

医薬品の配合変化試験

医薬事業本部 ファーマ事業所 佐藤 隆俊

1 はじめに

医薬品、特に注射剤においては、単独で使用するという想定で製剤化されているものの、医療の現場では複数の注射剤を混合（配合）して用いることが多くあります。特に近年は、輸液製剤をベースに数種の注射剤を配合する傾向にあります。その際、問題となるのが配合の適否です。配合による着色・沈殿は、外観変化で判断できますが、化学的な分解などは、通常、外観変化は伴わないので肉眼では判断できません。また、有効成分同士の相互作用のほか、それぞれに含まれている添加剤との相互作用が問題になる場合もあり、配合による物理化学的变化をさらに複雑にしています。従って、医療現場では、配合の良否に関して即時の判断が求められ、それに対応する情報が必要となります。本稿では、当社で受託している配合変化試験を紹介いたします。

2 pH変動試験法

注射剤に酸又はアルカリを加えて肉眼的変化が生じる変化点を求め、それを元に配合変化を予測する方法です。

注射剤に0.1 mol/L塩酸又は0.1 mol/L水酸化ナトリウム溶液を最大10 mLまで加えていくとき、混濁・沈殿・着色などの外観変化が認められることがあります。このときのpHを変化点pHと称します。変化点pHを超えるようなpHを有する注射剤と直接混合すると外観変化が起こる可能性が高いと予測することができます。

表1の例では、酸性側に変化点pHが認められ、酸性のpHを有する注射剤と直接混合すると着色変化が起こる可能

表1 pH変動試験結果の一例

試料	規格pH	試料pH	添加試液	変化点pH または 最終pH	移動 指数	変化所見
オムブラゾール溶液 (20mg/20mL 生理食塩液) 10mL	9.5 ~ 11.0	10.14	0.1 mol / L-HCl 0.35mL	5.28 (変化点pH)	4.86	微黄色 澄明
			0.1 mol / L-NaOH 10.0mL	12.70 (最終pH)	2.56	変化なし

引用) 菅原満監修:「混合時の注意点 表解注射薬の配合変化」, 2005年改訂9版, じほう

表2 配合変化試験結果の一例(ウロミテキサン注の配合変化)

薬品名	混合量	製品pH	項目	配合直後	1時間後	6時間後	24時間後
注射用 フィルデシン	1mg / 5mL	5.04	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	7.46	7.46	7.46	7.46
			含量(%)	100.2	99.3	98.3	94.9
アドリアシン注	10mg / 10mL	5.68	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	微濁
			pH	7.48	7.49	7.50	7.49
			含量(%)	100.2	99.2	99.2	95.7
ブレオ	15mg / 15mL	5.34	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	7.43	7.42	7.43	7.40
			含量(%)	99.4	100.8	99.0	100.8

: ウロミテキサン注400mg/4mLに上記注射剤を混合した

引用) 菅原満監修:「混合時の注意点 表解注射薬の配合変化」, 2005年改訂9版, じほう

性が高いことがわかります。また、移動指数は当該注射剤のpHと変化点又は最終pHの差(絶対値)であり、移動指数が小さいほど緩衝能が強いことを示します。本例では、アルカリ性側の移動指数が小さくその領域での緩衝能が強いことが示唆され、アルカリ性で不安定な他剤と混合すると配合変化が生じる可能性が高いことが推察されます。

3 直接法(配合変化試験)

混合する可能性のある注射剤を実際に混ぜて、経時的に外観変化、pH変化を観察し、各種機器分析により主薬の定量を行う方法です。この方法は配合試験の組み合わせが莫大になるため、全てについて行うのは不可能ですが、実際の薬剤配合そのものの情報が得られるため、最も多く用いられる方法です。

表2の例において、アドリアシン注との配合では、24時間後に微濁が認められ、外観変化が生じています。このような混合液を投与する際には、外観変化が生じない時間内で使用するなどの注意が必要と考えられます。また、注射用フィルデシンとの配合では、外観変化は認められないものの、主成分の含量低下が認められています。たとえ外観変化が生じなくても、もし薬効に影響する含量低下である場合には、使用を避けるべきであり、含量の経時変化を確認することも重要と考えられます。

4 おわりに

近年、医療の技術進歩に伴い、医療現場での薬剤使用方法も多様化しています。患者への危害防止及び経済的損失の観点から、薬剤配合の情報はますます必要になると考えられます。当社では、培った分析技術の専門性と信頼性の高いデータ提供を通じて、配合変化試験の対応を行っています。

文 献

- 1) 安生紗枝子 他: 注射剤混合による物理化学的变化 - 医療薬学教育と実務実習に備えて -, ファームテックジャパン, 21, 1891 ~ 1895(2005)
- 2) 菅原満監修:「混合時の注意点 表解注射薬の配合変化」, 2005年改訂9版, じほう



佐藤 隆俊
(さとう たかとし)
医薬事業本部
ファーマ事業所