

医療安全を指向したプレフィルドシリンジ化によるブスルフェクス®注の 混合調製方法の開発

瀬尾 誠,^{*,a} 田近賢二,^b 清水久範,^c 浜田真向,^d
土橋保夫,^d 土橋 朗,^d 檀 和夫,^b 片山志郎^a

Development of New Mixing Method of Busulfex® Injecton for the Purpose of Improvement of Medical Safety Method; The Prefilled Syringe Method

Makoto SENOO,^{*,a} Kenji TAJIKA,^b Hisanori SHIMIZU,^c Masaki HAMADA,^d
Yasuo DOBASHI,^d Akira DOBASHI,^d Kazuo DAN,^b and Shiro KATAYAMA^a

^aDepartment of Pharmacy, Nippon Medical School Hospital, ^bDivision of Hematology, Department
of Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

^cDepartment of Pharmacy, Showa University Hospital, 1-5-8 Hatanodai, Shinagawa-ku,

Tokyo 142-8666 Japan and ^dDepartment of Pharmaceutical Information Science,
School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Science,
1432-1 Horinouchi, Hachioji, Tokyo 192-0392, Japan

(Received April 17, 2008; Accepted March 24, 2009; Published online April 2, 2009)

Busulfex® is a new type of busulfan which can be administered intravenously. Usually it is administered over 2 hours every 6 hours. Its injection should be finished within 8 hours after mixture with a saline, which may bring some troublesome in clinical practice. We, here, introduce the prefilled-syringe method; Busulfex® is filled into an injection syringe made of polypropylene beforehand under a sterile condition, and mixed with a saline just before the administration at the bed side. To evaluate the safety of this method we studied the stability of busulfan solution in the syringe physically and chemically. The drug solution was made with the same ingredients as Busulfex®, filled into a syringe, and stored at 4 °C until use. Then, the transparency of this solution was studied with spectroscopy and the concentration of busulfan was analyzed directly by HPLC. Busulfan solution stored in non-colored injection syringe at 4°C was stable for up to 96 hours both physically and chemically. We concluded that prefilled-syringe method is ease and safe way to administer Busulfex® on scheduled time.

Key words—busulfan; prefilled syringe; stability

緒 言

高用量ブスルファンは同種造血幹細胞移植や自家造血幹細胞移植の前治療に用いられている。従来経口投与が行われてきたが、^{1,2)} 消化管からの吸収に個人差があり、至適血中濃度域から逸脱した場合の生着不全や再発、臓器障害発症が懸念されていた。^{3,4)}

2006年10月、ブスルファンを主成分とする注射液、ブスルフェクス®注が健保適応となり、添付文書通りの1日4回の投与で一定の血中濃度を維持することは容易となった。しかし、薬剤の安定性から

調製後8時間以内の投与完了が規定されており、^{5,6)} 夜間・早朝での調製が不可欠である。夜間・早朝投与を回避するため、より高用量でさらに4回から3回などへ投与回数を減らす方法も検討されたが、薬物血中濃度の上昇より痙攣発作、肝障害及び肺障害などの重篤な有害事象が報告された。⁷⁾ 以上の理由から安全な投与方法である1日4回の点滴静注を、容易にする調製方法を考案する必要があった。

そこで我々は、日中勤務時間帯にクリーンルーム内で必要量のブスルフェクス®注射液を注射器に充填密栓して「プレフィルドシリンジ化」し、同時に溶解液である生理食塩液又は5%ブドウ糖液も必要量に調製し、これらを併せてキット製剤として、投与直前に混合する形の調製手法を考案した。この方法を採用すると、投与直前に病棟で医師や看護師に

^a日本医科大学付属病院薬剤部、^b日本医科大学血液内科、^c昭和大学病院薬剤部、^d東京薬科大学薬学部医薬品情報解析学教室

*e-mail: senoo@mns.ac.jp

よる混合操作を行う必要があるものの、日中業務時間帯だけで薬剤師によるダブルチェックの下で計量調製が可能となる。したがって夜間の計量操作を行う必要がなくなり、操作の煩雑さという問題が解決されると考えられた。

