M. V. I. (Multi-Vitamin Infusion) 配合時の輸液中における**抗生物質の力価変化およびビタミンの安定性 (第2報)*¹**

吉田慎一, 石川 修, 仲川義人*², 照井聖比古, 塩谷尚子,

菅原和信*³, 北目文郎*⁴, 横山俊夫, 入本和人*⁵

山形大学医学部附属病院薬剤部*²

弘前大学医学部附属病院薬剤部*³

山形大学医学部細菌学教室*⁴

エスエス製薬株式会社中央研究所*⁵

**Antibacterial Activity of Antibiotics and Stability of Vitamins
in Transfusion Mixed with Multi-Vitamin Infusion (No. 2)*¹**

SHINICHI YOSHIDA, SHU ISHIKAWA, YOSHITO NAKAGAWA*²,

KIYOHICO TERUI, HISAKO SHIOYA, KAZUNOBU SUGAWARA*³,

FUMIO KITAME*⁴, TOSHIO YOKOYAMA and KAZUTO IRIMOTO*⁵

Department of Pharmacy, Yamagata University Hospital*²

Department of Pharmacy, Hirosaki University Hospital*³

Department of Bacteriology, Yamagata University School of Medicine*⁴

Central Research Laboratory, SS Pharmaceutical Co., Ltd.*⁵

(Received June 8, 1987)

The change of antibacterial activity of antibiotics and the stability of vitamins in intravenous hyperalimentation (I.V.H.) transfusions mixed with cephem-antibiotics and multi-vitamin infusion (M.V.I.) were investigated. No change in appearance and pH was observed 24 hr after the combination of antibiotics and M.V.I. in the I.V.H. transfusions.

The antibacterial activities of antibiotics in the I.V.H. transfusions were not changed in the mixture of M.V.I., latamoxef, cefoperazone, ceftizoxime and cefotaxime after 24 hr. The stability of antibiotics used was studied by not only the antibacterial test method but also by the high performance liquid chromatography method. From our present results, we did not recognize the remarkable difference by these two methods.

Vitamin A in Hicaliq-1, Hicaliq-2 was decomposed by light, but was almost stable by shielding a light. Vitamin B₁ in Parenteral A, Parenteral B and Parenteral B+Proteamin 12X was decomposed. It seems to be induced by NaHSO₃ "preservative" containing in these solutions. Vitamin C in Hicaliq-1, Hicaliq-2 and Hicaliq-2+Proteamin 12X was decomposed by keeping at room temperature, and was also stable under the cold condition. All other vitamins (B₂, B₆, D₂, E, nicotinamide and panthenol) were stable in the I.V.H. transfusions containing antibiotics and M.V.I.

Keywords—multi-vitamin infusion; antibacterial activity; antibiotics; stability of vitamin; HPLC method; I.V.H.

*¹ 第22回医薬品相互作用研究会 (弘前, 1986年) で発表.

*^{2,4} 山形市蔵王飯田西の前; Nishinomae, Zao Iida, Yamagata-shi, 990-23 Japan

*³ 弘前市本町53; 53, Honcho Hirosaki-shi, 036 Japan

*⁵ 成田市南平台1143; 1143, Nanpeidai, Narita-shi, 286 Japan

Multi-Vitamin Infusion (M.V.I.®) は緊急時および外科的治療時のビタミン補給における非経口投与製剤として開発された9種のビタミンの混合製剤¹¹⁾で、現在、輸液中特に高カロリー輸液中に配合され、使用されている³⁻¹⁰⁾。高カロリー輸液中における M.V.I. の各種ビタミンの安定性については、幸保ら¹¹⁾が報告しており、ビタミン B₂ およびビタミン C は安定であるが、非遮光時のビタミン A およびアミノ酸輸液中でのビタミン B₁ に含量低下が生じること、さらに、遮光条件下では12時間以内に使用すればビタミンは安定であると報告している。われわれもほぼ同様な結果を確認している¹²⁾。一方、臨床的には輸液中、特に高カロリー輸液中に、M.V.I. とともに抗生物質を配合して使用するが多い。そこで著者らは輸液中に M.V.I. とともに各種抗生物質を配合し、pH の変化、抗生物質の力価変化、および各種ビタミンの安定性について報告した¹²⁾が、今回はさらに、アミノ酸を配合した高カロリー輸液に第三世代のセフェム系抗生物質4種を用い、M.V.I. を配合時の輸液中の抗生物質ならびに各種ビタミンの安定性を24時間まで観察し、比較検討するとともに各種保存条件下での影響についても検討を試みた。今回は抗生物質の力価検定には円筒平板法ばかりでなく高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法による測定も行い、ビタミンは A, B₁, B₂, B₆, C, D₂, E, ニコチン酸アミドおよびパントテノールについてそれらの安定性を検討した。

実 験 の 部

1. 実験材料

実験に使用した薬剤は次の通りである。

1) M.V.I. 注「エスエス」® (エスエス製薬, Lot No. 85190) pH : 4.90

処方	1 バイアル (5 ml) 中
ビタミン A	10,000 I. U.
エルゴカルシフェロール (V.D ₂)	1,000 I. U.
酢酸トコフェロール (V.E)	5 mg
塩酸チアミン (V.B ₁)	50 mg
リン酸リボフラビンナトリウム (V.B ₂)	
リボフラビンとして	10 mg
塩酸ピリドキシン (V.B ₆)	15 mg
ニコチン酸アミド	100 mg
パントテノール	25 mg
アスコルビン酸 (V.C)	500 mg

2) 輸液

パレメンタール A® (森下製薬, Lot No. QE30A), パ

レメンタール B® (森下製薬, Lot No. QC29A), ハイカリック 1 号® (テルモ, Lot No. 850417), ハイカリック 2 号® (テルモ, Lot No. 841222), プロテアミン 12X® (田辺製薬, Lot No. 56115)

