

注射剤の配合変化

I. 抗悪性腫瘍剤の配合性について

Incompatibilities of Parenteral Injections
I. Compatibilities of Antitumor drugs

高橋 哲夫 中野 道晴 金島 弘恭 森 潔*

Tetsuo Takahashi Michiharu Nakano Hiroyasu Kaneshima and Kiyoshi Mori*

今日、注射剤の投与に際して、多種類の薬剤の混合投与が広く行われているが、混合後に各薬剤の物理的、化学的变化（薬剤の配合変化）を生ずる場合があり、しばしば調剤上問題となる。これら薬剤の配合変化についてのデーターを基礎として、注射剤の配合可否が判定されるが、注射剤に限ってもその種類は膨大な数にのぼり、その処方例も多岐にわたっているため、個々の注射剤処方の配合変化について必ずしも十分な検討が行われているとはいえない。これら注射剤の配合変化についての検討は多くの場合、外観上の変化の観察、或いは類似処方例からの推測にとどまっており、定量的な取扱いにより薬剤の安定性、有効性が検討されている例は少い。今回、著者らは札幌医科大学附属病院薬剤部の協力で、注射用抗悪性腫瘍剤の配合変化について調査研究を行う機会を得たので、これまでに得られ

た結果について報告する。

抗悪性腫瘍剤による化学療法は悪性腫瘍の治療において重要な位置を占めているが、これら抗悪性腫瘍剤を投与する場合、他の抗悪性腫瘍剤やビタミン剤、栄養補給剤などと併用されることが多く、しかも抗悪性腫瘍剤は一般に化学的反応性が高いものが多いことから、これら薬剤の混合注射に際しては、その配合変化について特に留意する必要があると考えられる。今回は、図1に示すカルボコン（商品名：注射用エスキノン）、塩酸ニムスチン（商品名：ニドラン注射用）、フルオロウラシル（商品名：5 FU）および塩酸ドキソルビシン（商品名：アドリアシン注）、以上4種の注射用抗悪性腫瘍剤を主薬として取り上げ、先ずこれらと併用されている注射剤との2剤配合について検討を行った。

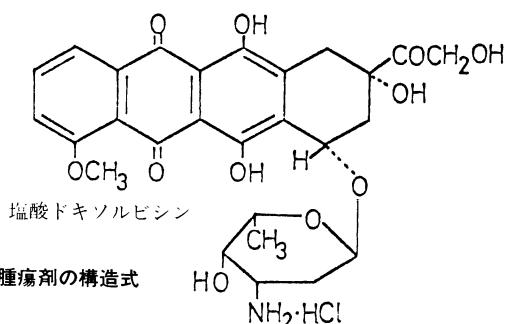
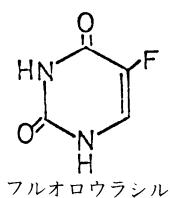
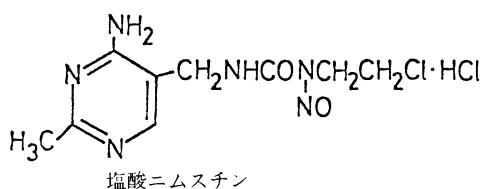


図1 4種の抗悪性腫瘍剤の構造式

* 札幌医科大学附属病院薬剤部

2剤の配合比は1バイアル(1アンプル)対1バイアルを原則とし、適量の注射用蒸留水もしくは生理食塩液に溶解後混合し、配合試験液とした。配合試験液を調製後、20℃の恒温下で0、1、3、6および24時間後の外観変化、混合液のpHおよび主薬の残存量を測定した。なお混合後、沈殿が析出する場合は輸液(ソリタT-3G)で希釈溶解して測定した。残存量の測定は高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を用い、下記の測定条件を行った。

カルボコン

カラム: Nucleosil 5 C₁₈ (4×250mm)

カラム温度: 40°C

溶離液: CH₃CN-50mMリン酸緩衝液、pH6.0
(25:75)

検出波長: 320nm

塩酸ニムスチン

カラム: Nucleosil 5 C₁₈ (4×250mm)

カラム温度: 20°C

溶離液: CH₃CN-50mM酢酸緩衝液、pH4.6
(30:70)

