点滴用オザグレルナトリウム注射剤調製時における オザグレル Na 注「MEEK」の有用性 —キサンボン注射用との比較—

小林道也¹, 小田雅子¹, 齊藤浩司^{*1}, 関沢祐一², 作田重人², 佐々木弘好², 浅野順治²,
小野寺良江², 阿部慎太郎², 縣 久美², 大江利治²

北海道医療大学薬学部薬剤学教室¹

NTT 東日本札幌病院薬剤科²

Usefulness of OZAGREL Na Injection “MEEK” in Preparing Admixtures of Sodium Ozagrel Injectable for Drip Infusion

Michiya Kobayashi¹, Masako Oda¹, Hiroshi Saitoh^{*1}, Yuichi Sekizawa², Shigeto Sakuta²,
Hiroyoshi Sasaki², Junji Asano², Yoshie Onodera², Shintaro Abe²,
Kumi Agata² and Toshiharu Ohe²

Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Health Sciences University of Hokkaido¹

Department of Pharmacy, Sapporo Medical Center NTT East²

〔 Received September 9, 2003 〕
〔 Accepted November 13, 2003 〕

OZAGREL Na Injection “MEEK” 80 mg (MEEK), a generic version of sodium ozagrel, was developed as an injectable solution. Since the dose of sodium ozagrel for the treatment of acute cerebral infarction is usually 80 mg, MEEK should have an advantage over the branded product when preparing admixtures of sodium ozagrel for drip infusion as its content is 80 mg. The present study was undertaken to evaluate the usefulness of MEEK in terms of advantages as regards ease of admixture preparation, recovery, custody volume, and medical waste volume, in comparison with XANBON Injectable 40 mg (Xanbon) as the control. When 5 skilled pharmacists transferred MEEK (1 ampoule) and Xanbon (2 vials) into a 250 mL saline bottle, it took 52.0 sec for the former and 87.7 sec for the latter, implying that MEEK significantly shortens admixture time. The recovery of sodium ozagrel from the MEEK ampoule was almost 100% whereas that from the Xanbon vials was about 96%. Assuming that patients with acute cerebral infarction use sodium ozagrel for two weeks, it was shown that the custody volume for MEEK was about 20% less than that for Xanbon and there was a reduction of around 43% in the amount of medical waste in the case of not separating it. Further, the medical waste arising through the use of MEEK was only glass while that arising from the use of Xanbon included, plastic, rubber and aluminum as well as glass. These results suggest that MEEK is a useful product for the preparation of sodium ozagrel injectable solution in the hospital pharmacy.

Key words — sodium ozagrel, admixture, usefulness, custody volume, medical waste

緒 言

オザグレルナトリウムは、トロンボキサン A₂合成酵素の選択的阻害薬であり^{1,2)}、脳血栓症急性期における運動障害の改善と、くも膜下出血後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状の改善に効果がある。わが国においては、1988年にキッセイ薬品工業(株)(商品名：キサン

ボン注射用)および小野薬品工業(株)(商品名：注射用カタクロット)より20mgの注射剤(凍結乾燥品)として上市され、2002年より40mgの注射剤(凍結乾燥品)が規格追加され臨床に供されている。オザグレルナトリウムの用法・用量に基づく1回使用量は80mgであるため、医療現場においては最低2バイアルを用時溶解し、注射液の調製を行う必要がある。一方、2002年9月に小林化工(株)より、2003年5月に明治製薬(株)から発売されたオザグレ

¹ 北海道石狩郡当別町金沢1757; 1757, Kanazawa, Tobetsu-cho, Ishikari-gun, Hokkaido, 061-0293 Japan

² 北海道札幌市中央区南1条西15; Minami-1-jo, Nishi15, Chuo-ku, Sapporo-shi, Hokkaido, 060-0061 Japan