3) 抗生物質

注射用ラタモキセフナトリウム (シオマリン®, 塩野義製薬, Lot No. SM5301), 注射用セフォペラジナトリウム (セフォビット®, 台糖ファイザー, Lot No. 54327), 注射用セフチゾキシムナトリウム (エポセリン®, 藤沢薬品, Lot No. JA-2800), 注射用セフォタキシムナトリウム (クラフロラン®, ヘキストジャパン, Lot No. 421E013)

2. 実験方法

1) 配合方法および実験条件

輸液は、パレメンタール A®, パレメンタール B®, ハイカリック 1 号® およびハイカリック 2 号® の単独液に、またパレメンタール B® とプロテアミン 12X® およびハイカリック 2 号® とプロテアミン 12X® を組み合わせた各高カロリー輸液にセフェム系抗生物質 1 種と M.V.I. 1 バイアルを混合し、配合直後および 24 時間後の pH, 抗生物質の力価およびビタミンの含量を測定し、その変化を検討した。抗生物質は円筒平板法による力価検定ばかりでなく HPLC 法による含量測定も行った。pH 測定および抗生物質の力価変化は室温遮光保存条件下 (18~23°C) で、またビタミンの含量は室温遮光および室温非遮光保存条件下 (約 300 lux 条件下) で測定し、とくにビタミン B₁, C は冷所遮光保存条件下 (7°C) における影響についても検討した。また、抗生物質およびビタミンの測定は必要に応じて、24 時間後ばかりでなく 8 時間後の測定も行った。対照実験として、pH 測定では抗生物質無添加の状態での M.V.I. 混合後の pH 変化を調べ、また抗生物質の力価測定では M.V.I. 無添加の状態と同様の測定を行い、比較検討した。

2) pH 測定

pH は pH メーター (堀場製作所製 M-8 型) で測定した。

3) 抗生物質の力価測定

日本抗生物質基準¹³⁾に基づき、(a) 円筒平板法による抗菌力価および (b) HPLC 法を用い、力価および含量を測定した。

(a) 円筒平板法

試験菌としてラタモキセフとセフォペラゾンは *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490, セフチゾキシムとセフォタキシムは *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を用いた。培地としてラタモキセフ, セフォペラゾン, セ

フォタキシムは普通寒天培地 (pH 6.5~6.6), セフチゾキシムは普通寒天培地 (pH 7.0~7.1) を用い, 標準希釈液には1%リン酸塩緩衝液 (pH 6.0) を用いた. 測定は各々の抗生物質を緩衝液に溶かし5段階に倍数希釈し, 試験菌を加えて固めた培地上のカップに常法により, 一定量注入し, 37°C で24時間培養して得た阻止円の直径を測定して検量線を作成した. 直径の測定は一濃度につき2点ずつ行い, その平均値を求めた. 次に, 各々の配合輸液を標準希釈液で 20 μ g/ml になるよう希釈し, 試験菌を加えて固めた培地上のカップに一定量注入し, 37°C で24時間培養して得た阻止円の直径を測定し一検体あたり3点の平均値を求め, そのつど求めた検量線より抗生物質の力価を算出した.

(b) HPLC 法

HPLC 法による移動相, 内部標準物質, 測定条件は次の通りである.

① 装置

ポンプ; TRIROTAR-VI, UV-検出器; UVIDEC-100-VI, インジェクター; VL-614, カラムオープン; TU-300, データステーション; DS-L300

② 移動相

ラタモキシセフナトリウム; 0.005M 臭化テトラ-N-ブチルアンモニウム: メタノール混液 (31:19), セフチゾキシムナトリウム; リン酸一水素ナトリウム2.08gおよびクエン酸1.28gを採り, 水を加えて溶かし, 900mlとし, これにアセトニトリル 100ml を加えた溶液, セフォペラゾンナトリウム; 酢酸6.01gおよびトリエチルアミン 10.1mg を加えて溶かし正確に 100ml とし, この液 1.2ml に希塩酸 2.8ml およびアセトニトリル 320ml を加え, さらに, 水を加えて全量 1000ml とした溶液

なお, 試薬はすべて和光純薬㈱の特級を使用した.

③ 内部標準物質

ラタモキシセフナトリウム; m-クレゾール約1.5gを量り水を加えて全量 1000ml とした溶液, セフチゾキシムナトリウム; m-ヒドロキシ安息香酸約6gを0.1Mリン酸塩緩衝液 (pH 7.0) を加えて溶かし全量 1000ml とした溶液, セフォペラゾンナトリウム; アセトアニリド 125mg に移動相を加えて溶かし全量 1000ml とした溶液

④ 測定条件

カラム; Fine pak SIL C18, 4.6mm $\times$ 25cm, プレカラム; Fine pak SIL C18P, 4.6mm $\times$ 5cm, 流速; 1ml/min, 検出波長; 254nm, 検出感度; 0.16AUFS, カラム温度; 40°C

4) ビタミン含量測定

(a) ビタミンA(V.A) およびビタミンE(V.E)

測定は HPLC 法¹⁴⁾により行った. すなわち検体2~5ml (V.A 約 50IU 相当量, V.E 約 0.025mg 相当量) にエタノール 20ml, 80%水酸化カリウム溶液 4ml を加えてけん化し, 不けん化物をn-ヘキサンで抽出した. 抽出液を減圧除去後, 再びn-ヘキサンに溶解し試料溶液とし, 下記の条件下で測定した.

カラム; 日立ゲル 3011-O, 4mm $\times$ 50cm, 移動相; n-ヘキサン: 酢酸エチル混液 (37:3), 検出; Ex 340nm, Em 480nm (V.A); Ex 292nm, Em 320nm (V.E)

(b) ビタミンB₁(V.B₁) およびビタミンB₆(V.B₆)

検体2~5ml (V.B₁ 約 0.25mg 相当量, V.B₆ 約 0.075mg 相当量) を0.1%リン酸溶液で希釈し試料溶液とし, 下記の条件下, HPLC 法により測定した.

