[Jpn. J. Hosp. Pharm.]
資 料
20(2) 139-148 (1994)

メロペネム注射剤の各種輸液・薬剤との配合変化試験

濱詰ゆかり, 藤井聖子, 野口哲男
住友製薬総合研究所製剤技術研究所†

Compatibility Test of Meropenem Injection with Various Infusions and Injections

YUKARI HAMAZUME, KIYOKO FUJII, TETSUO NOGUCHI
Formulation Research Laboratories, Sumitomo Pharmaceuticals Research Center†

(Received November 2, 1993)
(Accepted December 20, 1993)

Compatibility of meropenem injection, a novel carbapenem antibiotic, was studied with 34 infusions and 107 injections dissolved mainly in saline. These results suggest that proper reconstitution method of meropenem injection has been established.

Keywords—meropenem, injection, carbapenem, antibiotic, infusion, compatibility

緒 言

メロペネム (図1) はグラム陽性菌およびグラム陰性菌の広い範囲にわたって優れた抗菌活性を示す新規カルバペネム系抗生物質であり, 種々の感染症に対する効能・効果が認められている¹⁾.

メロペネム注射剤は各種輸液・薬剤との配合が予想される. 一方, 同じカルバペネム系抗生物質であるイミペネム注射剤は乳酸塩を含む輸液とは配合禁忌であり²⁾, メロペネム注射剤についても臨床の場での適切な配合法に関する情報が必要と考えられた. 今回, 本剤と各種輸液 (34種), 生理食塩液中での各種薬剤 (107種) との配合を検討したので報告する. 配合輸液・薬剤は現在病院で汎用されている製品を選択した.

実験材料および方法

1. 試料調製

1) 各種輸液との配合

メロペネム注射剤 0.5g 力価 (Lot No. P-031) 1バイアルを市販の各種輸液 (表1) に配合し, 試料とした. ただし, アミカリック (テルモ) 以外の高カロリー輸液はその添付文書に従い, アミノ酸製剤を添加したのちメロペネム注射剤を配合した.

2) 各種薬剤との配合

薬剤 (1種, 表2~4) を生理食塩液100mlに配合した溶液にメロペネム注射剤 0.5g 力価 (Lot No. P-031) 1バイアルを配合し, 試料とした. また, 点滴静注用の薬剤でその容量が 50ml 以上であり, 一般に希釈せずに用いる薬剤については, その薬剤にメロペネム注射剤 0.5g 1バイアルを直接配合し, 試料とした.

† 大阪府茨木市蔵垣内1-3-45; 1-3-45, Kurakakiuchi, Ibaraki-shi, Osaka, 567 Japan

図 1. メロペネムの構造

1), 2) とも, 配合した液は室温 ($25 \pm 2^\circ\text{C}$) に放置した.

2. 測定

1) 外観変化

配合直後, 3 時間後, 6 時間後, および 24 時間後に肉眼的に観察した.

2) pH

堀場製 pH メーター F-8AT 型を用い, 配合直後, 3 時間後, 6 時間後, および 24 時間後に測定した.

3) メロペネムの残存力価

試料を 0.5mg 力価/ml の濃度になるようにトリエチルアミン-リン酸緩衝液 (pH 5.0) で希釈し, HPLC 絶対検量線法³⁾により測定し, 配合直後の力価を 100% として残存率を算出した. HPLC システムは島津製 LC-10A を用いた. 検出波長はメロペネムの λ_{max} である 300nm , 移動相はトリエチルアミン-リン酸緩衝液 (pH 5.0): メタノール = 5:1, カラムは Sumipax ODS A-212 ($6\text{mm}\phi \times 15\text{cm}$, $5\mu\text{m}$), 流速は $1\text{ml}/\text{min}$ の条件で行った.

結果および考察

1. 各種輸液との配合

測定結果を表 5, 6 に示す.