ル Na 注「MEEK」80mg(以下、MEEK と略す)は液状アンプル製剤であり、1回使用量を溶解操作せずに採取することができる。また、アンプル製剤はバイアル製剤と異なりガラスのみの容器であることから、医療廃棄物の分別作業が簡素化できる。さらに、バイアル製剤からの注射液の採取に比べてアンプル容器からの採取は取り残しが少ないと考えられる。したがって、注射薬混合業務においては、凍結乾燥バイアル製剤を使用するよりも MEEK を用いることにより、業務の簡便化等の有用性が期待される。そこで今回、キサンボン注射用40mg(以下、キサンボンと略す)を比較対照品として、薬剤師業務における MEEK の有用性について種々検討したので報告する。

方 法

1. 試料

MEEK、キサンボンならびに大塚生食注(250mL プラボトル)は、それぞれ明治製菓(株)、キッセイ薬品工業(株)ならびに大塚製薬(株)より購入した。オザグレルナトリウム原末は小林化工(株)より供与された。その他の試薬は市販特級もしくは HPLC 測定用を用いた。

2. 注射液調製時間の測定

注射液調製時間の測定においては、作業の習熟度の違いによって生じるバイアスを可能な限り排除するために、1年以上の注射薬混合業務経験を有する薬剤師5名を試験者とした。また、本試験を開始するにあたり、「本試験はスピードを競うものではなく、試験者の通常業務のペースで行うべきものである」ことを試験者に周知し

た。各試験者は、Table 1 の手順により注射液を混合調製し、その所要時間を測定した。また、調製作業は各試験者が MEEK およびキサンボンを交互に用いて注射液を調製する方式とし、それぞれ6回繰り返した。

3. オザグレルナトリウム製剤からの回収率の算出

生理食塩液中のオザグレルナトリウム濃度と調製した注射液の容量を測定することにより、アンプルもしくはバイアルから採取したオザグレルナトリウムの回収率を算出した。オザグレルナトリウムは、調製した注射液を HPLC 移動相により適宜希釈した後、HPLC 法より定量した。HPLC ポンプは LC-10ATvp(株島津製作所)、カラムは Cosmosil 5 C18-AR(ϕ 4.6mm $\times$ 150mm、ナカライテスク)を用い、カラム温度は25℃、流速0.66mL/minで行った。検出器は紫外可視分光光度計 SPD-10AVvp(株島津製作所)を用い、測定波長は272nm とした。内部標準物質としては安息香酸を用いた。HPLC 移動相は0.3% 酢酸アンモニウム：メタノール＝4：1とした。

4. オザグレルナトリウム製剤の保管容積ならびに医療廃棄物容積の測定

臨床において、オザグレルナトリウム注射製剤を1回80mg、1日2回、14日間投与する場合を想定し、MEEK とキサンボンについて包装時と非包装時における容積を比較した。すなわち、包装時の容積については MEEK 3箱(10アンプル/箱)あるいはキサンボン6箱(10バイアル/箱)を重ね、縦、横および高さを測定して容積を算出した。また、非包装時の容積については MEEK 28本あるいはキサンボン56本を金属製の箱 A(縦12.7cm、横22.3cm、高さ7.0cm)に隙間を作らないよう納め、それ

Table 1. 注射液混合調製の手順

1. MEEKを用いた手順

- 1) アンプル管の筒先の液を戻す。
- 2) ディスポシリンジ (10 mL) ならびに注射針 (18 G、38 mm) をそれぞれ1本開封し、注射針をシリンジにセットする。
- 3) 生理食塩液ボトルのキャップを取り外し、アルコール綿でゴム栓部を消毒する。
- 4) アルコール綿でアンプルのくびれ部を消毒し、アルコール綿で押さえながらアンプルを開封する。
- 5) シリンジでアンプル注の薬液をできる限り余すことなく採取する。
- 6) 薬液を生理食塩液ボトルに注入し、ボトル内液でシリンジを1回共洗いしてから注射針を抜く。