カラム; TSK ゲル ODS-120T (5 μ m), 4mm $\times$ 15cm, 移動相; 水: アセトニトリル: リン酸混液 (750:250:1) 1000ml に n-オクタンスルホン酸ナトリウム 2g を溶かした溶液, 検出; UV 246nm (V.B₁); Ex 290nm, Em 390nm (V.B₆)

(c) ビタミンB₂(V.B₂) およびニコチン酸アミド

検体2~5ml (V.B₂ 約 0.05mg 相当量, ニコチン酸アミド約 0.5mg 相当量) を0.1%リン酸溶液で希釈し試料溶液とし, 下記の条件下, HPLC 法により測定した.

カラム; TSK ゲル ODS-120T (5 μ m), 4mm $\times$ 15cm, 移動相; 水: アセトニトリル: リン酸混液 (880:120:1) 1000ml に n-オクタンスルホン酸ナトリウム 1.5g を溶かした溶液, 検出; Ex 450nm, Em 525nm (V.B₂); UV 262nm (ニコチン酸アミド)

(d) ビタミンC (V.C)

検体 1.5~4ml (V.C 約 2.5mg 相当量) を5%トリクロル酢酸溶液で希釈した後, Kyaw の方法によりリントングステン酸法¹⁵⁾で測定した.

(e) ビタミンD₂ (V.D₂)

検体 20~40ml (V.D₂ 約 40 IU 相当量) にクロロホルムを加えて抽出し, 抽出液を減圧除去後, メタノールに溶解し, 下記の条件下, 分取用 HPLC 法により V.D₂ 分画を分取し, その分取液を減圧除去後, n-ヘキサン: 酢酸エチル混液 (17:3) に溶解し, 定量用 HPLC 法¹⁶⁾により測定した.

分取用 HPLC 法:

カラム; TSK ゲル ODS-120A (5 μ m), 4mm $\times$ 25cm, 移動相; メタノール: 水混液 (98:2), 検出; UV 265 nm

表 1. 輸液中に抗生物質および M.V.I. 混合時の pH の変化

輸 液	M. V. I. 配合の有無	抗 生 物 質											
		無 添 加		ラタモキシセフ ナトリウム		セフオペラゾン ナトリウム		セフトリオキシム ナトリウム		セフトゾキシム ナトリウム			
		0時間	24時間	0時間	24時間	0時間	24時間	0時間	24時間	0時間	24時間		
パレメンタルA	-	5.23	----	5.26	----	5.25	----	5.26	----	5.24	----		
	+	5.17	5.17	5.18	5.18	5.17	5.16	5.17	5.17	5.17	5.17		
パレメンタルB	-	5.25	----	5.28	----	5.27	----	5.30	----	5.28	----		
	+	5.22	5.22	5.22	5.23	5.22	5.22	5.23	5.22	5.28	5.28		
ハイカリック1号	-	4.42	----	4.45	----	4.45	----	4.45	----	4.45	----		
	+	4.48	4.48	4.50	4.49	4.46	4.46	4.53	4.54	4.47	4.48		
ハイカリック2号	-	4.41	----	4.41	----	4.42	----	4.43	----	4.46	----		
	+	4.42	4.43	4.45	4.45	4.42	4.42	4.47	4.48	4.39	4.38		
パレメンタルB + プロテアミン12X	-	5.64	----	5.60	----	5.61	----	5.58	----	5.64	----		
	+	5.53	5.52	5.53	5.53	5.50	5.50	5.53	5.54	5.50	5.51		
ハイカリック2号 + プロテアミン12X	-	4.88	----	4.87	----	4.87	----	4.88	----	4.88	----		
	+	4.83	4.83	4.84	4.85	4.85	4.84	4.88	4.88	4.81	4.82		

----- : 測定を略す

定量用 HPLC 法:

カラム; LiChrosorb Si-60 (5 μ m), 4mm $\times$ 25cm, 移動相; n-ヘキサン: 酢酸エチル混液 (17:3), 検出; UV 265nm

(f) パンテノール

検体 3 $\sim$ 7.5ml (パンテノール約 0.2mg 相当量) を強酸性陽イオン交換カラムで処理した後, 塩酸を加えて加水分解し, pH を 2.2 とした後, 試料溶液とし, 下記の条件下, HPLC 法により測定した。

カラム; 日立ゲル 2619, 4mm $\times$ 15cm, 移動相; クエン酸緩衝液, 反応相; o-フタルアルデヒド溶液, 検出; Ex 340nm, Em 455nm, 強酸性陽イオン交換カラム; アンバーライト CG-120 (Type 1), 20mm $\times$ 5cm, H⁺型

実験結果

1. pH, 外観の変化

輸液中に M.V.I. および抗生物質を添加し, その直後

および24時間後の pH の変化を表1に示した。

輸液と抗生物質との配合時の pH はほとんど変化が認められず, さらに, その混合液に M.V.I. を混合した直後および24時間得においても pH の変化は認められなかった。また, いずれの場合も外観変化は認められなかった。

2. 抗生物質力価の変化

抗生物質添加直後に対する24時間後の抗生物質の力価変化(左側)および HPLC 法による含量変化(右側)を測定した結果を図1(1)~(4)に示した。

ラタモキシセフ図1(1)の経時的変化は, 円筒平板法, HPLC 法でいずれの場合にもほぼ同様の結果を示した。すなわち, M.V.I. の添加(●印)無添加(○印)いずれの場合も配合例で配合直後の力価と24時間後の力価に差はほとんど認められず, あってもせいぜい10%以内にとどまっていた。なお, 円筒平板法のハイカリック1号[®](M.V.I. 含有)輸液で24時間後に88.9%と90%を下

図1(1). 輸液中に抗生物質および M.V.I. 混合時の抗生物質の力価変化

縦軸: 混合直後のラタモキシセフナトリウムを100とした時の残存力価(%)