(1) 外観

すべての輸液において結晶析出, 濁りおよび沈

表 1. 本試験に用いた輸液

輸液	メーカー	種類	容量
注射用蒸留水	大塚		10ml
生理食塩液	大塚, 扶桑		10, 100, 500ml
5%ブドウ糖液	大塚, 扶桑	ブドウ糖液	10, 100, 500ml
10%ブドウ糖液	大塚	"	10ml
20%ブドウ糖液	大塚	"	10ml
50%ブドウ糖液	大塚	"	10ml
5%キリット注	大鵬	キシリトール注射剤	500ml
5%フルクトン注	大鵬	果糖注射剤	500ml
アセチット注	日研化学	アセテート維持液	200ml
10%EL-3号	森下	維持液	500ml
KN補液3B	大塚	"	200, 500ml
ソリターT3号	清水	"	200, 500ml
ソリターT3号G	清水	維持液-高張	200, 500ml
7%ワール3号	ミドリ十字	維持液	500ml
フルクトラクト注	大塚-大鵬	果糖・電解質配合注射剤	200, 500ml
ヴィーンD注	日研化学	ブドウ糖加アセテート注	300, 500ml
ハルトマン液	ミドリ十字	乳酸リンゲル液	500ml
ポタコールR	大塚	マルトース加乳酸リンゲル液	500ml
ラクテック注	大塚	乳酸リンゲル液	250, 500ml
ラクテックG注	大塚	ソルビトール加乳酸リンゲル液	500ml
パンアミンG	大塚	アミノ酸製剤 (3%)	500ml
プラスアミン	大塚	ブドウ糖加アミノ酸製剤 (3%)	200ml
マックアミン	日本製薬	グリセリン加電解質アミノ酸製剤	500ml
アミバレン	大塚	総合アミノ酸製剤 (10%)	200ml
プロテアミン12X	田辺	5%キリット配合アミノ酸製剤 (12%)	200ml
アミノレバン	大塚	肝性脳症改善アミノ酸製剤	500ml
アミニュー	森下	腎不全用必須アミノ酸製剤	200ml
アミカリック	大塚-田辺	アミノ酸加総合電解質液	500ml
イントラリボス	ミドリ十字	静注用脂肪乳剤	50ml
アミバレン+ハイカリック1号 ^a		a: テルモ, 高カロリー輸液用基本液,	700ml
アミバレン+ハイカリック2号 ^a		b: 森下, 高カロリー輸液用基本液,	400ml
アミバレン+パレメンタールA ^b		c: 日本化薬, アミノ酸製剤, 200ml	
12%イソボール ^c +トリバレン1号 ^d			
12%イソボール+トリバレン2号 ^d			
プロテアミン12X+ハイカリック1号			
プロテアミン12X+ハイカリック2号			
プロテアミン12X+パレメンタールA		d: 大塚, 高カロリー輸液用糖・電解質液	400ml

表 2. 本試験に用いた薬剤 (1)

薬剤名		メーカー	配合量
抗 生 物 質 製 剤	チエナム点滴用	萬有	500mg
	エボセリン点滴用	藤沢	1g
	クラセフ点滴用	ヘキスト	1g
	ケニセフ点滴用	大鵬	1g
	コスモシン点滴用	日本レダリー/武田	1g
	サンセファール点滴用	山之内	1g
	シオマリン点滴用	塩野義	1g
	スルベラゾン点滴用	ファイザー	1g
	セファメジン点滴用	藤沢	1g
	セフォタックス点滴用	ルセル/中外	2g
	セフォピッド点滴用	ファイザー	1g
	セフメタゾン点滴用	三共	2g
	タケスリン点滴用	武田	1g
	トミセリン点滴用	富山化学	1g
	ノイセフ点滴用	ヘキスト	1g
	バンスポリン点滴用	武田	1g
	フルマリール点滴用	塩野義	1g
	ベストコール点滴用「タケダ」	武田	1g
	注射用メイセリン	明治製菓	1g
	モダシン点滴用	日本クラクソ	1g
	ヤマデタン点滴用	山之内	1g
	ロセフイム点滴用	日本ロシュ	1g
	アザクタム点滴用	エーザイ	1g
	アマスリン点滴用	武田	1g
	ペントリシン点滴用	富山化学	4g
	注射用ペントレックス萬有	萬有	2g
	イセパシン注射液	シュERINGブラウ	400mg
	エグサシン注射液	旭化成	400mg
	ゲンタシン注60	シュERINGブラウ	120mg
	トブラシン注	塩野義	90mg
	パニマイシン注射液	明治製菓	100mg
	ハベカシン注射液	明治製菓	100mg
	ピクリン注射液	プリストルスクイブ	200mg
	硫酸アミカシン注射液「萬有」	萬有	100mg
	アラセナーA	持田	300mg
	ジフルカン静注液0.2%	ファイザー	100mg
	点滴静注用ゾピラックス	住友/ウェルカム	250mg
	ダラシンP注	住友/アップジョン	600mg
	フロリッドF注	持田	400mg
	静注用ホスミシンS	明治製菓	4g
	点滴静注用ミノマイシン	日本レダリー/武田	100mg

