

# AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

医療薬学 (2007.06) 33巻6号:479～487.

アレニウス式を用いた抗がん剤調製後の安定予測

小野尚志, 千葉薫, 須野学, 山下恭範, 小枝正吉, 山田武  
宏, 大滝康一, 粟屋敏雄, 原千恵子, 高橋賢尚, 三好敏之,  
小川聡, 板垣祐一, 田崎嘉一, 松原和夫

## アレニウス式を用いた抗がん剤調製後の安定予測

小野尚志, 千葉 薫, 須野 学, 山下恭範, 小枝正吉, 山田武宏,  
大滝康一, 栗屋敏雄, 原 千恵子, 高橋賢尚, 三好敏之, 小川 聡,  
板垣祐一, 田崎嘉一, 松原和夫\*  
旭川医科大学病院薬剤部

### Method of Predicting Stability of Anti-Cancer Drugs in Injection Solution after Mixing Using Arrhenius Parameters

Takashi Ono, Kaoru Chiba, Manabu Suno, Yasunori Yamashita, Masayoshi Koeda,  
Takehiro Yamada, Ko-ichi Ohtaki, Toshio Awaya, Chieko Hara, Masanao Takahashi,  
Toshiyuki Miyoshi, Satoshi Ogawa, Yu-ichi Itagaki,  
Yoshikazu Tasaki and Kazuo Matsubara\*  
Department of Hospital Pharmacy and Pharmacology, Asahikawa Medical College

[ Received August 2, 2006 ]  
[ Accepted March 16, 2007 ]

Ensuring the safety of aseptic mixtures of injection drugs is one of the most important tasks of hospital pharmacists. At Asahikawa Medical College Hospital, we have established an "Aseptic Injection Mixture Center", where we aseptically mix injection preparations containing parenteral nutrition agents and anti-cancer drugs for in- and out-patients, in collaboration with nursing staff. To solve the problem of the small amount of available data on the stability of anti-cancer drugs when mixed with injection solutions, we calculated pseudo-first-order rate constants for the disappearance of anti-cancer drugs in distilled water for injection, saline and 5% glucose solution using stability data in the literature, and also obtained Arrhenius parameters. Using them, we determined expiration dates, the times at which 95% of active elements remained in the injection mixture, and based on this assigned 43 anti-cancer drugs to 4 categories: "mix on use", "use within 24 hr", "use within 2 days" and "use within 3 days". Drugs categorized as "use within 3 days" accounted for around 50% of anti-cancer drugs used in our hospital.

The data we obtained has been extremely useful in the provision of aseptic mixtures by our hospital pharmacists and the method of predicting the stability of anti-cancer drugs in injection solutions could be applied to other injection drugs as well.

**Key words** — anti-cancer drug, stability, aseptic mixture, pseudo-first-order rate constant, Arrhenius parameters

## 緒 言

昨今, 多くの医療事故が報道される中, 医療の質の向上・安全性に対する国民の関心が高まり, これらに対する薬剤師の役割が重要視されている。医薬品の適正使用の推進においては, さまざまな形で薬剤師が医薬品に関することすべてに関与することが必要であることはいまでもない。ここ10年間で, 病院薬剤師の業務は, 外来から入院患者へと大きく変わろうとしてきている。しかし, 注射薬の混合・調製は内服薬・外用薬の調製以上

に配合に注意を要するにも関わらず, 緊急性や安定性などの理由から, 主に病棟において医師や看護師によって行われてきた<sup>1)</sup>。2種類以上の注射剤の混合は, 混合による物理的・化学的变化および薬剤の安定性に特別注意が必要である。また, 溶解後の安定性も問題となる。

旭川医科大学病院(以下, 旭川医大病院と略す)では, 全病棟を対象として休日分も含む注射定期処方について, 混合調剤(注射薬計量調剤)を行っている<sup>2)</sup>。休日に施用する注射剤処方については, 3日分を限度に休日に入る前日の平日午後には調製後冷所に保管し, 投与当日の朝に各病棟へ搬送している。年末年始などにおいては3

\* 北海道旭川市緑が丘東 2-1-1-1; 2-1-1-1, Midorigaoka-higashi, Asahikawa-shi, Hokkaido, 078-8510 Japan

日毎に調製している。年末・休日分の混合調製を行うに当たって、混合あるいは溶解した注射剤の安定性および保管条件が問題となった。しかし、このような注射剤の調製を行う上で、重要となる混合・溶解された薬剤の安定性に関する情報は少ない。特に、抗がん剤には短時間で分解が進行するものもあり、そのためには溶解後の安定性を把握する必要がある。しかし、それぞれの医療機関において、実験的にさまざまな条件下で溶解後の薬剤の安定性を求めることには、多大な労力と費用を要する。そこで、文献等から得た安定性に関するデータを利用して、旭川医大病院採用の43種の抗がん剤の溶解後の分解・消失における擬一次反応速度定数とアレニウス式を算出することによって溶解後の安定性の予測を行い、日常業務に用いている。

## 方 法

### 1. 利用データ

安定性の評価には、抗がん剤の溶解液として一般的に臨床で用いられている注射用水・生理食塩液・5%ブドウ糖注射液中におけるデータを用いた。各薬剤の安定性情報は、成書<sup>3,4)</sup>、最新の医薬品添付文書と、インタビューフォーム、製薬会社資料、PHYSICIANS' DESK REFERENCE(PDR)<sup>5)</sup>、MARTINDALE The Extra Pharmacopoeia (Exp)<sup>6)</sup>、国内外の安定性に関する原著論文から収集した。