横軸: 混合後の時間(hr)

●—● M.V.I. 添加, ○……○ M.V.I. 無添加

図1(2). 輸液中に抗生物質および M.V.I. 混合時の抗生物質の力価変化
縦軸: 混合直後のセフトラゾナトリウムを100とした時の残存力価 (%)
横軸: 混合後の時間 (hr)
●—● M.V.I. 添加, ○……○ M.V.I. 無添加

回る力価の低下が認められた場合であっても、8時間後では100.0%の力価を示し、この時点までの力価低下は認められなかった。セフトラゾナトリウム図1(2)、セフトラゾキシム図1(3)、セフトラキシム図1(4)の経時変化も円筒平板法、HPLC 法でいずれの場合もほぼ同様の結果を示し、M.V.I. の添加、無添加いずれの場合も配合直後の力価と24時間後の力価に差は認められなかった。なお、セフトラゾキシム図1(3)での円筒平板法のパレメンタールA® (M.V.I. 含有) 輸液、ハイカリック1号® (M.V.I. 非含有) 輸液およびセフトラキシム図1(4)での円筒平板法のパレメンタールA® (M.V.I. 非含有) 輸液で24時間後にそれぞれ88.9%、89.3%、89.5%と90%を下回る力価の低下が認められたが、8時間後ではそれぞれ96.9%、100.0%、97.4%であり、この時点での力価低下はほとんど認められないものと考えられる。すなわち、M.V.I. の抗生物質の力価に対する影響は今回の結果からはいずれも認められなかった。また、セフトラキ

シム図1(4)は、日本抗生物質基準に従い円筒平板法でのみ測定した。

3. ビタミン含量の変化

高カロリー輸液に添加した抗生物質および M.V.I. 混合液の24時間後（一部8時間後も含む）のビタミン含量変化の結果を表2(1)~(6)、図2~4に示した。

V.A (図2) の安定性については、パレメンタール系輸液（パレメンタールA®, B® およびパレメンタールB® + プロテアミン12X®）では非遮光下の24時間後では抗生物質含有の有無にかかわらず、5~10%の変化にすぎずほとんど含量低下が認められなかったが、ハイカリック系輸液の単独（ハイカリック1号® およびハイカリック2号®）では、24時間後に45~50%、8時間後でも20~25%の著明な含量低下が認められた。このハイカリック系輸液の単独での V.A の含量低下は遮光することにより抑制され、24時間後に25~30%の低下に、8時間後では10~15%の低下に抑制することができた。ま

図 1 (3). 輸液中に抗生物質および M.V.I. 混合時の抗生物質の力価変化

縦軸：混合直後のセフトキシムナトリウムを100とした時の残存力価 (%)

横軸：混合後の時間 (hr)

●—● M.V.I. 添加, ○……○ M.V.I. 無添加

た、プロテアミン12X®を配合することによっても、その低下が多少抑制された。

V.B₁ (図3) については、ハイカリック系輸液 (ハイカリック1号®, 2号® およびハイカリック2号® + プロテアミン12X®) では非遮光下の24時間後でいずれの場合もほとんど含量低下は認められず安定であったが、パレメンタール系輸液の単独 (パレメンタールA® およびB®) で24時間後に10~15%の低下が認められ、この含量低下はプロテアミン12X®を配合することにより、20~25%とさらに分解が増加することが認められた。また、このパレメンタール系輸液における V.B₁ の変化は室温遮光下、冷暗所保管下においても、ほぼ同様の結果を示すことを確認している。

V.C (図4) については、パレメンタール系輸液 (パレメンタールA®, B®, およびパレメンタールB® + プロテアミン12X®) では非遮光下の24時間保存後でいずれの混合輸液でもほとんどその含量低下は認められず

安定であったが、ハイカリック系輸液の単独 (ハイカリック1号®, および2号®) では24時間後に10~20%の低下が認められた。また、室温遮光下の条件でもほぼ同様の結果を示したが、冷暗所保存では24時間後にほとんど低下が認められなかった。また、プロテアミン12X®を配合することにより多少低下が抑制された。

その他のビタミンである B₂, B₆, D₂, E, ニコチン酸アミドおよびパンテノールは、非遮光下の24時間後で各々の含量低下は認められずほぼ安定であった。

なお、それぞれのビタミンの安定性に対し、今回使用した抗生物質の影響はいずれも認められなかった。

考 察

高カロリー輸液中のビタミンの安定性については山路ら^{17,18)}が報告しており、V.D, E は輸液中で安定であるが、V.A, B₂, B₆, B₁₂, 葉酸, V.K が光に不安定であるため、使用時は遮光が必要であると述べている。また

図 1 (4). 輸液中に抗生物質および M.V.I. 混合時の抗生物質の力価変化

縦軸：混合直後のセフトキシムナトリウムを100とした時の残存力価(%)

横軸：混合後の時間 (hr)

●——● M.V.I. 添加,
○……○ M.V.I. 無添加

高カロリー輸液中の M.V.I. の安定性については幸保ら¹¹⁾の報告がある。しかし、臨床においては高カロリー輸液中に M.V.I. のほかに抗生物質を添加して使用している例も多い。先に著者らは各種輸液中に抗生物質および M.V.I. を加え、pH の変化、抗生物質の力価変化、ビタミンの安定性について、すでに報告した¹²⁾が、今回はさらに、アミノ酸を配合した高カロリー輸液に第三世代のセフェム系抗生物質 4 種を用い、M.V.I. を配合し、輸液中の抗生物質ならびに各種ビタミンの安定性について検討を試みた。

pH の変化では、輸液中に抗生物質を配合しても、ほとんど変化は認められず、さらに M.V.I. 混合直後および 24 時間後においても pH の変化は認められなかった。また、いずれの場合も外観変化にも差は認められなかつ