液は観察されず、イントラリボスとの配合以外で澄明であった。メロベネム自身の水への溶解度は14mg/mlであるが、溶解補助剤である乾燥炭酸ナトリウムの添加によりメロベネムの溶解性が更に向上している。

配合時の色調およびその変化は、メロベネムの濃度および輸液の成分に依存すると考えられる。すなわち、1バイアルを100ml以上に溶解した希薄溶液では、配合初期は無色～微黄色であり、24時間後でも無色のままか若干変化する程度であったが、その変化の程度は残存力価とは必ずしも関係せず、例えば、アミノ酸輸液の場合はメロベネムの分解がかなり進んでも無色の場合が多かった。一方、注射用水、生理食塩液およびブドウ糖溶液10mlにメロベネム注射剤1バイアルを溶解

した濃厚溶液の場合は、希薄溶液の場合と比べ、色調の変化が大きかった。

(2) pH

すべての輸液において4.7～8.1と臨床使用上問題ない範囲であった。pHの著しい変動は認められなかったので、表5、6には配合直後(0h)と24時間後の値のみ示した。

(3) 残存力価

a. 注射用蒸留水、生理食塩液

濃度に関わらず、配合後6時間目でメロベネムの残存力価が90%以上を示した。

b. 糖液

糖濃度が高くなるほどメロベネムは不安定であった。β-ラクタム系抗生物質とブドウ糖との反応は知られており⁴⁾、メロベネムの場合もその傾向

表 3. 本試験に用いた薬剤 (2)

薬剤名		メーカー	配合量
抗悪性腫瘍剤	アドリアシン注	協和発酵	10mg
	オンコピン	塩野義	1mg
	キロサイド注	日本新薬	200mg
	注射用テラルピシン	明治製菓	20mg
	パラブラチン注射液	ブリストルスクイブ	450mg
	ピシパニール5KE	中外	5KE
	ファルモルピシン注	協和発酵	10mg
	注射用フィルデシン	塩野義	3mg
	マイトマイシン協和S	協和発酵	10mg
	注射用メソトレキセート	日本レダリー/武田	50mg
	ラスデット注	日本化薬	100mg
	ランダ注	日本化薬	50mg
	レンチナン<山之内>	山之内	1mg
血液系用剤	アドナ (AC-17) 注射液 (静脈用)	田辺	100mg
	ウロキナーゼ6万-ミドリ	ミドリ十字	6万国際単位
	エボジン注3000	中外	3000国際単位
	トラキサミンS注	第一	1g
	ヘパリンナトリウム注N「シズ」	清水/武田	5000単位
循環器用剤	イノバン注	協和発酵	100mg
	カタボン注	日研化学	100mg
	ソルダクトン	サール/大日本	200mg
	ドブトレックス注射液	塩野義	100mg
	ニコリン注射液	武田	500mg
	ニトロロール注	エーザイ	5mg
	ノバスタン注	三菱化成/東京田辺	10mg
	パルクス注	大正製薬	10μg
	注射用プロスタントイン	小野	500μg
	ベルジピン注射液	山之内	10mg
	ヘルベッサール注射用50	田辺	50mg
	ミリスロール注	日本化薬	50mg
	ラシックス100mg注	ヘキスト	100mg
	注射用ルシドリアル	大日本	750mg
ビタミン剤	アスコルビン酸注射液ビタシ注「フー」	扶桑	500mg
	M. V. I 注「エスエス」	エスエス	5ml
	ストラーゼ「杏林」50mg	杏林	50mg
	ビタミン・リセ-液 (静注用)	日本化薬	10ml
	静注用ビタミンイリン「タケダ」	武田	1A・17L
	ビタメジン静注用	三共	1A・17L
	フラビタイン注射液	トアエー/山之内	20mg
	メチコパール注射液	エーザイ	500μg
	ネオラミン・マルチV	日本化薬	10ml