### 2. 安定性の予測

文献的に得た安定性に関するデータを、横軸に時間、縦軸に残存パーセントを片対数プロットした。消失が一

次反応に従っているか確認し、擬一次反応速度定数を求めた。速度定数をアレニウス式にあてはめ、活性化エネルギーを求めた。この式によって、任意の温度における安定性を予測した。安定性に関する文献データから求めた消失速度定数とアレニウス式は、相関係数が0.9以上となるものを信頼性ありと判断して採用した。この方法を用いて、旭川医大病院採用の抗がん剤43成分について解析した。

### 3. 安定性予測の実際

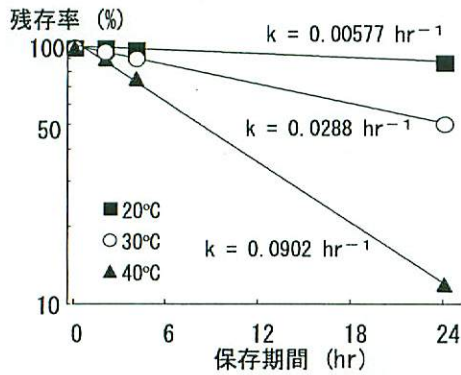
アルキル化剤のラニムスチン(サイメリン注<sup>®</sup>(三菱ウェルファーマ(株)))を例にとり示す。そのインタビューフォーム<sup>7)</sup>に、1%濃度で注射用水に溶解した時の安定性が記載されている(表1)。図1のように、文献的データを片対数プロットすると直線関係が得られた。このことは、消失(分解)が擬一次反応で進行していることを示した。すなわち、ラニムスチンは、濃度のみ按比例して分解が進行している。プロットの積分型の式から、直線の傾きである擬一次速度定数を求めた。文献データの保存条件(20°C)における擬一次速度定数は、 $5.77 \times 10^{-3}/\text{hr}$ であった(表1)。この擬一次反応式より、データ測定条件(20, 30および40°C)における任意の経過時間の残存率を求めることができる。使用期限として、局方注射剤の表示量の下限值で、多くの薬剤で規定されている95%残存率を採用すると、20, 30および40°Cにおける95%残存時間は、それぞれ8.89, 1.78, 0.569時間となった(表1)。これらの値は実測値である文献データと比較して極めて近似した値であり、擬一次速度定数による安定性予測は妥当と考えられた。

表1. ラニムスチン(サイメリン<sup>®</sup>)の実測値とアレニウス式による安定性予測の比較

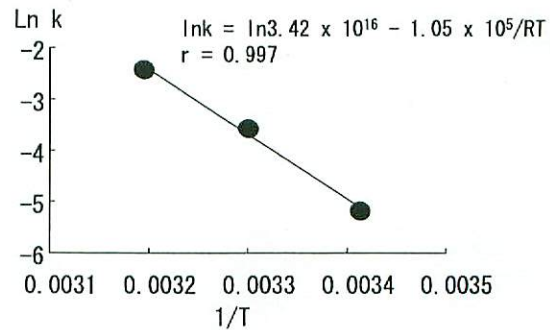
保存温度	残存率 (%) <sup>*</sup>				擬一次速度定数 (hr <sup>-1</sup> )	95%残存時間 <sup>*</sup> (hr)
	0 hr	2 hr	4 hr	24 hr		
実測値に基づく擬一次反応速度式						
20°C	100	100	98.2	87.5	$5.77 \times 10^{-3}$	8.89
30°C	100	96.1	90.9	50.6	$2.88 \times 10^{-2}$	1.78
40°C	100	90.5	75.8	12.0	$9.02 \times 10^{-2}$	0.569
アレニウス式による計算値						
20°C	-	-	-	-	$6.10 \times 10^{-3}$	8.41
30°C	-	-	-	-	$2.53 \times 10^{-2}$	2.03
40°C	-	-	-	-	$9.60 \times 10^{-2}$	0.534
4°C	-	-	-	-	$5.04 \times 10^{-4}$	102

\* インタビューフォーム<sup>7)</sup>記載データ

\* 擬一次速度定数からの計算値



擬一次反応速度式  
 $-d[A]/dt = k[A]$ ,  $\ln[A] = \ln[A]_0 - kt$   
 95%残存時間  
 $-\ln(0.95) = kt$



$k = C \cdot e^{-E/RT}$   
 $\ln k = \ln C - E/RT$   
 $\ln k = \ln 3.42 \times 10^{16} - 1.05 \times 10^5/RT$

図2. ラニムスチン(サイメリン®)のアレニウスプロット

図1で求めた各温度における擬一次反応速度定数の対数を絶対温度の逆数に対してプロットした。得られた直線の傾きから、アレニウス式に従い、活性化エネルギー 105 kJ/mol が得られた。これにより、任意の温度における安定性が理論上可能となる。

C: 頻度因子, E: 活性化エネルギー, R: 気体恒数, T: 絶対温度

図1. ラニムスチン(サイメリン®)の擬一次速度式 (1%, 注射用水中)

インタビューフォーム<sup>7)</sup>から得た残存率を片対数プロットした。得られた直線関係から、反応速度式に従い、傾きである擬一次反応速度定数(k)を求める。kを用いることにより各温度における残存時間を予測できる。