2. キサンボンをを用いた手順

- 1) ディスポシリンジならびに注射針をそれぞれ1本開封し、注射針をシリンジにセットする。
- 2) バイアル2本および生理食塩液ボトルのキャップを取り外す。
- 3) アルコール綿でバイアル2本および生理食塩液ボトルのゴム栓部を消毒する。
- 4) シリンジに生理食塩液を適量 (4～5 mL) 採り、これをまず1本目のバイアルに注入し、注射針を刺したままの状態 で内容物を溶解する。
- 5) 内容物が完全に溶解したことを確認後、薬液をできる限り余すことなく回収し、これをそのまま2本目のバイアルに注入し、注射針を刺したままの状態 で内容物を溶解する。
- 6) 内容物が完全に溶解したことを確認後、2本目のバイアル中の薬液 (2本分が一緒に溶けている状態) をできる限り余すことなく回収し、これを生理食塩液ボトルに注入する。ボトル内液でシリンジを1回共洗いしてから注射針を抜く。

上記、1)～6)の作業時間を測定する。

ぞれ縦、横および高さを測定して容積を算出した。

医療廃棄物容積の測定においては、廃棄物の素材により分別する場合としない場合を想定して、下記のとおり行った。MEEKの廃棄物はすべてガラスであるため、28アンプルをすべて開封して注射液を取り除いた後、本体部分ならびにキャップ部分を金属製の箱B(縦11.8cm, 横12.5cm, 高さ8.9cm)に無作為に入れ、占有容積を測定した。キサンボンは、プラスチック製のキャップを取り外してから注射薬を調製するため、まず分別しない場合を想定して56本分のキャップならびにバイアルを無作為に箱Bに入れ、占有容積を測定した。次いで、アルミニウム製のバイアル巻き締めならびにゴム栓を取り外し、キャップ、バイアル本体、巻き締めおよびゴム栓を、それぞれ無作為に箱Bに入れ、プラスチック、ガラス、金属、ゴムに分別した場合の素材毎の占有容積を測定した。

なお、これらの検討は3名の試験者によりそれぞれ行った。

5. 統計解析

有意差の検定は、paired *t*-testにより行い、 $p < 0.05$ をもって有意差ありとした。

結 果

1. 注射液調製に要する時間の比較

80mg/250mLの点滴用オザグレルナトリウム注射液を

調製するのに要した時間について、MEEKあるいはキサンボンを用いた場合の違いについて比較した。その結果、各試験者においてMEEKの方がキサンボンを用いたよりも調製時間が有意に短縮された。また全試験者の平均ではキサンボンを用いた場合には 87.7 ± 8.7 秒であったのに対し、MEEKでは 52.0 ± 10.2 秒であり、MEEKを用いることで調製時間を約40%短縮することができた(Table 2)。

2. オザグレルナトリウム製剤からの回収率の比較

各製剤から調製した注射液中のオザグレルナトリウム濃度を測定し、MEEKアンプルならびにキサンボンバイアルからのオザグレルナトリウムの回収率を算出した(Table 3)。キサンボンにおいては、回収率は95.9%であり、およそ4%の取り残しが認められた。一方、MEEKでは回収率は105.8%であった。MEEK1アンプル中の液量は表記上8mLであるが、実際には日局製剤総則に準拠して0.50mLが過量として加えられており、アンプル内液量は8.50mLとなっている。そこで、この過量分について補正したところ、回収率は99.6%と算出され、ほぼ完全にアンプルより採取されていたことが明らかとなった。

3. オザグレルナトリウム製剤ならびに医療廃棄物の占有容積

1) 28回分の製剤を保管するために必要な容積の比較
オザグレルナトリウムとして、1回80mg, 1日2回, 14

Table 2. 点滴用オザグレルナトリウム注射液調製時間の比較

試験者	調製時間 (秒)		
	キサンボン	MEEK	MEEK/キサンボン
A	90.0 ± 4.4	44.5 ± 2.2 *	0.49
B	80.8 ± 5.3	44.2 ± 3.8 *	0.55
C	78.8 ± 3.9	44.8 ± 2.3 *	0.57
D	97.3 ± 4.1	60.5 ± 1.8 *	0.62
E	91.3 ± 5.8	66.2 ± 4.8 *	0.73
平均	87.7 ± 8.7	52.0 ± 10.2 *	0.59 ± 0.09