表 4. 本試験に用いた薬剤 (3)

薬剤名		メーカー	配合量
消化器系用剤	ガスター注射用	山之内	20mg
	キャベジンUコーワ	興和	400mg
	ザンタック注射液	日本グラクソ	50mg
	ソルコセリル「注」	東菱/大鵬	4ml
	タガメット注射液	藤沢	200mg
	プリンペラン注射液	藤沢	10mg
副腎皮質ホルモン剤	デカドロンS注射液	萬有	100mg
	水溶性ハイドロコトロン注射液	萬有	500mg
	水溶性プレドニン	塩野義	50mg
代謝系用剤	アデホス-Lコーワ注4号	興和	40mg
	注射用エフオーワイ500	小野	500mg
	注射用フサン50	萬有/鳥居	50mg
	ミラクリッド	持田	25000単位
血漿分画製剤	ヴェノグロブリン-I	ミドリ十字	2.5g
	ヴェノグロブリン-IIH	ミドリ十字	2.5g
	ガンマ・ベニンP	ヘキスト	2.5g
	ベニロン	化血研/帝人	2.5g
	ポリグロビンN	バイエル	2.5g
その他	アスパラK注射液	田辺	10ml
	アデラピン9号	三和化学	2ml
	点滴用キシロカイン10%	藤沢	10ml
	ザルソカイン	宇治	10ml
	ソセゴン注射液	山之内	30mg
	ネオファージェンC注	大鵬	20ml
	ヒルトニン2mg注射液「タケダ」	武田	2mg

表 5. メロペネム注射剤 0.5g と輸液との配合変化 (1)

