2~3 配合処方における 5-Fu 注の経時変化*¹柳原良平, 福岡栄介, 吉成昌郎*²大阪医科大学付属病院薬局*³Study for Prevention of Turbidity Produced in
Combination of Injections*¹RYOHEI YANAGIHARA, EISUKE FUKUOKA and MASAO YOSHINARI*²Osaka medical college Hospital Pharmacy*³

5-Fluorouracil injection and cepharanthin injection, when mixed, produce turbidity. The phenomenon can be prevented from occurring by adding before mixing commercial phytonadione injection(Kativ-N)to cepharanthin injection. In this study, change in activity of 5-fluorouracil, primary agent, was bioassayed in several formulae combining the above three injections. Upon statistical analysis of the test results, it has been found out that the activity of 5-fluorouracil does not change for 6 hours after combination.

緒 言

病院における注射剤の処方、近時、多剤混注が増加の傾向にある。これにともない混注時における配合適否の問題が複雑になり、処方に対するわれわれ薬剤師の適切な助言が要求されつつある。このような中で混注時における物理・化学的変質を予測する研究はすでに多くとりあげられ、それぞれの環境に対応した適否の成績も多く得られている¹⁻⁶⁾。以前著者らは制癌剤である5-Fu注とセファランチン注の配合によって生じる混濁が、カチーフN注の添加により溶解することを偶然経験したことから、配合方法を検討し、セファランチン注にあらかじめカチーフN注を添加することにより、他のK₁剤より能率よく混濁を防止できることを実験的に証明し、さらに他の混注処方においてもカチーフN注に可溶化能のあることを報告した⁶⁾。しかし混濁解消が配合適とは速断できないので、5-Fuの力価の経時の変化を「日抗基」にもとづくbioassay⁷⁾で定量し、推計学的手法でその変化の有無を検討する目的で実験を行なった。

実 験 方 法

1. 実験材料

*¹ 本報を「注射薬配合による混濁を可溶化させる試みについて」(第2報)とする。

*² 高槻市大学町 2-7; 2-7, Daigakucho, Takatsuki, Osaka, 569 Japan

増殖用培地: ペプトン10g, 肉エキス5g, 食塩2.5gを蒸留水750mlに溶解し, NaOH溶液(1→10)でpH7.0に調製後1000mlとし滅菌する。

継代用培地: 増殖用培地成分量と寒天末13gを蒸留水750mlに溶解し, pH6.6に調製後1000mlとし滅菌する。

試験菌: Staphylococcus aureus ATCC-6538P (協和発酵KK提供)。

1%リン酸緩衝液(pH6.5): リン酸水素1カリウムを蒸留水750mlに溶解し, 全量1000mlとし, 滅菌する。

2. 標準液の調製

5-Fu注5ml(250mg力価)を最終濃度がそれぞれ2μg/ml, 1μg/ml, 0.5μg/ml, 0.25μg/ml, 0.125μg/mlになるように緩衝液で希釈する。

3. 試料液の調製

A₁: カチーフN 7ml(70mg)+5-Fu 5ml(250mg)+セファランチン10ml(50mg), A₂: 5%クリニット500ml+カチーフN 3ml+5-Fu 5ml+ビタミン20ml+デキサメソロン1ml(5mg)+セファランチン10ml, A₃: 5-Fu 5ml+ビタミン20ml, A₄: 5-Fu溶液(0.5μg/ml)一標準液を使用(注: 上記の成分はすべて注射剤を使用し, また配合する順序通りに記してある。)

4. 実験方法

「日抗基」にもとづく標準曲線法⁷⁾に準ずる。実験操

作はすべて無菌的に行なった。配合直後、1時間後、3時間後、6時間後における力価を各3回測定した。

5. 判定方法

実験計画法の分割法^{8,9)}で処理し、判定基準とした。

実験結果

1. 濃度と阻止円直径との相関関係

各濃度における阻止円直径の平均値を表1に示す。表1で得られた結果について単回帰分析を行なった分散分析表(表2)から各回とも $F_0 > F_{\phi_2}^{\phi_1}$ (0.01) の結果が得られ、5-Fu の 0.125 $\mu\text{g}/\text{ml}$ から 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度範囲にお