しかし、この解析のみでは、冷所保存など任意の温度下における使用期限は設定できない。そこで、反応速度と温度の関係を見るため 20, 30 および 40°C における擬一次速度定数からアレニウスプロットを行った(図2)。つまり、横軸に絶対温度の逆数を、縦軸に速度定数の対数をプロットし、得られた直線の傾きから活性化エネルギーを求めた。ラニムスチンでは、活性化エネルギーとして、105 kJ/mol が得られた。この式を用いると、任意の温度における安定性が理論上予測可能となった。すなわち、4°C での保存での 95% 残存時間は 4.24 日の予測となった(表1)。上記のような方法で、旭川医大病院採用抗がん剤 43 成分についての溶解後の安定性予測解析を行った。

## 結 果

評価を行った抗がん剤 43 成分のうち、39 成分は、ラニムスチンのように比較的容易に安定性を評価することができた。しかし、シクロホスファミド、塩酸ドキシソルピシン、マイトマイシン C(MMC)およびシスプラチンについては、さらに詳細な検討が必要であった。下記に、これら 4 剤の評価について記載する。

### 1. シクロホスファミド

アルキル化剤のシクロホスファミド(エンドキサン注®(塩野義製薬(株)))は、その速度論的検討から、酸塩基触媒による一次反応で加水分解が進行し、安定な pH 領域は 2~10 であることが報告されている<sup>8)</sup>。また、pH 3.4~8.6 における主な分解物はシクロホスファミドの分子内

アルキル化反応と P-N 結合が加水分解して生じた 9 員環化合物であることも明らかにされている<sup>9)</sup>。シクロホスファミドの安定性に関する記載は、医薬品添付文書では「溶解後は速やかに使用すること」<sup>10)</sup>、PDR<sup>11)</sup>では「室温で 24 時間、冷所で 6 日間安定」、Exp<sup>12)</sup>では「25°C では数時間まで」のようにながりの相違が認められた。インタビューフォーム<sup>13)</sup>、成書<sup>14)</sup>および文献<sup>15,16)</sup>に記載されている安定性データを解析すると、室温における 95% 残存時間は、改訂されたインタビューフォーム<sup>13)</sup>では 3.07~3.34 日であり、他のデータでは 1.6~3.8 日であった(表2)。冷所保存においてはインタビューフォーム<sup>13)</sup>で 13.8~18.0 日(3~4°C)であり、他では 42.3 日(6°C)<sup>14)</sup>、23.5 日(4°C)<sup>15)</sup>、59.0 日(5°C)<sup>16)</sup>であった。これらは、遮光・保存温度等若干の条件の相違に基因し、ほぼ一致するデータである。Beijnen ら<sup>15)</sup>の注射用水におけるデータから算出した活性化エネルギーは 86.2 kJ/mol であった。アレニウス式から求めた 95% 残存時間は室温(25°C)で 1.96 日、4°C 保存では 26.0 日の予測となった。臨床使用濃度範囲である 1 mg/mL 溶液の生理食塩液および 5% ブドウ糖注射液<sup>13)</sup>においても同様の値が得られた。解析結果および分解物は細胞毒性を有しない<sup>9)</sup>ことから総合的に判断して、冷所(5°C)・遮光保存で 3 日間は安定性が保持できると判断した。

### 2. 塩酸ドキシソルピシン

塩酸ドキシソルピシン(アドリアシン注®(協和発酵工業

表2. シクロホスファミド(エンドキサン<sup>®</sup>)分解の擬一次速度定数と95%残存時間

溶解液	保存温度 (°C)	初期濃度 (mg/mL)	擬一次速度定数 (day <sup>-1</sup> )	95%残存時間* (計算値, day)
生理食塩液 <sup>13)</sup>	20-25	20	$1.53 \times 10^{-2}$	3.34
	3-4	20	$2.84 \times 10^{-3}$	18.0
5%ブドウ糖 注射液 <sup>13)</sup>	20-25	20	$1.67 \times 10^{-2}$	3.07
	3-4	20	$3.71 \times 10^{-3}$	13.8
注射用水 <sup>14)</sup>	25	20	$3.22 \times 10^{-2}$	1.60
	6	20	$1.21 \times 10^{-3}$	42.3
生理食塩液 <sup>14)</sup>	25	20	$3.32 \times 10^{-2}$	1.50
	6	20	$1.00 \times 10^{-3}$	51.1
5%ブドウ糖 注射液 <sup>14)</sup>	25	20	$3.18 \times 10^{-2}$	1.60
	6	20	$1.19 \times 10^{-3}$	43.0
注射用水 <sup>15)</sup>	37	20	$1.20 \times 10^{-1}$	0.427
	20-22	20	$1.36 \times 10^{-2}$	3.77
	4	20	$2.18 \times 10^{-3}$	23.5
注射用水 <sup>16)</sup>	24-27	21	$2.80 \times 10^{-2}$	1.83
	5	21	$8.70 \times 10^{-4}$	59.0