本研究では、ブスルフェクス®注を使って安定性の試験を行うことを検討したが、高価な薬であったため、成分含有量に従い同様の薬液を調製し、試験を行うモデル研究を行った。

材料及び方法

プレフィルドシリンジ化による安全性の検討をする上で、薬剤不安定化の有無を物理・化学的に検討した。

ブスルフェクス®注の成分含有量 (Table 1)⁵⁾に従い、10 ml ポリプロピレン製シリンジ (テルモ) 内で、3.3 ml ジメチルアセトアミド (和光純薬, 特級) にブスルファン (MP Biomedicals) 60 mg を溶解させ、さらにポリエチレングリコール 400 (日本薬局方マクロゴール 400, 丸石製薬) を 6.6 ml 加えて試験液を調製し、シリンジキャップ (Baxa) で密栓後、4°C で保存した (Fig. 1)。

物理的变化の有無を検討するため、試験液調製後、12 時間後、24 時間後、48 時間後、96 時間後に注射筒を室温 (25°C) に戻してから石英セルに試験液 2 ml を入れ、測定波長は 500 nm の下で透過率 (%) を測定し (日本分光 U-best50)、薬剤析出の有無を個体数 $n=3$ で検討した。

化学的变化の有無は、液体クロマトグラフィー (HPLC) による直接的な分析法で検討した。ブスルファンにはジメチルアセトアミドなどの非水系溶媒と重ならない紫外領域の極大吸収波長がないため、検出には屈折率を用いた。また以下の装置・条件で HPLC 分析を行った。ポンプ: LC-9A (島津製作所)、脱気装置: DGU-4A (島津製作所)、検出器: RI-98 (ラボシステム)、インジェクター: 7148 (レオダイン, 注入量: 5 μ l)、プロセッサ: D-2500 (日立製作所)、カラム恒温槽: CSL-300C (クロマトサイエンス); 測定温度 40°C, カラム: Intersil ODS-2 (ジーエルサイエンス), 移動相: 水: メタノール=5:1; 流速: 1.0 ml/min。

このときのブスルファンのピークの保持係数 [(保持時間 - V_0)/ V_0] は 3.2 付近であった (Fig.

Table 1. Composition of Busulfex® Injection

Busulfan	60 mg
Dimethylacetoamide	3.33 ml
Polyethyleneglycol 400	6.67 ml
Total	10 ml

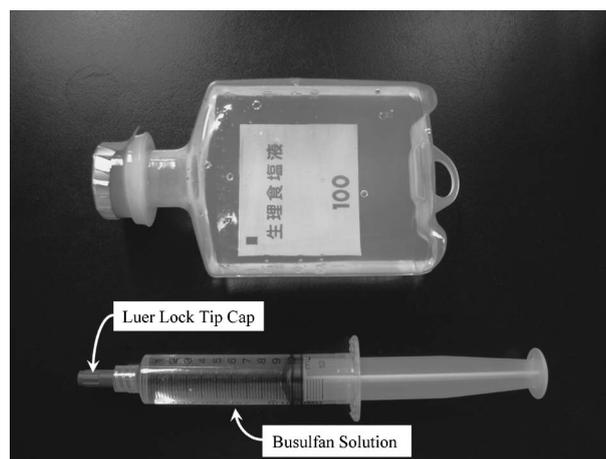


Fig. 1. Photograph of the Prefilled Syringe with Busulfan Solution

2). また、この測定においては、どの測定時間においても同様のクロマトグラムが得られ、新規のピークは認められなかった。

化学的变化の分析をするに当たり、ブスルファン 0.0 mg/ml, 3.31 mg/ml, 6.00 mg/ml の溶液を調製し、検量線を作成した。これにより得られた検量線は、

[ブスルファン濃度 (mg/ml)] = $1.81 \times 10^{-4} \times$ [面積値] で、相関係数 $R^2=0.9998$ だった。クロマトグラムから得られた面積値から含有されるブスルファンの濃度 (mg/ml) を算出した。