表1 各濃度における阻止円直径

濃 度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	反 復		
	1 回 目	2 回 目	3 回 目
2	37.05 $\pm$ 0.82	35.80 $\pm$ 0.55	35.46 $\pm$ 0.74
1	32.47 $\pm$ 0.27	30.57 $\pm$ 0.39	30.84 $\pm$ 0.36
0.5	26.96 $\pm$ 0.55	25.05 $\pm$ 0.69	25.33 $\pm$ 0.58
0.25	20.83 $\pm$ 0.82	19.67 $\pm$ 0.41	19.30 $\pm$ 0.78
0.125	14.57 $\pm$ 0.33	14.15 $\pm$ 0.14	13.10 $\pm$ 1.11

表2 単回帰分析による分散分析表

1 回 目					
要 因	S. S	ϕ	M. S	F ₀	$F_{\phi_2}^{\phi_1}$ (0.01)
回帰項	320.5	1	320.5	915.7	34.1
誤 差	1.05	3	0.35		
2 回 目					
要 因	S. S	ϕ	M. S	F ₀	$F_{\phi_2}^{\phi_1}$ (0.01)
回帰項	299.3	1	299.3	1695.1	34.1
誤 差	0.52	3	0.17		
3 回 目					
要 因	S. S	ϕ	M. S	F ₀	$F_{\phi_2}^{\phi_1}$ (0.01)
回帰項	313.4	1	313.4	225.4	34.1
誤 差	4.18	3	1.39		

いては、濃度の対数と阻止円直径との間には高度な直線性があるとみなすことができた¹⁰⁾。

2. 回帰式の推定

3回反復による各回の回帰式を推定してみると、それぞれ次のようになる。

1回目の結果より $y = 18.8x + 32$

2回目の結果より $y = 18x + 30.5$

3回目の結果より $y = 18.7x + 30.4$

ただし、 y : 阻止円直径値、 x : 濃度の対数。

表3 標準液の経時変化 (mg 力価)

時 間	反 復		
	1 回 目	2 回 目	3 回 目
0	254.9	248.3	264.1
1	245.0	227.3	261.4
3	239.0	225.2	236.3
6	195.7	185.9	214.4

表4 標準液の経時変化値に関する分散分析表

要 因	S. S	ϕ	M. S	F ₀	$F_{\phi_2}^{\phi_1}$ (0.01)
反復間	1003.8	2	501.9	12.6	10.9
時間間	5488.8	3	1829.6	45.9	9.8
誤 差	238.7	6	39.8		

3. 実験結果に影響をおよぼす因子の検討

前項の回帰式より力価を求めると表3のようになる。ところで 5-Fu の力価は 24 時間以内においては安定であると知られている。これを前提とした場合、標準液の経時変化値を二元配置法⁹⁾によって検討し、表4に示す分散分析表を得た。この表より、反復間および時間間共に危険率 0.01 で高度に有意である。このことは、表3に示す力価のバラツキは反復および時間の経過による影響と解釈される。したがって力価に影響をおよぼす因子によるバラツキを消去するために、各回ごとに、各時間

表5 補正後の試料液経時変化 (mg 力価)

試 料	1 回 目				2 回 目				3 回 目			
	A ₁	A ₂	A ₃	A ₄	A ₁	A ₂	A ₃	A ₄	A ₁	A ₂	A ₃	A ₄
0 時間	246.5	253.3	248.8	244.5	253.1	253.2	256.5	247.8	246.4	252.4	250.6	242.5
1 時間	263.1	252.3	245.6	241.1	250.5	253.8	255.6	241.3	255.8	257.1	250.0	255.5
3 時間	253.4	268.0	251.4	249.4	254.3	251.2	266.3	261.2	252.0	250.5	247.5	260.0
6 時間	242.2	242.1	256.9	255.4	246.9	254.9	261.7	263.3	243.5	257.5	259.3	246.5

の試料液に対して補正を行なった。

4. 試料液の経時変化の検討

補正後の経時変化を表5に示す。これにより経時的に力価が低下するかどうかを実験計画法の分割法⁹⁾を用いて判定することにした。その結果表6に示す分散分析表が得られた。