*: $p < 0.001$

Table 3. オザグレルナトリウム製剤からの回収率の比較

試験者	回収率 (%)		
	キサンボン	MEEK	MEEK (過量補正值)
A	95.6 ± 1.4	105.6 ± 1.4	99.4 ± 1.2
B	97.2 ± 0.7	106.9 ± 0.8	100.6 ± 0.7
C	95.1 ± 0.6	105.1 ± 1.7	98.9 ± 1.5
D	95.1 ± 1.4	106.6 ± 1.3	100.3 ± 1.1
E	96.2 ± 1.5	105.1 ± 1.7	98.9 ± 1.5
平均	95.9 ± 1.4	105.8 ± 1.5	99.6 ± 1.4

日分に必要な MEEK ならびにキサンボン、それぞれ 28 アンプル、56 バイアルであり、これらを保管するために必要な容積を算出した。市販包装状態(10本/箱)においては、キサンボン 6 箱の占有容積は $2499.5 \pm 47.0 \text{ cm}^3$ であったのに対し、MEEK 3 箱は $2001.0 \pm 41.6 \text{ cm}^3$ とキサンボンに比べ 19.9% 少ないことが示された。また、未包装状態においても同様に、キサンボン 56 バイアルの占有容積は $1027.5 \pm 18.0 \text{ cm}^3$ であったのに対し、MEEK 28 アンプルでは $829.5 \pm 7.9 \text{ cm}^3$ となり、キサンボンに比べ 19.3% 少なかった (Fig. 1)。

2) 14日分の医療廃棄物の占有容積の比較

MEEK 28 アンプルならびにキサンボン 56 バイアルを使用した際に生じる医療廃棄物の容積を比較した。医療廃棄物の素材は、MEEK はガラスのみであるが、キサンボンはガラス(バイアル本体)、プラスチック(バイアルキャップ)、ゴム(バイアル栓)ならびにアルミニウム(バイアル巻き締め)の 4 種類であった。したがって、MEEK の場合には医療廃棄物の素材に関して分別する必要はなかった。廃棄物の素材について分別をしない場合、キサンボンの廃棄物容積は $1371.5 \pm 13.6 \text{ cm}^3$ であったのに対し、MEEK では $783.5 \pm 217.9 \text{ cm}^3$ であり、MEEK のほうが 42.9% 少なかった (Fig. 2)。またキサンボン由来の廃棄物を素材ごとに分別した場合には、ガラスは $1281.7 \pm 50.1 \text{ cm}^3$ 、プラスチックは $90.2 \pm 5.4 \text{ cm}^3$ 、ゴムは $127.4 \pm 5.2 \text{ cm}^3$ 、アルミニウムは $115.3 \pm 6.5 \text{ cm}^3$ であり、総廃棄物容積は 1614.6 cm^3 であった。

考 察

従来、入院患者に投与される注射剤の調製は、その大部分が医師あるいは病棟看護師の手に委ねられてきたが、注射薬の配合変化や微生物汚染、異物混入等の点から患者に対する医薬品の品質、有効性ならびに安全性を

確保するために、薬剤師による注射薬混合業務への積極的な関与が求められている³⁾。また、厚生労働省が収集しているヒヤリ・ハット事例の約 3 割は医薬品に関連する事例⁴⁾であることから、リスクマネジメントの観点からも薬剤師による注射剤調製は重要視されている。さらに、今後の在宅医療の推進と相まって、保険調剤薬局を含めこの動きはさらに活発になると推測される。薬剤師による混合業務は、管理された無菌作業室内でクリーンベンチ等を用いて行われるのが一般的であるが、多忙を極める業務の中で注射剤の混合業務を円滑にかつ的確に行うためには、その業務に熟練することに加えて、利便性に優れた注射薬製剤が医療現場に供給されることも重要である。これにより、複雑な混合作業行程の効率化を図ることが可能となり、また作業ミスの発生を減ずることができる。