た。

各輸液中に抗生物質と M.V.I. を配合することによる抗生物質の安定性については、円筒平板法による抗菌力価および HPLC 法による含量測定法といった 2 種類の方法を用い検討を試みた。ラタモキシセフ、セフトペラゾン、セフトゾキシム、セフトキシムは、円筒平板法、HPLC 法でいずれの場合にも両測定法はほぼ同様の結果を示し、M.V.I. の添加、無添加いずれの場合も配合直後と 24 時間後の力価に差はほとんど認められなかった。なお、ラタモキシセフでの円筒平板法のハイカリック 1 号® (M.V.I. 含有) 輸液、セフトゾキシムでの円筒平板法のパレメンタール A® (M.V.I. 含有) 輸液、ハイカリック 1 号® (M.V.I. 非含有) 輸液およびセフトキシムでの円筒平板法のパレメンタール A® (M.V.I. 非含有) 輸液で 24 時間後に 90% を若干下回る力価の低下が認められたが、8 時間後ではほとんどその低下が認められなかったことから、これらの混合使用の場合であっても少なくとも 8 時間は安定であると考えられる。また、これら二種の方法による測定結果から、M.V.I. の添加、無添加いずれの場合も配合直後と 24 時間後の力価に差はなく、これら輸液における M.V.I. の抗生物質の力価に対する影響は認められない。すなわち、M.V.I. の配合による抗生物質の安定性におよぼす影響は両測定法からもほとんど無視できると考えられる。

一方、輸液中に抗生物質および M.V.I. を配合することによるビタミンの安定性についてであるが、V.A は、パレメンタール系輸液で非遮光下で 24 時間後に 5~10% の含量低下が認められたに過ぎないが、ハイカリック系輸液の単独では、24 時間後に 45~50%、8 時間後でも 20~25% の含量低下が認められた。このハイカリック系輸液での低下は遮光することにより 24 時間後に 25~30% に、8 時間後では 10~15% に抑制することができた。しかし、遮光条件下にもかかわらず 24 時間後に 25~30% の低下が認められており、これはプラスチックバッグに V.A の吸着が生じたためと思われる¹³⁾。また、プロテアミン 12X® を配合することにより V.A の低下が多少抑制されたが、これは容量が増加したことによる吸着がわずかながら抑制された結果と思われる。

ビタミン B₁ は、ハイカリック系輸液で非遮光下で 24 時間後にいずれの場合もほとんど含量低下は認められず安定であったが、パレメンタール系輸液の配合例で 10~15% の低下が認められた。この低下はプロテアミン 12X® を配合することにより、20~25% にさらに増大した。このパレメンタール系輸液における変化は室温遮光下、冷暗所いずれにおいても、ほぼ同様に認められたこと (p.45 にづく)

表 2 (1). 輸液中に抗生物質および M.V.I. 混合時のビタミン含量の変化

輸液	条 件	成分	抗 生 物 質				セフタキシム, Na			
			無 添 加		ラタモキシセフ, Na		セフペラゾン, Na		セフチゾキシム, Na	
			8 hr	24 hr	8 hr	24 hr	8 hr	24 hr	8 hr	24 hr
パレメンタールA	室温非遮光	V. A	--	93.7	--	92.8	--	96.0	--	91.3
		B ₁	96.2	87.3	96.8	89.6	97.3	86.7	98.4	87.5
		B ₂	--	99.9	--	98.4	--	100.9	--	100.9
		B ₆	100.7	98.2	100.3	98.8	101.1	97.9	102.3	99.2
		C	--	96.7	--	94.5	--	96.6	--	96.6
	室温 遮光	D ₂	--	102.9	--	101.5	--	101.3	--	100.3
		E	--	100.7	--	98.4	--	101.2	--	99.5
		N. A.	--	100.8	--	98.7	--	101.5	--	99.8
		Pan-	--	100.0	--	99.4	--	99.1	--	98.6
		V. A	--	85.8	--	90.5	--	89.2	--	86.2
パレメンタールA	室温 遮光	B ₁	96.5	100.4	98.5	99.0	96.7	100.4	97.2	99.1
		B ₂	--	103.7	--	101.4	--	100.8	--	99.7
		B ₆	101.9	98.2	102.8	95.0	101.3	97.0	103.1	103.2
		C	--	--	--	--	--	--	--	96.8
		D ₂	--	--	--	--	--	--	--	--
	冷所 遮光	E	--	--	--	--	--	--	--	--
		N. A.	--	--	--	--	--	--	--	--
		Pan-	--	100.3	--	99.6	--	100.2	--	99.2
		V. A	--	96.7	--	97.7	--	95.8	--	95.3
		B ₁	98.0	96.7	98.8	97.7	98.4	95.8	96.8	96.5
パレメンタールA	冷所 遮光	B ₂	--	--	--	--	--	--	--	--
		B ₆	99.5	100.1	100.4	100.4	99.1	99.0	99.4	100.6
		C	--	--	--	97.4	--	--	--	97.8
		D ₂	--	--	--	--	--	--	--	--
		E	--	--	--	--	--	--	--	--
	冷所 遮光	N. A.	--	--	--	--	--	--	--	--
		Pan-	--	--	--	--	--	--	--	--
		V. A	--	96.7	--	97.7	--	95.8	--	95.3
		B ₁	98.0	96.7	98.8	97.7	98.4	95.8	96.8	96.5
		B ₂	--	--	--	--	--	--	--	--