文献(15,16)は遮光保存下におけるデータ

\* 擬一次速度定数からの計算値

(株))は、添付文書<sup>17)</sup>では「速やかに使用。酸性でほぼ安定であるが、アルカリ側では不安定であり経時的に分解する」、PDR<sup>18)</sup>では「室温で7日間、冷所で15日間安定、直射日光は避ける」、Exp<sup>19)</sup>では「生理食塩溶液はPVCバッグ中25℃で24日安定、酸性側でより安定。低濃度では光分解するが、臨床使用濃度では遮光の必要なし」となっている。これらの情報は、塩酸ドキシソルピシンは、酸性側で安定であり、光分解は濃度に依存することを示唆している。インタビューフォーム<sup>20)</sup>のデータを解析すると、2 mg/mLの濃度では、3種類の溶液すべてにおいて、95%残存時間は7日以上となっており、溶解後の安定性がよいことが判明した。この注射用水のデータから活性化エネルギー 57.3 kJ/mol が得られた。この値から20℃と5℃における95%残存時間は、それぞれ10.8日、37.8日と予測された。しかし、室内散光下において、塩酸ドキシソルピシンの濃度が0.5、0.1および0.05 mg/mLと低くなるに従い光分解が促進され<sup>21)</sup>、95%残存時間もそれぞれ25.5日、5.44日、2.12日と短くなることが予測された(表3)。旭川医大病院での塩酸ドキシソルピシンの使用状況を調査すると、最も希薄な濃度

は0.13 mg/mLであった。したがって、使用濃度は0.1 mg/mL以上とし、少なくとも3日間は安定であるものとした。

### 3. MMC

MMC(マイトマイシン協和S<sup>®</sup>(協和発酵工業(株)))は、擬一次反応に従って分解が進行し<sup>22)</sup>、pH 8付近が最も安定であることが報告されている<sup>23)</sup>。添付文書<sup>24)</sup>では「溶解後速やかに使用することが望ましい」、PDR<sup>25)</sup>では「0.5 mg/mL(注射用水)液は室温で7日、冷所で14日安定、20-40 μg/mLに希釈した溶液は、室温5%ブドウ糖液で3時間、生理食塩液で12時間安定」、Exp<sup>26)</sup>では「酸性で分解を受け、生理食塩液より5%ブドウ糖液中の方が安定性が悪い。5%ブドウ糖25℃で48時間安定の報告もあり、一致していない」となっている。PDR<sup>25)</sup>の記載においてもMMC濃度や溶解液の違いはあるが安定性に差異がみられている。この相違については、MMCの不適切な定量法が原因ではないかとの指摘がある<sup>27)</sup>。いずれにせよ、MMCは溶液中では比較的不安定であることが推察される。そこで、まず製薬会社提供の資料<sup>28)</sup>から解

表3. 塩酸ドキソルピシン(アドリアシン注<sup>®</sup>)分解の擬一次速度定数と95%残存時間

溶解液	保存温度 (°C)	初期濃度 (mg/mL)	擬一次速度定数 (day <sup>-1</sup> )	95%残存時間* (計算値, day)
注射用水 <sup>20)</sup>	50	2	$3.92 \times 10^{-2}$	1.31
	37	2	$2.73 \times 10^{-2}$	1.88
	20	2	$3.95 \times 10^{-3}$	13.0
	5	2	$1.60 \times 10^{-3}$	32.1
生理食塩液 <sup>20)</sup>	20	2	$1.62 \times 10^{-3}$	31.7
5%ブドウ糖	20	2	$3.44 \times 10^{-3}$	14.9
注射液 <sup>20)</sup>	5	2	$2.22 \times 10^{-3}$	23.1
注射用水 <sup>21)</sup>	25	0.5	$2.01 \times 10^{-3}$	25.5
	25	0.1	$9.43 \times 10^{-3}$	5.44
	25	0.05	$2.42 \times 10^{-2}$	2.12

文献(20)では14日保存までのデータから算出

\* 擬一次速度定数からの計算値

析を行った。MMC(初濃度 2 mg/5 mL)の3日までの保存データを基に、擬一次反応式に従って95%残存時間を解析すると、室温では注射用水および生理食塩液で1.27日、5%ブドウ糖液中では0.975日の予測となった。このときの擬一次速度定数の相関係数はいずれも0.9以上であった。しかし、実測値をみるといずれも95%残存時間は数時間であり(表4)<sup>28)</sup>、予測値と大きな相違が認められた。そこで、MMCの減衰パターンをみると、図3に示すようにMMCの減衰パターンは二相性を示し、溶解後速やかに分解する相とその後徐々に分解していく相があることが示された。そこで、20°Cにおける溶解直後3時間までのデータで再度解析を行った。注射用水、生理食塩液および5%ブドウ糖液での擬一次速度定

数は $3.23 \times 10^{-1}$ 、 $5.10 \times 10^{-1}$ および $6.61 \times 10^{-1}(\text{day}^{-1})$ となり、いずれも相関係数が0.99以上であり、95%残存時間は3.81、2.41および1.86時間の予測となった。表4の実測値と比較して、妥当な値が得られた。Benvenutoら<sup>29)</sup>もMMCの生理食塩液および5%ブドウ糖液中の分解は二相性を示すことを報告している。MMCの主な分解経路は、H<sup>+</sup>触媒により分子中のaziridine環が開裂し、塩基性のcis-2,7-diamino-1-hydroxymitodeneが生じる反応であり、pH酸性側で分解が早く進行する<sup>23)</sup>。MMCの生食溶液のpHが溶解直後の4.5から5時間後では約6.0まで変動したとの報告もあり<sup>30)</sup>、緩衝化されていない溶液中でのMMC分解速度が、分解物によるpH上昇により減少したことが二相性を示した一因であると考えられ