輸液名	容量	メロペネム残存力価 (%)					外観					pH	
		0hr	1hr	3hr	6hr	24hr	0hr	1hr	3hr	6hr	24hr	0hr	24hr
注射用蒸留水	10ml	100	97.7	96.9	92.0	70.8	無色	微黄	←	←	黄色	7.90	7.61
生理食塩水	10ml	100	98.5	93.6	90.5	71.9	無色	微黄	←	←	黄色	7.82	7.50
	100ml	100	99.9	99.2	98.2	92.4	無色	←	←	←	←	7.93	7.81
	500ml	100	98.9	97.3	97.0	90.3	無色	←	←	←	←	7.89	7.75
5%ブドウ糖液	10ml	100	91.3	85.6	75.7	48.2	無色	微黄	黄色	←	濃黄	7.89	7.60
	100ml	100	96.4	91.5	84.9	59.5	無色	←	←	←	黄色	7.95	7.96
	500ml	100	96.9	90.6	83.5	53.9	無色	←	←	←	←	7.99	7.75
10%ブドウ糖液	10ml	100	84.2	78.5	66.7	35.4	無色	微黄	←	黄色	濃黄	7.88	7.63
20%ブドウ糖液	10ml	100	87.1	71.2	51.7	20.9	無色	微黄	←	←	褐色	7.82	7.58
50%ブドウ糖液	10ml	100	77.8	55.6	37.2	5.8	微黄	黄色	褐色	←	←	7.61	7.40
5%キリット注	500ml	100	98.7	94.3	89.1	66.3	無色	←	←	←	微黄	8.12	7.95
5%フルクトン注	500ml	100	93.9	90.2	86.8	71.3	無色	←	←	←	微黄	7.90	7.82
アクチット注	200ml	100	97.9	95.2	92.8	83.6	無色	←	←	←	微黄	6.57	6.58
10%EL-3号	500ml	100	96.3	94.0	93.3	84.5	無色	←	←	←	←	6.16	6.14
KN補液3B	200ml	100	98.2	92.6	84.2	55.6	微黄	←	←	←	黄色	7.75	7.78
	500ml	100	97.9	94.1	90.6	70.7	微黄	←	←	←	黄色	7.59	7.51
ソリターT3号	200ml	100	95.9	90.5	84.7	47.1	微黄	←	←	←	黄色	7.64	7.70
	500ml	100	96.9	92.7	88.0	63.7	無色	←	←	←	←	7.44	7.34
ソリターT3号G	200ml	100	94.3	85.6	74.9	34.7	微黄	←	←	←	黄色	7.64	7.63
	500ml	100	96.4	90.2	82.5	53.0	無色	←	←	←	←	7.28	7.15
7ジゾール3号	500ml	100	98.9	97.6	95.2	84.8	無色	←	←	←	←	5.99	6.05
フルクトラクト注	200ml	100	97.9	91.7	87.5	65.3	微黄	←	←	←	黄色	7.33	7.43
	500ml	100	98.7	96.1	92.4	75.1	無色	←	←	←	←	6.61	6.75
ヴィーンD注	300ml	100	97.4	93.7	91.0	78.1	無色	←	微黄	←	黄色	6.60	6.54
	500ml	100	97.7	96.0	95.9	88.4	無色	←	←	←	黄色	5.92	5.92
ハルトマン液	500ml	100	95.5	92.4	89.5	75.4	無色	←	←	←	←	7.93	7.78
ポタコールR	500ml	100	97.3	95.2	91.6	76.5	無色	←	←	←	←	6.73	6.73
ラクテック注	250ml	100	98.3	95.6	90.7	75.8	無色	←	微黄	←	←	7.85	7.71
	500ml	100	98.6	96.1	93.5	77.7	無色	←	←	←	←	7.81	7.69
ラクテックG注	500ml	100	96.9	91.4	79.8	42.8	無色	←	←	←	←	7.81	7.84
グリセオール	500ml	100	91.4	82.5	70.5	29.8	無色	←	←	←	←	7.65	7.63
イントラリボス	50ml	100	98.1	97.5	93.8	80.5	*1	←	←	←	*2	7.87	7.88

*1 配合前と変わらず

*2 微黄色に着色

があることが示唆された。5%ブドウ糖液の場合、容量 10ml ではメロペネムは不安定であるが、100ml 以上であれば配合後 3 時間目で残存力価が 90% 以上を示した。5%キリット注、5%フルクトン注の中でも 5%ブドウ糖液と同程度の残存力価を示した。

c. 維持液、リンゲル液

アクチット注、KN 補液 3B (500ml)、ヴィーンD注、ラクテック注については、配合後 6 時間

目でメロペネムの残存力価が 90% 以上を示し、KN 補液 3B (200ml)、ソリター T 3 号、フルクトラクト注についても、配合後 3 時間目では 90% 以上を示した。ブドウ糖を含有するソリター T 3 号 G については若干低く、3 時間目で 85.6% であった。

一般的に β -ラクタム抗生物質の水溶液中での安定性は pH に依存し、中性付近より酸・アルカリ側で加水分解されやすい⁵⁾。メロペネム注射剤

表 6. メロペネム注射剤 0.5g と輸液との配合変化 (2)