結 果

1. 可視光 (500 nm) の透過率測定の結果 透過率実験の結果、透過率 (平均 \pm 標準偏差) は実験開始直後 $98.8 \pm 0.4\%$ 、6 時間後 $98.9 \pm 0.5\%$ 、12 時間後 $99.0 \pm 0.1\%$ 、24 時間後 $98.9 \pm 0.3\%$ 、48 時間後 $99.2 \pm 0.3\%$ 、96 時間後 $99.1 \pm 0.3\%$ であり、開始直後からすべての測定時間において透過率の低下は認められなかった (Fig. 3)。また、肉眼的にも沈殿物は確認されなかった。

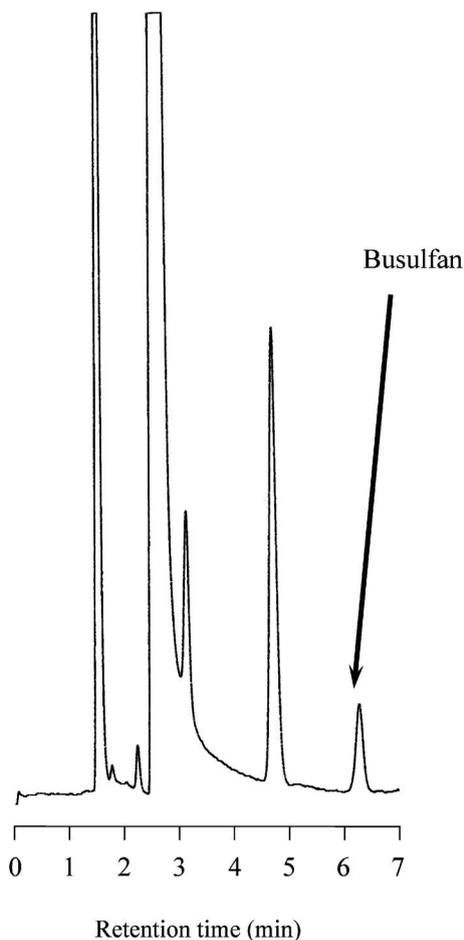


Fig. 2. Representative Result of the Experiment by HPLC
Arrow indicates the peak of busulfan.

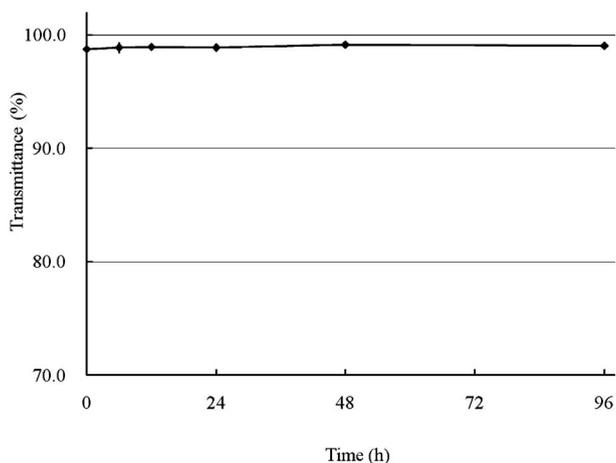


Fig. 3. Changes of the Transparency of Busulfan
The transparency of busulfan solution under a visible light ray ($\lambda=500$ nm) was studied with spectroscopy from 0 to 96 hours after filling the solution into an injection syringe made of polypropylene.

2. ブスルファン含有率の推移 クロマトグラムの面積値と、検量線から得られたブスルファンの含有量は、調製直後の平均は 5.86 ± 0.16 mg/ml だ

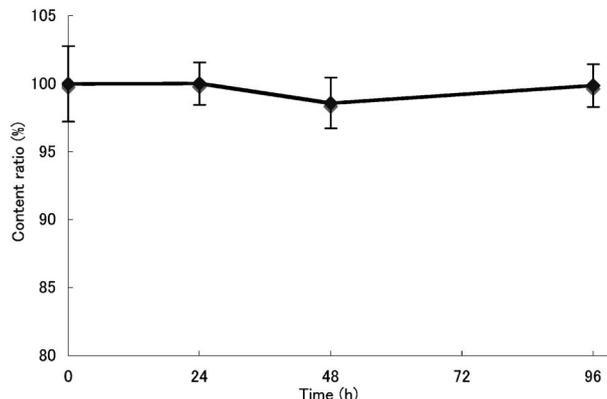


Fig. 4. Changes of the Content Ratio from the Results of HPLC Study

The solid line shows the ratio to 100% as for the busulfan concentration immediately after making.