表4. MMC(マイトマイシン協和S<sup>®</sup>)の実測値と擬一次速度定数

温度 °C	残存率 (%)*								擬一次速度定数 (day <sup>-1</sup> )
	0 hr	1 hr	3 hr	6 hr	24 hr	2 day	3 day	3 day	
注射用水	20	100	98.4	96.0	95.3	92.6	89.8	87.2	$4.02 \times 10^{-2}$
	5	100	96.8	95.5	95.8	95.8	92.3	89.5	$2.78 \times 10^{-2}$
生理食 塩液	20	100	97.2	93.7	91.4	89.1	87.7	86.2	$3.96 \times 10^{-2}$
	5	100	98.8	97.1	97.5	95.9	95.2	90.2	$2.70 \times 10^{-2}$
5%ブドウ 糖注射液	20	100	97.4	92.1	91.5	89.6	85.0	82.8	$5.26 \times 10^{-2}$
	5	100	97.1	94.1	93.5	93.9	88.1	85.9	$4.15 \times 10^{-2}$

\* インタビューフォーム<sup>28)</sup>記載データ(初濃度 2 mg/5 mL)。

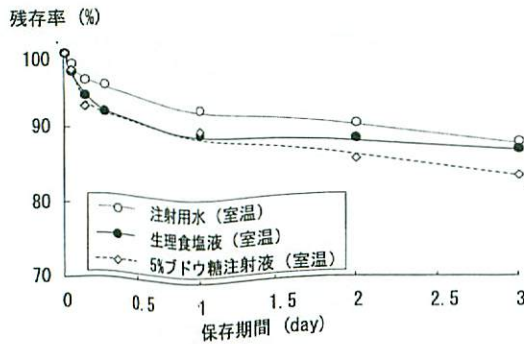


図3. MMC(マイトマイシン協和S<sup>®</sup>)の消失過程インタビューフォーム<sup>35)</sup>から得た残存率をプロットした。MMCの消失パターンは二相性を示した。2 mg/5 mL 溶液。

る。また、5%ブドウ糖液中での安定性が悪いのは、他と比較してpHが低いことが原因していると推測される。なお、3時間までのデータから求めた活性化エネルギーは15.5 kJ/molであった。生理食塩水中での得られた保存可能時間は冷所で約42時間であったが、運用上は24時間とした。

#### 4. シスプラチン

シスプラチン(ランダ注<sup>®</sup>/日本化薬(株))は、添付文書<sup>34)</sup>では「調製時：塩素イオンが低いと分解するので必ず生理食塩液に混和すること。投与時：生理食塩液又はブドウ糖-食塩液に混和後、できるだけ速やかに投与。光により分解、直射日光避ける」、PDR<sup>32)</sup>では「室温で20時間安定、6時間以内で使用しない時は遮光」、Exp<sup>33)</sup>では「水溶液中では塩素と水分子の可逆的な置換反応で分解、生食液に混和後1時間以内で3%減少するが、室温24時間ではそれ以上分解しない、光で安定性低下」と記載されている。インタビューフォーム<sup>34)</sup>と文献<sup>35)</sup>のデータから安定性を解析すると、塩素イオンの存在しないブドウ糖、特に注射用水では速やかな低下が示された(図4)。これは、シスプラチン中のシス配位した塩素イオンが分子中で不安定な部分であり、水分子と容易に可逆的な置換反応が発生することによると考えられている<sup>36)</sup>。生理食塩液では、塩素イオンが存在することにより分解が抑制されることが認められた。それでも散光下での95%残存時間は14.2時間<sup>35)</sup>の予測となり、比較的安定であると考えられた。しかし、遮光下では安定であり4.53日の95%残存時間と予測された。Benajiら<sup>37)</sup>も、遮光室温保存において9日間は安定であるとし、室温遮光下で3日間は保存可能とした。

#### 5. 調製後の使用期限

旭川医大病院では、休日は3日分を限度に混合調製を行っている。擬一次速度定数あるいはアレニウス式から

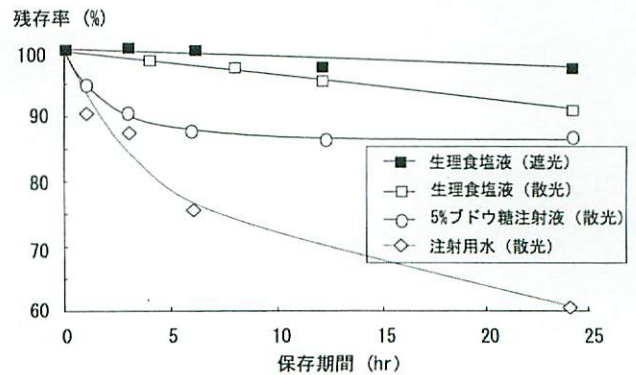


図4. 室温保存におけるシスプラチン(ランダ注<sup>®</sup>)の安定性インタビューフォーム<sup>35)</sup>と文献<sup>36)</sup>のデータをプロットした。遮光により分解が抑制された。10 mg/500 mL 溶液。