検出波長: 254nm

塩酸ドキソルビシン

カラム: Nucleosil 5 C₁₈ (4×250mm)

カラム温度: 40°C

溶離液: MeOH-0.5%Et₃N水溶液、酢酸でpH
5.0に調整 (55:45)

検出波長: 254nm

フルオロウラシル

カラム: Aminex A-5 (Sulfonate type, 13μm)
(4×250mm)

カラム温度: 40°C

溶離液: 50mM NH₄H₂PO₄-H₃PO₄
(pH3.5)

検出波長: 290nm

表1に混合直後、6、24時間後の配合試験結果を示した。医薬品は各々の安定性を維持するための至適pHが異っていることが多い、注射剤の混合などによりそれらの安定pH域から大きく離れると化学変化(加水分解など)を起こす場合がある。注射剤の配合変化には種々の因子が関与しているが¹⁾、なかでもpHの影響が大きな要因を占めている²⁾。今回検討した配合例においても、2剤の混合によるpHの変化が各薬剤の安定性に大きく影響する傾向がみられた。塩酸ニムスチンは混合液のpHが酸性では比較的の安定であるが、中性もしくはアルカリ性では分解が促進され、残存量の急速な低下がみられた。カルボコンの場合は、各薬剤

との混合液のpHはほぼ中性(pH7~8)を示し、このpH領域での安定性が示された。塩酸ドキソルビシンは混合液のpHが7以上では沈殿が析出し、また著しく分解が促進され、アルカリ性においては極めて不安定であった³⁾。フルオロウラシルは緩衝作用が強い薬剤であるため、他剤との混合液においてもフルオロウラシル自身の安定pH領域であるpH8~9を示し、pHに起因する分解反応はみられなかった。しかしながら塩酸ナイトロジエンマスターD-N-オキシド(商品名:ナイトロミン)との配合においては、混合液のpHはフルオロウラシルの安定pH領域であるにもかかわらず経時的なフルオロウラシルの減少がみられ、後述のようにナイトロミンとの反応付加物の生成が推定された。

上述のように、フルオロウラシルを除き、混合によるpHの変動が各薬剤の安定性に大きく影響することが推察されたので、塩酸ニムスチンおよびカルボコンについて、各々の水溶液中における安定性とpHとの関係を調べた。pH2~10の各緩衝液に塩酸ニムスチン或いはカルボコンを溶解(10mg/l)し、40°Cにて経時にその残存量を測定し、その減少曲線から各々の擬一次加水分解速度定数kを求めた(図2)。

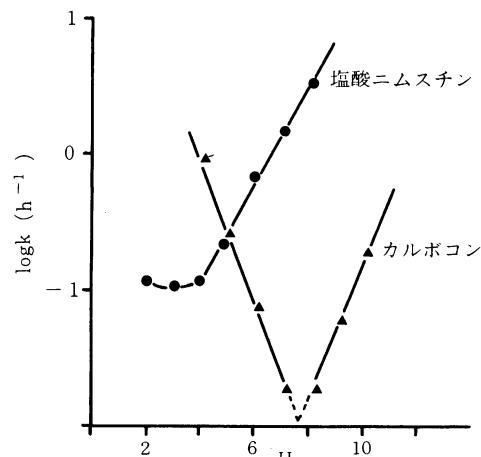


図2 加水分解速度のpH依存性
40°C

塩酸ニムスチンではpH2~4においてlog kは最少となり、pH4以上ではpHの増加とともにlog kは増大した。したがって、塩酸ニムスチンは酸性溶液中では安定であるが、フルオロウラシルやテガフールとの配合のように、混合液のpHがアルカリ性となる場合は、加水分解による残存率の急速な低下が予想される。一方、カルボコンの場合はpH7.5付近でkは最少となり、それよりもpHが減少しないしきりにしたがい加水分解速度は増大した。