先発品のオザグレルナトリウム注射剤は凍結乾燥バイアルとして臨床に供されている。このような凍結乾燥バイアル製剤は、液状アンプル製剤と比較して持ち運びや取扱いが便利であるという利点を有しているが、その一方で混合業務においては溶解に時間を要することがしばしば問題になっている。これに対し、MEEK のような液体アンプル製剤の場合には、溶解過程が不要であることから、同量の注射液調製をする場合には凍結乾燥バイアル製剤よりも調製時間を短縮できることが期待される。そこで本研究では、オザグレルナトリウム 80mg 点滴静注液を調製するのに要する時間を MEEK とキサンボンとで比較検討した。その結果、キサンボンを用いた時よりも、MEEK を用いた方が調製時間を 41% 短縮することが可能であった (Table 2)。これは、作業行程においてキサンボンでは 2 本のバイアルを用いるのに対して MEEK では 1 本のアンプルのみで注射液を調製できること、ならびにキサンボンでは薬剤を完全に溶解させる必要があったことによる。オザグレルナトリウムは水に

Fig. 1. 28回の投与(1回80mg)に必要なオザグレルナトリウム製剤の保管容積

Fig. 2. 28回の投与(1回80mg)により生じるオザグレルナトリウム製剤の医療廃棄物容積

溶けやすい薬物であるため、今回の検討ではキサンボンにおける調製時間に大きな影響を与えていなかった。しかしながら、水に溶けにくい薬物を主成分とする凍結乾燥製剤の場合には、調製時間に多大な影響を与えるものと考えられ、今後このような薬剤の液状アンプル製剤が開発された場合には、より有用性が高くなるものと思われる。ガラスアンプル製剤を用いた注射剤調製業務においては、アンプルカット時の微少ガラス片の混入、破損や転倒によるロスが最も懸念され、バイアル製剤よりもむしろ取扱いに注意を要する場合もしばしば見受けられる。今回の有用性試験は注射薬混合業務に長けた薬剤師が試験者であったため、試験中に微少なガラス片の混入やアンプルの破損などの問題はまったく生じなかった。しかしながら、混合業務経験の浅い薬剤師あるいは病棟看護師においてはまた異なる結果が得られる可能性もある。今後、新規ジェネリック製剤の開発の際には、可能であれば従来のガラス容器をポリ容器に変更することにより、有用性はさらに高まることが期待される。

アンプルまたはバイアル中の薬剤を輸液ボトル内に注入する際に重要なことは、迅速に行うこととともに規定量の薬剤を確実に注入することである。キサンボンは、溶解液として生理食塩液を加え完全に溶解させた後にバイアル中からすべてを回収し、2本目のバイアルに注入して再度すべてを回収する作業を行ったため、およそ4%の取り残しを認める結果となった(Table 3)。医療機関によっては、2本のバイアルにそれぞれ新しい生理食塩液を加えて注射薬混合業務を行っていることも考えられるが、このような方法ではバイアルからの回収率は若干改善されるものの、作業時間の延長は否めない。一方MEEKの場合には、ほぼ100%のオザグレルナトリウムを採取できることが明らかとなった。また、各調製者における回収率はいずれの製剤を用いてもほぼ等しく、回収率と調製時間との間には何ら相関は認められなかった。以上の結果より、MEEKは調製作業の効率性ならびに正確性の点においてキサンボンに比べて有用性が高

いことが示された。

近年、医療現場においては、さまざまな方法で医薬品の適正な在庫管理を推進している。それに伴って薬局から病棟への医薬品の供給方法も、従来のいわゆる「箱渡し」方式から、注射処方せんに基づいて患者毎に注射薬を供給するいわゆる「一本渡し」、ならびに一定数の薬剤をカートに積載して薬剤の臨時使用に対応する「定数配置」方式へと変化している。このような変化に相まって、薬局における医薬品の保管スペースを削減し、他の業務での有効利用を図るケースも増大している。また、医薬品を積載するカートや注射薬自動払出システム機(ピッキングマシン)の注射薬積載スペースは限られており、非包装状態の注射薬の占有容積は積載本数に大きな影響を与える。そこで今回の研究では、オザグレルナトリウム注射液を28回調製するのに必要な各製剤の包装および非包装状態における占有容積ならびに生じる医療廃棄物容積について比較検討した。その結果、各製剤の占有容積は、包装・非包装のいずれの状態においてもMEEKの方がキサンボンに比べ約20%少ないことが示された(Fig. 1)。実際のカートやピッキングマシンの薬剤装填容器の形状による違いはあるものの、非包装状態のキサンボン56バイアル(臨床用量として28回分)の占有容積には理論上MEEKが34アンプル(34回分)収納できることになる。したがって、MEEKは保管スペースの削減あるいは限られたスペースに多くの薬剤を積載する上でキサンボンに比べ有用である。