輸液名	容量	メロペネム残存力価 (%)					外 観					pH	
		0hr	1hr	3hr	6hr	24hr	0hr	1hr	3hr	6hr	24hr	0hr	24hr
アミノレバン	500ml	100	67.5	38.2	27.4	8.5	無色	←	←	←	←	6.18	5.89
アミパレン*	200ml	100*	3.2	0.3	0	0	無色	←	←	←	←	7.05	6.95
アミュー	200ml	100	82.6	65.9	54.2	14.4	無色	←	←	←	微黄	7.31	7.22
パンアミンG	500ml	100	98.1	96.5	91.1	71.7	無色	←	←	←	←	6.26	5.96
プラスアミノ	200ml	100	95.9	93.1	90.9	78.1	無色	←	←	←	微黄	5.27	5.18
プロテアミン12X	200ml	100	86.6	77.2	64.8	26.4	無色	←	←	←	微黄	6.28	6.19
マックアミン	500ml	100	69.0	56.0	46.8	13.7	無色	←	微黄	←	←	6.96	6.84
アミカリック	500ml	100	96.6	94.0	86.9	63.0	無色	←	←	←	微黄	4.77	4.74
アミパレン ハイカリック1号	200ml 700ml	100	94.8	83.2	70.9	45.6	無色	←	←	←	微黄	5.16	5.13
アミパレン ハイカリック2号	200ml 700ml	100	94.8	81.5	74.1	51.2	無色	←	←	←	微黄	5.13	5.10
アミパレン バレメンタールA	200ml 400ml	100	57.0	33.3	22.3	7.7	無色	←	←	←	←	6.25	6.07
12%イスポール トリパレン1号	200ml 400ml	100	92.2	85.3	79.0	67.5	無色	←	←	←	←	5.37	5.22
12%イスポール トリパレン2号	200ml 400ml	100	94.9	84.3	79.3	71.2	無色	←	←	←	←	5.54	5.37
プロテアミン12X ハイカリック1号	200ml 700ml	100	92.4	86.9	83.0	62.7	無色	←	←	←	←	5.03	4.96
プロテアミン12X ハイカリック2号	200ml 700ml	100	79.6	71.1	68.3	51.7	無色	←	←	←	←	5.13	5.11
プロテアミン12X バレメンタールA	200ml 400ml	100	93.8	89.0	81.8	61.6	無色	←	←	←	←	5.82	5.78

* 配合後すぐに含量が著しく低下するため、初期濃度は理論値に対し実質100%ではない。

には炭酸ナトリウムが配合されているため、乳酸含有輸液との配合時の pH はメロペネムが安定な領域にあると考えられる。

d. 3%総合アミノ酸製剤

パンアミンG, プラスアミノ中ではメロペネムの残存力価は6時間目で90%以上を示したが、同じ3%アミノ酸製剤でもグリセリンを含むマックアミン中ではメロペネムは不安定であった。これは、表5に示すようにグリセオール中でメロペネムは著しく不安定なためと考えられる。したがって、グリセリンを含まない3%アミノ酸製剤とは配合可能であると考えられる。

e. その他のアミノ酸製剤および高カロリー輸液

アミカリック中では3時間目で90%以上を示した。それ以外のアミノ酸製剤の中では不安定であり、中でもアミパレンでは著しく低い値を示した。β-ラクタム抗生物質は水溶液中でアミノ基を有する化合物と反応することが知られている⁶⁾。

アミノ酸の絶対量が多いため、メロペネムが不安定であったと考えられる。

アミノ酸輸液+高カロリー輸液の場合、メロペネムは不安定であった。その理由として、高カロリー輸液との配合によりアミノ酸含量は低くなるが糖量が多いことが考えられる。アミカリックは糖量が少ないためメロペネムは比較的安定であったと考えられる。

f. 脂肪乳剤

イントラリポス中では、メロペネムの残存力価は6時間目で90%以上を示し、性状変化も認められなかった。

2. 各種薬剤との配合

結果を表7～10に示す。

(1) 外観

数種の配合で結晶が析出した。メロペネムの生理食塩液 100ml への溶解度は十分であるので、メロペネムの析出とは考えられない。特にアドリアシン注、ファルモルビシン注との配合で生じた沈

表 7. メロペネム注射剤 0.5g と薬剤との配合変化 (1)

(生理食塩液 100ml 中)

