。