った。24 時間後では、 5.86 ± 0.09 mg/ml、48 時間後では 5.77 ± 0.11 mg/ml、96 時間後では 5.85 ± 0.09 mg/ml だった。ブスルファンの試験液中の含有率を調製直後の濃度の平均値を 100% とすると、24 時間後は $100.01 \pm 1.57\%$ 、48 時間後は $98.58 \pm 1.85\%$ 、96 時間後は $99.86 \pm 1.57\%$ だった。(Fig. 4).

考 察

本研究では、ブスルフeks®注の安定性を評価するために、同様の組成の薬液を調製して実験を行った。ブスルフeks®注で実験を行った訳ではないが、用いた試薬であるジメチルアセトアミドが特級、ポリエチレングリコール 400 が日本薬局方医薬品であること、また性質ではポリエチレングリコール 400 とは、日本薬局方によるとポリエチレングリコールのうち重合度が約 7-9 で平均分子量が 380 から 420 の範囲にあるものを指すが、ブスルフeks®注の添付文書には詳細記載がない。しかし医薬品の添加物として用いられていることを考慮すると、日本薬局方医薬品と同等のものと考えられ、日本薬局方のポリエチレングリコール 400 を用いている本研究は、ブスルフeks®注の安定性を推測する条件として十分なものであると考えられる。

ブスルファンは 1,4-ブタンジオールのジメシル酸エステルで、水には溶解しないが、⁸⁾ 生理食塩液などで希釈した際は徐々にエステルの加水分解が生じ (Fig. 5)、⁹⁾ あるいは薬剤の析出により薬剤濃度が減少し、抗腫瘍効果が減弱する。このため最終調製後 8 時間以内の投与完了が必要となっている。^{5,6)}

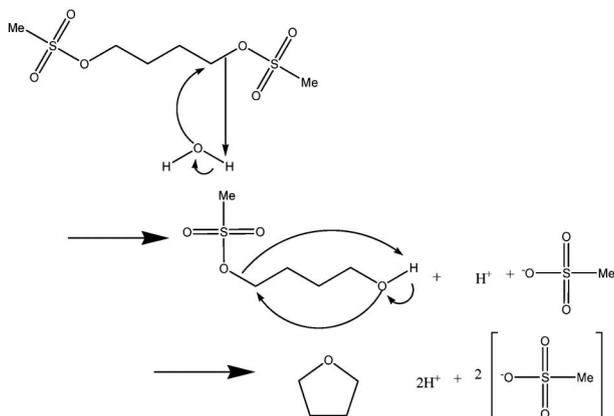


Fig. 5. Formulation of Busulfan Hydrolysis

ブスルフェクス®注には水は含まれないが、プレフィルドシリンジ化の際アンプル開封し、ポリプロピレン製シリンジへの充填や、大気中の水蒸気と接触することによる、薬剤の析出や加水分解の発生の可能性について検討した。

Karstens らはブスルファンを生理食塩液に 0.5 mg/ml 濃度まで希釈した際、ポリプロピレン製バッグ使用での調製、かつ 2–8°C の保存下では 20–40 分で薬剤の析出が起り、薬剤濃度が 20% にまで減少することを報告している。¹⁰⁾ 今回われわれはポリプロピレン製シリンジ内にブスルファン試験液を希釈することなく 4°C で 96 時間保存したが、薬剤の析出は肉眼的にもまた、分光学的にも全く認められなかった。