表1 4種の抗悪性腫瘍注射剤の混合試料中における残存量およびpHの経時変化

塩酸ニムスチン

配合薬	残存量 % (pH)		
	0	6	24時間
塩酸リンコマイシン	100.0(4.00)	94.1(3.36)	80.9(2.95)
塩酸メトクロプラミド	100.0(3.62)	93.9(3.22)	79.9(2.90)
ドンペリドン	100.0(3.48)	96.1(3.40)	82.6(3.29)
アスコルビン酸+ソリタT3G	100.0(5.77)	64.6(5.76)	19.5(5.71)
シタラピン+ソリタT3G	100.0(5.16)	79.9(5.10)	52.8(5.06)
テガフル+ソリタT3G	100.0(9.05)	<1.7(9.01)(1時間)	
フルオロウラシル+ソリタT3G	100.0(8.16)	4.7(8.13)<1.7(8.13)	
アクチノマイシンD	100.0(4.07)	94.4(3.54)	83.9(3.20)
塩酸ドキソルビシン	100.0(4.07)	93.8(3.51)	82.7(3.21)
マルトース-10	100.0(4.46)	89.5(4.21)	74.8(3.97)
セフスロジンナトリウム	100.0(3.80)	91.6(3.80)	70.7(3.86)
カルボコン	沈でん(6.76)	-	-
カルボコン+ソリタT3G	100.0(6.21)	56.0(6.08)	10.9(5.99)
硫酸ペブロマイシン	100.0(4.72)	93.8(4.19)	71.4(3.63)
コハク酸ブレドニゾロンナトリウム	100.0(6.17)	63.8(5.88)	22.4(5.30)
グリセリン	100.0(3.83)	92.5(3.79)	79.5(3.66)

フルオロウラシル

配合薬	残存量 % (pH)		
	0	6	24時間
カルボコン	100.0(8.40)	100.0(8.37)	100.0(8.41)
塩酸タウノルビシン	100.0(8.34)	100.0(8.31)	100.0(8.38)
塩酸ブレオマイシン	100.0(9.16)	100.0(8.39)	100.0(8.33)
硫酸ペブロマイシン	100.0(9.19)	100.0(8.35)	97.7(8.39)
塩酸ナイトロジエンマスターD-N-オキシド	100.0(9.16)	92.9(8.03)	88.8(8.04)
塩酸ニムスチン+ソリタT3G	100.0(8.05)	99.8(7.99)	99.4(8.06)
ビシバニール+ソリタT3G	100.0(8.09)	100.0(8.02)	100.0(8.11)
硫酸ビンクリスチン+ソリタT3G	100.0(8.13)	100.0(8.05)	100.0(8.13)
硫酸ビンブ拉斯チン+ソリタT3G	100.0(8.10)	100.0(8.01)	100.0(8.10)
塩酸ドキソルビシン+ソリタT3G	100.0(8.14)	100.0(8.09)	100.0(8.14)

カルボコン

配合薬	残存量 % (pH)		
	0	6	24時間
シクロホスファミド	100.0(7.24)	99.5(7.16)	95.6(7.15)
硫酸ビンクリスチン	100.0(7.34)	98.3(7.29)	97.2(7.29)
シタラピン	100.0(7.32)	99.0(7.30)	98.0(7.30)
ビシバニール	100.0(7.34)	99.0(7.29)	95.6(7.29)
フルオロウラシル	100.0(8.34)	96.8(8.44)	86.1(8.47)
塩酸ナイトロジエンマスターD-N-オキシド	100.0(6.14)	94.9(6.04)	66.7(5.67)
メソトレキセート	100.0(7.20)	99.5(7.17)	97.5(7.17)
アクチノマイシンD	100.0(7.36)	98.7(7.24)	97.8(7.20)
硫酸ペブロマイシン	100.0(7.26)	99.0(7.21)	98.2(7.20)
塩酸ダウノルビシン	100.0(7.31)	99.0(7.25)	98.2(7.24)
クロモマイシンA ₃	100.0(7.16)	99.2(7.11)	98.5(7.10)
L-アスパラギナーゼ	100.0(7.30)	99.5(7.31)	98.5(7.31)