求められた安定性予測データを基に、95%残存時間を混合調製後の使用期限として、抗がん剤の安定性を評価し、「用時溶解」、「24時間以内」、「2日以内」および「3日以内」の4群に分類した(表5)。安定性予測はそれぞれの製品に由来するデータから得たものであり、表5には製品名で結果を示した。実際の臨床では、抗がん剤を注射用水のみで溶解・希釈して投与することはまれであることから、溶解液は生理食塩液あるいは5%ブドウ糖注射液を選択することとした(アクチノマイシンD(コスメゲン<sup>®</sup>/万有製薬(株))を除く)。なお、できるだけ混合調製が可能となるように、保存条件として必要な場合には「冷所」「遮光」あるいは「冷暗所」指示とした。また、結晶析出など物理的変化も考慮した。

その結果、用時溶解が必要なものは、メルファラン(アルケラン注<sup>®</sup>/グラクソ・スミスクライン(株))、パントスタチン(コホリン<sup>®</sup>(財)化学及血清療法研究所)、ラニムスチン(サイメリン注<sup>®</sup>)、塩酸ニムスチン(ニドラン注射用<sup>®</sup>(第一三共(株)))、エトポシド(ラストテット注<sup>®</sup>(日本化薬(株)))など11薬剤であった(表5)。タキソテールの95%残存時間は96時間以上であったが、8時間で濁りが生じるため、用時溶解とした。メルファラン、ラニムスチンおよび塩酸ニムスチンなどの極めて不安定な薬剤は、投与開始時間を再確認後投与開始直前に調製して払出している。それ以外の用時溶解の薬剤は、プロトコルに基づき、95%残存時間を考慮して施用部署へ払い出しを行っている。24時間まで安定な薬剤は、イホスファミド(イホマイド注<sup>®</sup>(塩野義製薬(株)))、チオテパ(テスパミン注<sup>®</sup>(大日本住友製薬(株)))およびMMC(マイトマイシン協和S<sup>®</sup>)などの6薬剤であった(表5)。2日までが塩酸ゲムシタピン(ジェムザール注<sup>®</sup>(日本イーライリリー(株)))など3薬剤、3日まで安定なものはフルオロウラシル(5-FU協和<sup>®</sup>(協和発酵工業(株)))、塩酸ドキソル

表5. 安定性予測に基づく旭川医大病院採用抗がん剤の溶解基準

溶解基準	薬剤名	保存可能時間 (hr)		保存条件
		生理食塩液	5%ブドウ糖液	
用時溶解	アイエーコール動注用 <sup>®</sup>	6	6	室温・遮光
	アクブラ静注用 <sup>®</sup> 100 mg	20	5	室温・遮光
	アルケラン注 <sup>®</sup>	1.5	×	室温・遮光
	コホリン <sup>®</sup> 7.5 mg(7.5 mL)	20	×	5°C・散光
	サイメリン注 <sup>®</sup> 100 mg	3	3	5°C・遮光
	タキソテール <sup>®</sup> 80 mg/2 mL	>96*	>96*	室温・遮光
	テラルピシン <sup>®</sup> 10 mg	×	20	室温・散光
	ニドラン注射用 <sup>®</sup> 50 mg	3	3	5°C・遮光
	フィルデシン <sup>®</sup> 3 mg	72	12	5°C・遮光
	フォトフリン <sup>®</sup>	×	16	室温・遮光
	ラステット注 <sup>®</sup> 100 mg/5 mL	6	6	室温・散光
24時間以内に使用	イホマイド注 <sup>®</sup> 1000mg	24	24	室温・散光
	テスパミン注 <sup>®</sup> 5 mg/0.5 mL	41	×	5°C・散光
	ノバントロン注 <sup>®</sup> 20 mg/10 mL	>96	29	室温・散光
	ハーセプチン注 <sup>®</sup>	24	×	5°C・遮光
	マイトマイシン協和S <sup>®</sup> 2 mg	42	×	5°C・散光
	ロイナーゼ注 <sup>®</sup> 5000KU	×	24	室温・遮光
2日以内に使用	ジェムザール注 <sup>®</sup> 200 mg	48	72	室温・散光
	パラプラチン注 <sup>®</sup> 50 mg/5 mL	57	>96	室温・散光
3日以内に使用	リツキサン注 <sup>®</sup>	48	48	5°C・遮光
	5-FU 協和 <sup>®</sup> 250 mg/5 mL	>96	>96	室温・散光
	アクラシノン注射用 <sup>®</sup> 20 mg	>96	>96	5°C・遮光
	アドリアシン注 <sup>®</sup> 10 mg	>96	>96	室温・散光
	イダマイシン注 <sup>®</sup> 5 mg	>96	>96	室温・遮光
	エクザール <sup>®</sup> 10 mg	>96	>96	室温・散光
	エルプラット注 <sup>®</sup>	×	>96	5°C・散光
	エンドキサン <sup>®</sup> 500 mg	>96	>96	5°C・遮光
	オンコピン <sup>®</sup> 1 mg	>96	>96	5°C・散光
	カンプト注 <sup>®</sup> 40 mg/2 mL	>96	>96	室温・散光
	キロサイド注 <sup>®</sup> 20 mg/1 mL	>96	>96	室温・散光
	コスメゲン <sup>®</sup> 0.5 mg** (注射用水溶解時)	>96	>96	5°C・遮光
	サンラビン <sup>®</sup> 150 mg	>96	>96	5°C・散光
	ダウノマイシン <sup>®</sup> 20 mg	>96	>96	室温・遮光
	ダカルバジン注協和 <sup>®</sup> 100 mg	>96	>96	5°C・遮光
	タキソール <sup>®</sup> 30 mg/5 mL	>96	>96	室温・遮光
	ナベルピン <sup>®</sup> 10 mg/1 mL	>96	>96	室温・散光
	ファルモルピシン注 <sup>®</sup> 10 mg	>96	>96	室温・遮光
	フルダラ <sup>®</sup> 50 mg	>96	×	5°C・遮光
	ランダ注 <sup>®</sup> 10 mg/20 mL	>96	×	室温・遮光
プレオ <sup>®</sup> 15 mg	>96	>96	室温・散光	
ペプレオ注 <sup>®</sup> 5 mg	>96	>96	5°C・散光	
メソトレキセート <sup>®</sup> 50 mg	>96	>96	室温・遮光	
ロイスタチン注 <sup>®</sup> 8 mg/8 mL	>96	×	室温・遮光	