表6 分割法による試料液の分散分析表

要 因	S. S	φ	M. S	F ₀	F _α (0.05)
1次単位					
反復	146.15	2	73.08	1.19	5.14
試料	143.13	3	47.71	0.78	4.76
誤差	368.13	6	61.36	2.14	2.51
2次単位					
反復	163.29	3	54.43	1.90	3.01
試料	591.74	9	65.75	2.30	2.30
誤差	687.32	24	28.64		

すなわち、1次誤差を2次誤差で検定すると $F_{24}^{\alpha} (0.05) = 2.51$ の結果が得られ有意差は認められなかった。また、反復は1次誤差に対して $F_3^{\alpha} (0.05) = 5.14$ となり、やはり有意差は認められなかった。したがって反復を1次誤差にプールし、これに対して試料を検定すると $F_0 = 0.74$ となり、 $F_3^{\alpha} (0.05) = 4.07$ となり有意差はなかった。また、時間は2次誤差に対して検定し、 $F_{24}^{\alpha} (0.05) = 3.01$ となりやはり有意差は認められなかった。交互作用もこの結果からはあるとは考えられない。1次誤差は $F_0 = 2.245$ となり、 $F_{24}^{\alpha} (0.05) = 2.355$ の結果から有意差はなかった。このため反復による変動は小さいと考えられた。

考 察

本実験で得られた結果は、前処理として特にとび離れていると思われる変化値をスミルノフの棄却検定で処理し、処理後の数値について解析を行なったものである。また試料液の選定基準としては、試料液 (A_1) は 5-Fu とセファランチンという配合不適な組み合わせにカチーフNを加えた場合の影響を、試料液 (A_2) は (A_1) を基本にして、繁用されている処方、試料液 (A_3) は (A_2) 中のビタメジンが 5-Fu の抗菌性に特別な影響を与えるかどうかを、試料液 (A_4) は各試料液の結果を判断する基準として設定したものである。また、項目3で検討したように実験結果のパラツキの原因となる種々の因子の関与が想定されるのであるが、特に bioassay に使用した試験菌の培地上における菌力の影響は無視できな

いと考えられる。

一方、試験菌の増殖に影響を危惧されたカチーフN注の成分であるフィトナジオンや、溶解補助剤である界面活性剤やセファランチンについては別に薄層カップ法で検討し、これらの影響は無視できる程度のものであることを確認した。また、(A_3) からビタメジンの影響も特でないことが推察される。以上のことから推定すると、各試料液中の 5-Fu の抗菌性は、危険率5%で、経時的に変動はないと判断される。したがって、5-Fu 注とセファランチン注の混濁現象をカチーフN注で可溶化した場合、混合調製から静脈注入終了までを6時間以内とすれば、力価の低下をまねくことなく混注が可能と推察される。

結 論

5-Fu 注射液とセファランチン注射液の配合による混濁は、カチーフN注射液の添加により解消されるが、これらを含んだ繁用混合注射系において、配合後6時間まで 5-Fu の力価は有意の変動を示さないことが bioassay と推計学的検討で認められた。

謝辞 稿を終わるにあたり、試験菌を提供され、かつ御指導を賜った協和醗酵KK富士工場の皆様に深く感謝します。

文 献

- 1) 東北大薬剤部：月刊薬事，15，(3)，131 (1973).
- 2) 神代 昭，藤田俊生：病院薬報，18，(80)，305，(1975).
- 3) 菅山：薬局，22，(2)，7 (1971).
- 4) 荒井 昇，後藤尚夫，長谷川恒子，山口史郎：医療，28，(1)，81 (1974).
- 5) 国立病院薬物共同研究班：医療，28，(11)，59 (1974).
- 6) 秋田菊代，藤家節子，南里好美，森田逸子，吉成昌郎：Journal of the Nippon Hospital pharmacists Association，10，(10)，10 (1974).
- 7) 日本抗生物質医薬品基準解説：1971年版，薬業時報社。
- 8) 石川 馨，中里博明，松本 洋，伊東静男：初等実験計画法テキスト，日科技連。
- 9) 草場郁郎：新編統計の方法演習，日科技連。
- 10) 藤田 浩，向島 達，中山 昇，沢部孝昭，土田裕子，青木光子：メディヤサークル，92，(1)，12 (1967).