塩酸ドキソルビシン

配合薬	残存量 % (pH)		
	0	6	24時間
ネオラミンスリービー	100.0(3.80)	98.0(3.79)	99.3(3.78)
M. V. I.	100.0(4.68)	100.0(4.72)	98.5(4.78)
シーパラ	100.0(5.06)	97.4(5.33)	85.2(5.38)
アスピラK	100.0(7.06)	95.7(6.97)	91.6(6.97)
ケイツー	100.0(5.57)	100.0(5.59)	97.7(5.51)
塩酸リドカイン	100.0(6.22)	100.0(6.26)	100.0(6.26)
ドンペリドン	100.0(3.63)	96.1(3.65)	99.2(3.66)
塩酸ブレオマイシン	100.0(4.92)	99.2(4.95)	100.0(4.94)
硫酸ペブロマイシン	100.0(5.17)	100.0(5.14)	100.0(5.17)
塩酸ニムスチン	100.0(3.70)	99.8(3.46)	98.8(3.16)
テガフル	100.0(9.94)	8.8(9.90)	0.9(9.90)
テガフル+ソリタT3G	100.0(9.14)	29.2(9.12)	<0.9(9.06)
カルボコン	沈でん(7.22)	-	-
カルボコン+ソリタT3G	100.0(5.42)	99.0(5.44)	98.0(5.45)

カルボコンは分子内に還元されやすいキノン構造を有するため、還元性を有する薬剤との配合変化が予想される。グルタチオンおよびアスコルビン酸は各々肝解毒剤およびビタミン剤として頻用されているが、これらはともに強い還元性を有し、しかも大量に用いられることが多いため、これらとカルボコンとの配合性を検討した。カルボコン0.1mg/5ml 0.1Mリン酸緩衝液(pH7.5)にグルタチオン10mg或いはアスコルビン酸ナトリウム15mgを加え25°Cで放置し、経時的にカルボコンの残存量を測定した。図3に示すように、カルボコンはpH7.5の水溶液中では安定であるが、グルタチオンの添加により経時に減少した。アスコルビン酸ナトリウムではその効果はより顕著であり、30分後にはカルボコンの残存量は9%に減少した。このようにカル

ボコンは還元性薬剤により分解されやすいため、これらの薬剤との混合注射は避けるべきである。

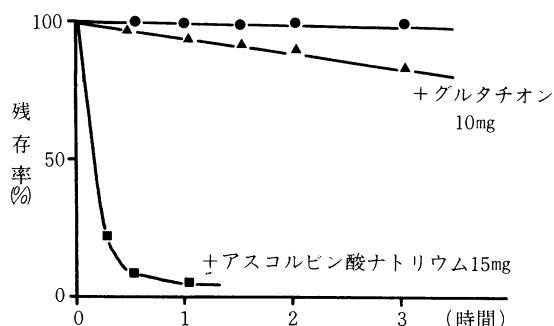
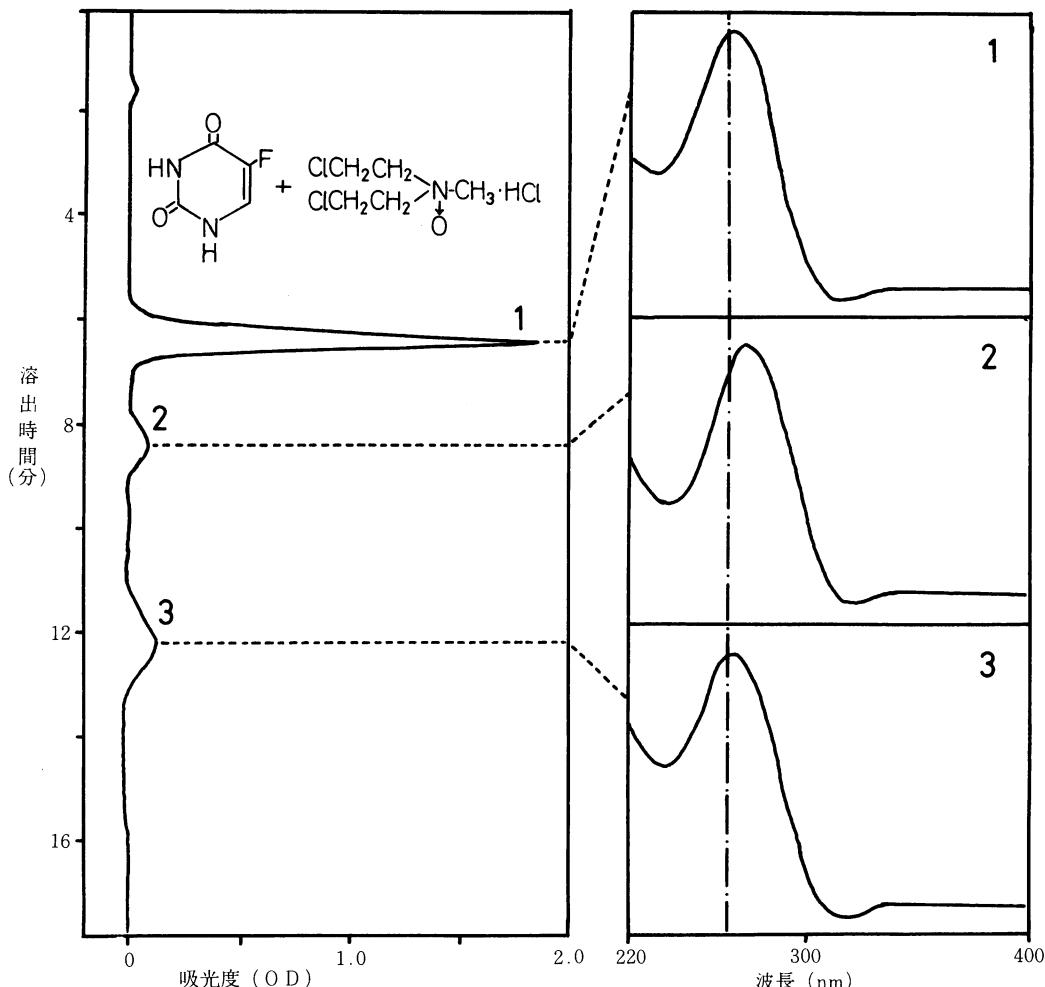