今回、ブスルファンの化学変化の有無を検討するため、示差屈折計を用いた HPLC 法で定量した (Fig. 2)。この方法は、これまでのブスルファンの誘導体を分析する間接的な分析法^{10–11)} (厚生労働省通知医薬発第 1084 号、日本薬局方外医薬品規格第 3 部) と比べて、検出感度は低いが煩雑な前処理なしに直接分析できるという利点がある。

希釈したブスルファンの加水分解速度は保存温度と時間が重要であり、4°C 保存では長時間薬剤濃度の低下は起こらないが、室温では加水分解が徐々に進行する。このため、Karstens らは保存限界時間を希釈調製後 36 時間、¹⁰⁾ ブスルフェクス®注の褐色シリンジ内保存実験では 28 日までと報告している、¹¹⁾ われわれの検討では 4°C 保存下ではシリンジ充填後 96 時間までブスルファン含有量低下は認められず、今回の検討結果は Karstens らの報告と矛盾し

ないものであった。^{10,11)} また、HPLC での結果を考慮しても、クロマトグラムに変化が認められなかったことは、ブスルファンの分解が起こらなかったためと考えることができる。

以上の結果から、本研究によりブスルフェクス®注のブスルファンは、4°C 保存のポリプロピレン製シリンジ中で析出することも加水分解されることもなく、物理的・化学的に安定して存在し得ることが示唆された。

したがって、クリーンルーム内で、溶解液である生理食塩液または 5% ブドウ糖液を必要量に調製し、同時にブスルフェクス®注を「プレフィルドシリンジ化」法で調製し、併せてキット製剤として投与直前に混合する調製手法は、妥当なものであると結論される。

当院薬剤部では、この「プレフィルドシリンジ化」法を既に導入しており、日中の業務時間帯で翌朝までの投与分まで一括して調製している。さらに休日に投与される場合には、休日前に一括して調製し、病棟に払い出している。その結果、複数の薬剤師による確認行為も達成できている。更に夜間・休日分の投与においては、薬剤師の指導の下混合調製直前まで病棟の冷蔵庫内で保存する必要があるが、夜間の病棟での医師、看護師による計量操作が回避され、単純な混合操作を行うのみとなった。以上のことから医療過誤回避など医療安全の向上に貢献できるものと考えられる。

REFERENCES

- 1) Santos G. W., Tutschka P. J., Brookmeyer R., Saral R., Beschoner W. E., Bias W. B., Braine H. G., *N. Engl. J. Med.*, **309**(22), 1347–1353 (1983).
- 2) Tutschka P. J., Copelan E. A., Klein J. P., *Blood*, **70**(5), 1382–1388 (1987).
- 3) Hassan M., Oberg G., Ehrsson H., Ehrnebo M., Wallin I., Smedmyr B., Totterman T., Eksborg S., Simonsson B., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **36**, 525–530 (1989).
- 4) Vassal G., Gouyette A., Hartmann O., Pico J. L., Lemerle J., *Cancer Chemother, Pharmacol.*, **24**, 386–390 (1989).
- 5) Package Insert, “Busulfex® for I. V. Infusion 60 mg”, Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd. (2008).

- 6) Xu Q. A., Zhang Y.-P., Trissel L. A., Martinez J. F., *J. Oncol. Pharm. Pract.*, **2**(2), 101–105 (1996).
- 7) Williams C. B., Day S. D., Reed M. D., Copelan E. A., Bechtel T., Leather H. L., Wingard J. R., Abbott B. L., Abhyankar S., McGuirk J. P., *Biol. Blood Marrow Transplant.*, **10**(9), 614–623 (2004).
- 8) Interviewform of Busulfex (Kirin Pharma Co., Ltd.), 10 (2007).
- 9) Feit P. W., Andersen N. R., *J. Pharm. Sci.*, **626**, 1007–1008 (1973).
- 10) Karstens A., Krämer I., *Eur. J. Hosp. Pharm. Sci.*, **13**(2), 40–47 (2007).
- 11) Karstens A., Krämer I., *Pharmazie*, **61**, 845–850 (2006).