さらに、保管時の占有容積だけではなく、使用後の廃棄物の占有容積についても医療現場において関心が持たれている⁵⁾。すなわち、ゴミ処理が重大な社会問題となっている現代の世相を反映して、医療機関における廃棄物処理は重要な課題となっており、また医療廃棄物の処理は一般廃棄物に比べてコスト高であることも重視される一因となっている⁶⁾。したがって、医療廃棄物を少量化するような製剤の供給は医療現場にとって有用であると考えられる。医療廃棄物については、MEEKはガラスのみの製品であるため分別の必要がなかったのに対し、キサンボンではガラス、プラスチック、ゴムならびにアルミニウムへの分別が必要であった。さらに、キサンボン由来の廃棄物の占有容積は、素材毎の分別をしなかった場合にはMEEKの1.75倍、分別した場合には2.06倍大きかった(Fig. 2)。日本病院薬剤師会学術委員会第2小委員会では、医薬品包装・容器等に関する廃棄に関する手引きを作成しているが、注射薬使用後の空バイアル、空アンプルには医薬品が付着しており、また簡単に洗浄できないために廃棄物は分別せずに焼却処分とするよう指導している⁷⁾。焼却処分は特定の焼却設備にて行う必要があり、一般廃棄物に比べて費用がかかる。仮に空バイアルを解体して、洗浄後に一般廃棄物として廃棄

するとしても4種類の分別が必要であり、また廃棄物容積もMEEKのはば倍になるなど利点は少ない。したがって、医療廃棄物容積の小さいMEEKは廃棄物処理の観点からも極めて有用であるといえよう。

したがって、MEEKは先発品に比べ注射薬混合業務の効率化ならびに適正化とともに、薬剤の保管・廃棄の点からも有用性が高いことが認められた。

引用文献

- 1) S. Hiraku, K. Taniguchi, K. Wakitani, N. Omawari, H. Kira, T. Miyamoto, T. Okegawa, A. Kawasaki, A. Ujiie, Pharmacological studies on the TXA₂ synthetase inhibitor(E)-3-[p-(1H-imidazol-1-ylmethyl)phenyl]-2-propenoic acid (OKY-046), *Jpn. J. Pharmacol.*, **41**, 393-401(1986).
- 2) J. Naito, H. Komatsu, A. Ujiie, S. Hamano, T. Kubota, M. Tsuboshima, Effects of thromboxane synthetase inhibitors on aggregation of rabbit platelets, *Eur. J. Pharmacol.*, **91**, 41-48(1983).
- 3) 仲川義人, 注射剤調剤の捉え方, 日病薬誌, **39**, 575-577(2003).
- 4) 村山純一郎, ヒヤリ・ハット事例解析にみる重要事例, 月刊薬事, **45**, 637-643(2003).
- 5) 高橋将喜, 輸液管理と経済効果, 医薬ジャーナル, **35**, 2469-2473(1999).
- 6) 竹内達, 原ゆき子, 伊藤隆郎, 医薬品の容器・包装に関する考察～安全性と廃棄性に関して～, 日病薬誌, **37**, 1021-1024(2001).
- 7) 西端義広, 小畑英夫, 木村健, 上能伊公雄, 高橋保志, 築島澄子, 三浦彰久, 梁元恵美, 串田一樹, 園田努, 東馬勲, 医薬品包装・容器における廃棄対策の検討「医薬品包装・容器等の廃棄に関する手引き」の作成, 日病薬誌, **38**, 95-98(2002).