数値は配合直後の含量を100としたときの残存率(%)を表わす

N. A. : ニコチン酸アミド

Pan- : パンテノール

-- : 測定を略す

表 2 (2). 輸液中に抗生物質および M.V.I. 混合時のビタミン含量の変化

輸液	条件	成分	抗生 物 質									
			無 添 加		ラタモキシフ、Na		セフペラゾン、Na		セフチゾキシム、Na		セフタキシム、Na	
			8hr	24hr	8hr	24hr	8hr	24hr	8hr	24hr	8hr	24hr
パレメンタールB	室温非遮光	V. A	---	91.0	---	96.2	93.0	---	94.5	---	92.4	
		B ₁	98.1	87.1	---	86.8	97.0	92.8	---	91.6	95.1	
		B ₂	---	100.2	---	100.3	99.9	99.9	---	88.6	98.7	
		B ₆	100.4	100.9	100.7	101.0	101.7	101.8	100.2	99.1	98.3	
		C	---	97.8	---	95.3	97.8	97.8	---	98.1	97.9	
		D ₂	---	100.4	---	100.9	101.8	101.1	---	101.1	99.8	
		E	---	97.5	---	100.2	102.2	98.2	---	98.5	98.8	
		N. A.	---	98.8	---	101.1	101.7	100.7	---	98.8	98.5	
		Pan-	---	98.7	---	102.4	100.0	98.7	---	99.4	99.4	
			---	---	---	---	---	---	---	---	---	
パレメンタールB	室温 遮光	V. A	---	---	---	---	---	---	---	---	---	
		B ₁	95.3	84.3	96.7	84.1	94.3	36.4	93.8	84.7	93.8	
		B ₂	---	101.5	---	100.5	---	98.7	---	101.3	85.6	
		B ₆	99.7	97.9	101.5	96.1	101.4	98.6	100.6	99.5	100.4	
		C	---	98.7	---	95.8	---	98.7	---	98.6	102.4	
		D ₂	---	---	---	---	---	---	---	---	97.7	
		E	---	---	---	---	---	---	---	---	---	
		N. A.	---	---	---	---	---	---	---	---	---	
		Pan-	---	99.8	---	101.0	100.4	101.3	---	100.1	100.1	
			---	---	---	---	---	---	---	---	---	
パレメンタールB	冷却 遮光	V. A	---	---	---	---	---	---	---	---	---	
		B ₁	98.0	96.9	96.7	95.3	96.6	94.6	98.2	95.9	97.0	
		B ₂	---	---	---	---	---	---	---	---	---	
		B ₆	100.8	100.9	97.3	97.7	98.2	98.0	99.6	98.8	97.3	
		C	---	98.5	---	97.6	---	99.4	---	99.1	96.9	
		D ₂	---	---	---	---	---	---	---	---	98.0	
		E	---	---	---	---	---	---	---	---	---	
		N. A.	---	---	---	---	---	---	---	---	---	
		Pan-	---	---	---	---	---	---	---	---	---	
			---	---	---	---	---	---	---	---	---	

数値は配合直後の含量を100としたときの残存率(%)を表わす

N. A. : ニコチン酸アミド

Pan- : パンテノール

--- : 測定を略す

表 2 (3). 輸液中に抗生物質および M.V.I. 混合時のビタミン含量の変化

輸液	条件	成分	抗 生 物 質			
			無 添 加		セフトキシム, Na	
			8 hr	24 hr	8 hr	24 hr
ハイカリック1号	室温非遮光	V. A	78.6	52.0	80.9	55.8
		B ₁	---	96.7	---	96.6
		B ₂	---	98.4	---	101.0
		B ₆	---	101.8	---	100.1
		C	92.4	82.5	91.1	79.8
		D ₂	---	95.5	---	97.1
	室温 遮光	E	97.7	97.8	100.5	100.9
		N. A.	---	99.2	---	100.2
		Pan-	---	100.0	---	101.3
		V. A	90.5	75.9	85.9	68.0
		B ₁	---	98.2	---	102.3
		B ₂	---	99.2	---	101.2
ハイカリック1号	室温 遮光	B ₆	---	100.5	---	103.0
		C	---	87.8	---	85.0
		D ₂	---	---	---	---
		E	99.9	101.6	100.2	95.9
		N. A.	---	98.8	---	99.5
		Pan-	---	---	---	---
	冷所 遮光	V. A	---	---	---	---
		B ₁	---	101.2	---	99.0
		B ₂	---	---	---	---
		B ₆	---	103.2	---	100.2
		C	---	95.1	---	96.5
		D ₂	---	---	---	---
ハイカリック1号	室温非遮光	E	---	---	---	---
		N. A.	---	---	---	---
		Pan-	---	---	---	---
		V. A	---	---	---	---
		B ₁	---	---	---	---
		B ₂	---	---	---	---
	室温 遮光	B ₆	---	---	---	---
		C	---	---	---	---
		D ₂	---	---	---	---
		E	---	---	---	---
		N. A.	---	---	---	---
		Pan-	---	---	---	---

数値は配合直後の含量を100としたときの残存率(%)を表わす

N. A. : ニコチン酸アミド

Pan- : パンチノール

--- : 測定を略す

表 2 (4). 輸液中に抗生物質および M.V.I. 混合時のビタミン含量の変化

輸 液	条 件	成 分	抗 生 物 質			
			無 添 加		セフトキシム, Na	
			8 hr	24 hr	8 hr	24 hr
ハイカリック2号	室温非遮光	V. A	78.3	51.0	81.2	54.8
		B ₁	96.3	95.7	95.7	95.7
		B ₂	98.7	98.1	101.1	101.1
		B ₆	92.6	84.0	90.9	78.3
		C	96.4	96.4	98.6	98.6
		D ₂	103.8	98.8	101.3	102.0
		E	100.5	100.5	100.9	100.9
		N. A.	97.5	97.5	98.7	98.7
		Pan-	97.5	97.5	98.7	98.7
ハイカリック2号	室温 遮光	V. A	91.4	75.0	87.0	67.8
		B ₁	97.2	97.2	96.6	96.6
		B ₂	99.7	99.7	101.6	101.6
		B ₆	97.9	97.9	98.9	98.9
		C	88.7	88.7	83.7	83.7
		D ₂	100.3	102.0	103.6	102.9
		E	99.9	99.9	99.7	99.7
		N. A.	99.9	99.9	99.7	99.7
		Pan-	99.9	99.9	99.7	99.7
ハイカリック2号	冷所 遮光	V. A	100.7	100.7	104.0	104.0
		B ₁	101.6	101.6	100.2	100.2
		B ₂	96.5	96.5	94.2	94.2
		B ₆	96.5	96.5	94.2	94.2
		C	96.5	96.5	94.2	94.2
		D ₂	96.5	96.5	94.2	94.2
		E	96.5	96.5	94.2	94.2
		N. A.	96.5	96.5	94.2	94.2
		Pan-	96.5	96.5	94.2	94.2