図3 カルボコンの安定性に及ぼす還元剤の影響



24時間後 1：フルオロウラシル 2, 3：フルオロウラシルと塩酸ナイトロジェンマスターード-N-オキシドの付加化合物
図4 フルオロウラシル、塩酸ナイトロジェンマスターード-N-オキシド混合試料の高速液体クロマトグラム及び紫外吸収スペクトラ

前述したように、フルオロウラシルを主薬とする配合においてはフルオロウラシルの高い安定性が示されたが、ナイトロミンとの配合では24時間後のフルオロウラシルの残存量は89%に減少し、それにともないHPLCのクロマトグラム上に、経時的に増大する2つの新たなピークが出現した。各ピークの吸収スペクトルはフルオロウラシルと類似したスペクトルパターンを示したが、極大波長は7nm(ピーク2)および4nm(ピーク3)長波長側にシフトしていた(図4)。また、フルオロウラシルに対するナイトロミンの配合量を変えると、配合量に対応してピーク2, 3の生成量も変化した。これらのことから、新たに出現したピークはフルオロウラシルとナイトロミンとの反応生成物によるものであることが示唆された。各ピークを分取し、pHを変えて吸収スペクトルを測定すると、ピーク2に対応する化合物はアルカリ性水溶液(pH12)中で極大波長(270nm)には変化がなく、吸光度は17%減少した。ピーク3に対応する化合物ではアルカリ性水溶液中で極大波長は267nmから295nmにシフトし、吸光度は36%増加した。以上の結果からピーク2はフルオロウラシルの1位のNに、又ピーク3は3位のNにナイトロミンが付加した化合物であると推定した。

以上、4種類の抗悪性腫瘍剤について、これらと併用されている薬剤との配合性を検討した結果、殆どの場合、主薬の安定性は混合液のpHに左右され、中には明らかに配合禁忌と認められる配合例もあった。また、フルオロウラシルとナイトロミンとの配合でみられたように、配合薬同士の反応により新たな化合物が生成する場合、それらの安全性の評価についても検討される必要があると思われる。

本報告では最も基本的な2剤配合についての結果のみを示したが、実際の処方例には2種類以上の混合注射が行われる場合も多く、今後それらについても検討を行う予定である。

文 献

- 1) 福嶋喜行, 森 潔: 注射剤の配合変化, 富士プリント出版部, (1982)。
- 2) 青木 大, 他: 薬剤学, 19, 280(1960)
- 3) Merck & Co., Inc. : The Merck Index, 10th. Ed. 499(1983)
- 4) D. Shugan, J.J. Fox : Biochim. Biophys. Acta, 9, 369(1952)