薬品名は、商品名で記載。×：使用不可。

\*：8時間で濁りが生じるため用時溶解，\*\*：コスメゲンは注射用水(1.1 mL)に溶解時のみ保存可能，生理食塩液および5%ブドウ糖液に溶解時は用時溶解。注射用水に溶解されることが多いので，3日以内に使用に分類した。

ピシン(アドリアシン注<sup>®</sup>)，塩酸イダルピシン(イダマイシン注<sup>®</sup>(ファイザー(株)))および硫酸ビンブラスチン(エクザール<sup>®</sup>(日本化薬(株)))など23薬剤であった(表5)。

## 考 察

それぞれの医療機関において，実験的にさまざまな条件下で溶解後の薬剤の安定性を求めることには，多大な労力と費用を要する。一方，休日使用分も含めた混合調剤を行う場合，安定性に関するデータは必須である。添付文書等の安定性データから擬一次速度定数・アレニウス式を求めることで，比較的容易に混合調製を行う際に有用な調製後の安定性予測を行うことができた。しかし，シクロホスファミドのように，公的文書である添付文書においても，わが国と米国の間で安定性の記載に相

違がみられることは問題であり，基本的安定性データの再検討の必要性があるものと思われる。また，MMCのように，薬剤によっては分解過程に擬一次反応が当てはまらないことがある。一般的に化合物の安定性を速度論的に検討する場合は，pHを一定に保持するために緩衝液が用いられている<sup>30)</sup>。緩衝能のない注射用水や生理食塩液，5%ブドウ糖液中における安定性データの解析には過度のpH変動などに注意が必要である。

安定性予測の結果から，旭川医大病院採用抗がん剤の内，25.6%が用時溶解であり，14.0%が1日，7.0%が2日まで，53.5%が3日までは安定性が保証できる薬剤であることが判明した。このように，抗がん剤においても，休日の前日または前々日にあらかじめ混合溶解が可能な薬剤も多数あり，抗がん剤の無菌調製に役立つと考えられる。しかし，本予測は，あくまでも溶解液として



注射用水, 生理食塩液および5%ブドウ糖液を用いた場合の抗がん剤の物理化学的安定性のみからの考察である。安定性には, 微生物汚染等の問題も考慮する必要があるが, 安全キャビネット内での無菌的操作によってほぼこの問題は避けることができる。

抗がん剤調製を含めた注射薬調剤の拡大は, 薬剤師における重要な課題である。注射剤の調製後の安定性の問題は, 施用直前に薬剤師が用時溶解すれば避けることができる。しかし, 限られた人的資源の中24時間対応することは困難であり, 休日まで対応した注射薬調剤を行うためにはあらかじめ調製しておく必要性が生じる。この点において, 添付文書等の安定性データから擬一次速度定数・アレニウス式を求めることによる安定性予測は有用である。