数値は配合直後の含量を100としたときの残存率(%)を表す

N. A. : ニコチン酸アミド

Pan- : パンチノール

----- : 測定を略す

表 2 (5). 輸液中に抗菌物質および M.V.I. 混合時のビタミン含量の変化

輸液	条件	成分	抗 生 物 質			
			無 添 加		ラタモキセフ, Na	
			8hr	24hr	8hr	24hr
パレメンタールB プロテアミン12X	室温非遮光	V. A	94.9	92.9	93.8	95.7
		B ₁	---	77.8	---	82.8
		B ₂	---	97.9	---	98.5
		B ₆	100.1	99.5	98.5	98.5
		C	---	97.0	---	94.4
		D ₂	---	97.9	---	98.3
	室温 遮光	E	---	96.3	---	98.9
		N. A.	---	98.2	---	99.3
		Pan-	---	100.7	---	99.9
		V. A	94.2	78.8	95.0	81.9
		B ₁	---	100.3	---	99.6
		B ₂	100.1	100.2	96.9	95.5
冷所 遮光	室温 遮光	C	---	97.0	---	95.6
		D ₂	---	100.3	---	99.6
		E	---	---	---	---
		N. A.	---	97.2	---	97.5
		Pan-	---	---	---	---
		V. A	97.3	93.3	98.0	94.4
	冷所 遮光	B ₁	---	---	---	---
		B ₂	---	---	---	---
		B ₆	100.4	100.6	99.3	99.8
		C	---	96.8	---	96.4
		D ₂	---	---	---	---
		E	---	---	---	---

数値は配合直後の含量を100としたときの残存率(%)を表わす

N. A. : ニコチン酸アミド

Pan- : パンチノール

--- : 測定を略す

表 2 (6). 輸液中に抗生物質および M.V.I. 混合時のビタミン含量の変化

輸液	条件	成分	抗生 物 質									
			無添 加		ラタモキシブ, Na		セフペラゾン, Na		セフチゾキシム, Na		セフタキシム, Na	
			8hr	24hr	8hr	24hr	8hr	24hr	8hr	24hr	8hr	24hr
ハイカリック2号 + プロテアミン12X	室温 非遮光	V. A	88.7	61.0	87.0	62.0	83.2	55.9	83.2	60.2	83.8	53.1
		B ₁	100.4	99.8	99.9	98.5	101.9	104.0	100.4	100.1	98.7	97.7
		B ₂	---	99.3	---	99.1	---	99.7	---	98.4	---	99.7
		B ₆	98.3	100.7	99.4	101.0	100.5	101.9	101.7	103.1	98.5	98.6
		C	95.9	88.2	94.5	85.4	95.3	86.5	95.5	86.7	95.6	86.7
		D ₂	95.2	88.1	98.2	94.8	---	94.8	---	94.2	---	96.7
	室温 遮光	E	98.9	103.6	97.0	96.4	100.0	99.5	96.1	96.5	100.6	100.9
		N. A.	---	100.6	---	100.4	---	99.8	---	100.9	---	99.9
		Pan-	---	100.8	---	101.8	---	98.1	---	98.1	---	101.6
		V. A	97.3	74.1	92.6	68.0	94.3	73.1	95.6	70.4	95.9	75.6
		B ₁	102.5	101.5	100.4	99.9	99.3	100.5	99.2	99.9	98.9	99.4
		B ₂	---	98.9	---	100.3	---	97.5	---	98.8	---	100.7
冷所 遮光	室温 遮光	B ₆	97.4	98.4	98.7	101.0	101.7	103.7	98.6	100.8	100.4	100.5
		C	---	96.5	---	92.8	---	95.1	---	96.8	---	95.3
		D ₂	---	96.9	---	98.5	---	100.6	---	99.7	---	98.0
		E	101.3	97.9	97.5	101.2	102.1	100.0	104.6	101.4	97.1	98.5
		N. A.	---	98.6	---	98.6	---	98.9	---	100.9	---	100.7
		Pan-	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
	冷所 遮光	V. A	102.6	101.7	100.4	100.8	99.7	100.3	103.9	103.3	99.6	100.0
		B ₁	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
		B ₂	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
		B ₆	102.4	100.5	100.3	100.4	99.1	98.7	101.2	101.5	100.4	101.2
		C	---	99.7	---	98.8	---	98.4	---	98.8	---	99.1
		D ₂	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
冷所 遮光	E	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	
	N. A.	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	
冷所 遮光	Pan-	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	

数値は配合直後の含量を100としたときの残存率(%)を表わす

N. A. : ニコチン酸アミド

Pan- : パンテノール

--- : 測定を略す

図 2. 輸液中に抗生物質および M.V.I. 混合時のビタミン A 含量の変化

縦軸：ビタミン A 含量（残存率%），横軸：混合後の時間（hr）

●—● 抗生物質無添加 ○—○ ラタモキシセフナトリウム
 ■……■ セフォペラゾンナトリウム □……□ セフチゾキシムナトリウム
 ▲- - ▲ セフォタキシムナトリウム

図 3. 輸液中に抗生物質および M.V.I. 混合時のビタミン B₁ 含量の変化（室温非遮光下）

縦軸：ビタミン B₁ 含量（残存率%），横軸：混合後の時間（hr）

●—● 抗生物質無添加 ○—○ ラタモキシセフナトリウム
 ■……■ セフォペラゾンナトリウム □……□ セフチゾキシムナトリウム
 ▲- - ▲ セフォタキシムナトリウム