### 引用文献

- 1) 科学技術庁, 荒川宜親(代表), 平成11年科学技術振興調整費「院内感染の防止に関する緊急研究」; 「高カロリー輸液など静脈点滴注射剤の衛生管理に関する指針」, 1999.
- 2) 笠原直邦, 須野学, 山下恭範, 原千恵子, 大滝康一, 粟屋敏雄, 千葉薫, 松原和夫, リスクマネジメントを視野に入れた「混注センター」の開設, 医薬ジャーナル, **40**, 2298-2305 (2004).
- 3) 宮崎勝巳監修, “表解注射薬の配合変化”, じほう, 東京, 2002, pp. 1-538.
- 4) 福島隆行, 森潔, “注射剤の配合変化”, エフ・コピント・富士書院, 札幌, 2002, pp. 21-3067.
- 5) Medical Economics Company, Inc. “PHYSICIANS’ DESK REFERENCE 55 Edition”, Montvale, 2001, pp. 402-3506.
- 6) Royal Pharmaceutical Society, “MARTINDALE The Extra Pharmacopoeia 31 Edition”, London, 1996, pp. 1-1768.
- 7) 東京田辺製薬株式会社, 注射用サイメリンインタビューフォーム, 8 (1996).
- 8) M. Hirata, H. Kagawa, M. Baba, Studies on Cyclophosphamide, Part I. Chemical Determination and Degradation Kinetics in Aqueous Media, *Sionogi Kenkyusho Nempo*, **17**, 107-113 (1967).
- 9) V. Gilard, R. Martino, M.C. Malet-Martio, B. Kutscher, A. Muller, U. Niemeyer, J. Pohl, E.E. Polymeropoulos, Chemical and Biological Evaluation of Hydrolysis Products of Cyclophosphamide, *J. Med. Chem.*, **37**, 3986-3993 (1994).
- 10) 注射用エンドキサン添付文書(2003.10改訂), 塩野義製薬株式会社.
- 11) “PHYSICIANS’ DESK REFERENCE, 55 Edition”, Medical Economics Company, Inc. Montvale, 2001, pp. 1037-1038.
- 12) Royal Pharmaceutical Society, “MARTINDALE The Extra Pharmacopoeia, 31 Edition”, London, 1996, pp. 554-557.
- 13) 塩野義製薬株式会社, 注射用エンドキサンインタビューフォーム改訂2版, 2005, p.10.
- 14) 幸保文治, “輸液中における注射剤の配合変化II”, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1984, p. 234.
- 15) J.H. Beijnen, R. Gijn, E.E. Challa, G.P. Kaijser, W.J.M. Underberg, Chemical Stability of Two Sterile, Parenteral Formulation of Cyclophosphamide (Endoxan) after Reconstitution and Dilution in Commonly used Infusion Fluids, *J. Par. Sci. Tech.*, **46**, 111-116 (1992).
- 16) D. Brooke, R.J. Bequette, R.E. Davis, Chemical Stability of Cyclophosphamide in Parenteral Solutions, *Am. J. Hosp. Phar.*, **30**, 134-137 (1973).
- 17) アドリアシン注添付文書(2001.9改訂), 協和発酵工業株式会社.
- 18) Medical Economics Company, Inc., “PHYSICIANS’ DESK REFERENCE, 55 Edition”, Montvale, 2001, pp. 2565-2567.
- 19) Royal Pharmaceutical Society, “MARTINDALE The Extra Pharmacopoeia, 31 Edition”, London, 1996, pp. 567-569.
- 20) 協和発酵工業株式会社, アドリアシン注インタビューフォーム, p. 23(1995).
- 21) M.J. Wood, W.J. Irwin, D.K. Scott, Photodegradation of Doxorubicin, Daunorubicin and Epirubicin Measured by High-Performance Liquid Chromatography, *J. Clin. Pharm. Ther.*, **15**, 291-300 (1990).
- 22) W.J.M. Underberg, H. Lingeman, Aspects of the Chemical Stability of Mitomycin and Porfiromycin in Acidic Solution, *J. Pharm. Sci.*, **72**, 549-553 (1983).
- 23) 早川栄治, 杉山和幸, 古家邦敏, 黒田徳幸, 凍結状態におけるマイトマイシンCおよびアドリアマイシンの安定性, 薬剤学, **49**, 289-296 (1989).
- 24) マイトマイシンS添付文書(1998.2改訂), 協和発酵工業株式会社.
- 25) Medical Economics Company, “PHYSICIANS’ DESK REFERENCE, 55 Edition”, Inc. Montvale, 2001, pp. 1050-1051.
- 26) Royal Pharmaceutical Society, “MARTINDALE The Extra Pharmacopoeia, 31 Edition”, London, 1996, pp. 589-590.
- 27) J.H. Keller, E.J. Quebbeman, Stability of Mitomycin Admixture, *Am. J. Hosp. Phar.*, **43**, 59-64 (1986).
- 28) 協和発酵製品情報&医学関連情報第2版 CD-ROM (1999).
- 29) J.A. Benvenuto, R.W. Anderson, K. Kerkof, R.G. Smith, T.L. Loo, Stability and Compatibility of Antitumor Agents in Glass and Plastic Containers, *Am. J. Hosp. Pharm.*, **38**, 191-1918 (1981).
- 30) E.J. Quebbeman, N.E. Hoffman, R.K. Ausman, A.A. Hamid, Stability of Mitomycin Admixtures, *Am. J. Hosp. Pharm.*, **42**, 1750-1754 (1985).
- 31) ランダ注添付文書(1998.2改訂), 日本化薬株式会社.
- 32) Medical Economics Company, “PHYSICIANS’ DESK REFERENCE, 55 Edition”, Inc. Montvale, 2001, pp. 1055-1057.

- 33) Royal Pharmaceutical Society, "MARTINDALE The Extra Pharmacopoeia, 31 Edition", London, 1996, pp. 552-554.
- 34) 日本化薬株式会社, ランダ注インタビューフォーム, 1998, p. 8.
- 35) 幸保文治, 中村正明, 新井貞男, 菅井克江, 中山やえ子, ランダ注の配合変化(第4報), 医薬ジャーナル, **32**, 121-134 (1996).
- 36) R.F. Greene, D.C. Chatterji, P.K. Hiranaka, J.F. Gal-  
lelli, Stability of Cisplatin in Aqueous Solution, *Am. J. Hosp. Pharm.*, **36**, 38-43 (1979).
- 37) B. Benaji, T. Dine, M. Luyckx, C. Brunet, F. Goudaliez, M.L. Mallevais, M. Cazin, B. Gressier, J.C. Cazin, Stability and compatibility of cisplatin and carboplatin with PVC infusion bags, *J. Clin. Pharm. Therap.*, **19**, 95-100 (1994).
- 38) "医薬品速度論", 山名月中編, 南江堂, 東京, 1979, pp. 12-25.