図 4. 輸液中に抗生物質および M.V.I. 混合時のビタミンC 含量の変化

縦軸：ビタミンC 含量（残存率％），横軸：混合後の時間（hr）

●—● 抗生物質無添加 ○—○ ラタモキシセフナトリウム
 ■····■ セフォペラゾンナトリウム □····□ セフチゾキシムナトリウム
 ▲-▲ セフトキシムナトリウム

とから、この低下はパレメンタール系輸液およびプロテアミン12X®に含まれる安定化剤である亜硫酸水素ナトリウムによるものと考えられる。V.B₁が変色防止剤である亜硫酸水素ナトリウム等により不安定となることは島本²⁰⁾も報告している。

V.C は、パレメンタール系輸液で非遮光下で24時間後にいずれの場合もほとんど含量低下は認められず安定であったが、ハイカリック系輸液との配合例で24時間後に10~20%の低下が認められ、これは室温遮光下の条件でもほぼ同様の結果を示した。しかし、冷暗所保存では24時間後でもほとんど低下が認められなかった。また、プロテアミン12X®を配合することにより多少低下が抑制された。このことは冷暗所に保存することにより、またパレメンタール系輸液やプロテアミン12X®中の安定化剤である亜硫酸水素ナトリウムなどにより V.C が安定化されたものと考えられる。

その他のビタミンである V.B₂, B₆, D₂, E, ニコチン酸アミドおよびパンテノールでは、室温非遮光下で24時間後に含量低下はほとんど認められなかった。

なお、それぞれのビタミンの安定性に対し、今回使用した抗生物質の影響はいずれも認められなかった。

以上の結果から、高カロリー輸液中に M.V.I. とセフェム系抗生物質を配合した場合、M.V.I. の添加、無添加いずれの場合も抗生物質の力価には24時間まではほとんど影響が認められず、抗生物質の力価に M.V.I. は影響をおよぼさないことが示唆された。一方、M.V.I. 中の V.A, B₁ および C に含量低下が認められたが、このビタミンの含量低下は遮光や冷暗所保存にすることにより、ある程度低下を抑制できること、ビタミンの安定性に今回用いた抗生物質は影響をおよぼさないこと、が示唆された。

文 献

- 1) 小関和士, 木村孝哉, 島貫政昭, 森昌造, 葛西森夫: 薬理と治療, 7, 3091 (1979).
- 2) 木村信良: 臨床栄養, 61, 229 (1982).
- 3) 戸塚守夫, 早坂晃: 薬理と治療, 7, 3085 (1979).
- 4) 柏崎修, 久保宏隆, 佐々木優至, 三浦護之, 長尾房大: 薬理と治療, 7, 3009 (1979).

- 5) 大場正己, 大島行彦, 島津盛一, 鎗水民生, 石田和夫, 中条俊夫, 阿曾弘一: 薬理と治療, 7, 3109 (1979).
- 6) 丸山明則, 松原要一, 高橋浩, 筒井光広, 岩淵真, 武藤輝一: 薬理と治療, 7, 3119 (1979).
- 7) 木村信良, 飯塚益生, 具栄作, 藤幡敏夫, 加藤博司: 薬理と治療, 7, 3125 (1979).
- 8) 中村資朗, 稻生章, 荒木周平, 木村茂: 薬理と治療, 7, 3131 (1979).
- 9) 平井慶徳, 藤原利男: 小児科診療, 42, 1617 (1979).
- 10) 真島吉也, 青木靖雄, 一木昇, 宮司勝, 早乙女勇, 宮原弘次, 伊藤健次郎: 外科診療, 22, 1183 (1980).
- 11) 幸保文治, 横山俊夫, 今森勝美, 入本和人: 医薬ジャーナル, 16, 2014 (1980).
- 12) 吉田慎一, 石川修, 菅原和信, 北目文郎, 横山俊夫, 入本和人: 病院薬学, 10, 417 (1984).
- 13) 日本抗生物質学術協議会編: “日本抗生物質医薬品基準解説”, 薬業時報社, 東京, 1982.
- 14) 阿部浩一ほか: ビタミン, 53, 385 (1979).
- 15) A. Kyaw: Clin. Chim. Acta, 86, 153 (1978).
- 16) 小林正ほか: ビタミン, 55, 529 (1981); J. Nutr. Sci. Vitaminol, 27, 43 (1981).
- 17) 山路昭: 月刊薬事, 21, 73 (1979).
- 18) 山路昭, 藤井康子, 奥田陽子, 青野真知子, 佐藤健太郎, 千葉幹夫, 平岡栄一: 病院薬学, 4, 7 (1978).
- 19) J. V. Hartline, et al.: Pediatrics, 58(3), 448 (1976).
- 20) 島本次雄: 薬事新報, No. 600, 385 (1971).

米国病院薬剤師会編集

クリニカルファーマシー 実務指針

日本語版監訳 堀越勇
(富山医科薬科大学教授)

A 5 判380頁

定価5,800円(〒300円)

本書は、米国におけるクリニカルファーマシーの現況を内側から考察し、薬剤師が他の医療者と協力して患者志向の薬物治療を計画するための指針である。薬剤師卒後研修用自習書であり、新たにクリニカルファーマシーを始める際の青写真でもある。内容は、11の単位により構成され、各単位毎に読後テスト・解答が付されている。クリニカルファーマシーの活動領域に始まり、薬歴インタビューの実施法、薬物治療モニタリング、患者への教育と助言など開局・病院薬剤師の必携の書である。

薬事日報社

本社 〒101 東京都千代田区神田和泉町1-11 ☎(03) 862-2141
支社 〒541 大阪市東区道修町2-19山口ビル ☎(06) 203-4191