配 合 剤		メロペネム残存力価 (%)					外 観					pH	
薬剤名	配合量	0hr	1hr	3hr	6hr	24hr	0hr	1hr	3hr	6hr	24hr	0hr	24hr
カルバペネム系抗生物質													
チエナム点滴用	500mg	100	99.7	95.8	93.2	70.3	微黄	←	淡黄	←	黄色	7.70	7.26
セフェム系抗生物質													
エボセリン静注用	1g	100	98.4	97.1	93.9	88.0	微黄	←	←	←	淡黄	7.89	7.76
クラフォラン注射用	1g	100	98.5	96.9	95.8	86.6	淡黄	←	←	←	黄色	7.77	7.56
ケニセフ静注用	1g	100	99.3	98.3	97.4	85.8	淡黄	←	←	←	黄色	7.92	7.83
コスモシン静注用	1g	100	98.2	97.4	96.6	84.3	淡黄	←	←	←	←	7.81	7.69
サセファール静注用	1g	100	98.9	96.6	94.6	85.5	微黄	←	←	←	淡黄	7.64	7.58
シオマリオン静注用	1g	100	96.5	93.5	92.5	83.5	微黄	←	←	←	淡黄	7.75	7.47
スルベラゾン静注用	1g	100	99.0	96.1	93.5	86.2	微黄	←	←	淡黄	黄色	7.77	7.59
セファメジン注射用	1g	100	97.8	97.3	93.6	87.7	微黄	←	←	←	←	7.76	7.68
セフォックス注射用	2g	100	97.7	94.8	94.5	85.8	淡黄	←	黄色	←	←	7.70	7.32
セフトリブ注射用	1g	100	98.3	96.9	95.5	88.1	微黄	←	←	←	淡黄	7.73	7.54
セフメタゾン静注用	2g	100	99.0	96.0	95.4	86.4	淡黄	←	←	←	←	7.73	7.41
タケスリン静注用	1g	100	99.6	99.3	96.5	88.6	淡黄	←	←	←	←	7.70	7.34
トミポラン静注用	1g	100	94.5	93.2	90.5	83.7	微黄	←	淡黄	←	←	7.70	7.37
ノイセフ静注用	1g	100	97.9	95.3	95.0	86.8	黄色	←	←	←	←	7.90	7.76
パンスポリン静注用	1g	100	97.8	96.8	95.0	86.0	淡黄	←	←	←	黄色	7.02	7.01
フルマリオン静注用	1g	100	98.0	97.5	94.6	86.7	微黄	←	←	←	←	7.77	7.36
ベストコル静注用 効タ	1g	100	99.5	97.2	95.3	87.8	微黄	淡黄	←	←	黄色	7.67	7.58
注射用メイセリン	1g	100	98.6	97.5	95.2	87.4	微黄	←	←	←	←	7.57	7.44
モダシン静注用	1g	100	95.8	95.3	95.7	88.9	微黄	←	←	←	淡黄	7.64	7.59
ヤマデタン静注用	1g	100	98.1	97.0	94.8	85.7	微黄	←	←	←	淡黄	7.68	7.48
ロセフィン静注用	1g	100	99.9	99.0	97.2	88.4	淡黄	←	←	←	黄色	7.85	7.74
その他のβ-ラクタム系抗生物質													
アザクタム注射用	1g	100	99.3	97.8	97.0	88.5	微黄	←	←	←	←	7.47	7.49
アマスリン静注用	1g	100	99.9	99.2	97.1	86.6	微黄	←	←	←	淡黄	7.81	7.64
ベントリシン注射用	4g	100	99.3	98.9	96.0	86.9	微黄	←	←	←	←	7.79	7.15
注射用ベントリックス萬有	2g	100	98.2	95.7	93.2	78.8	微黄	←	←	←	←	8.41	8.07

澱は赤色であるため、配合薬剤からの析出であることは明らかであり、析出した原因としては、メロペネム注射剤の配合により溶液の pH が若干アルカリ側へ移行したためと考えられる。

(2) pH

ほとんどの薬剤において、配合後の溶液は pH 7～8 の範囲であったが、点滴静注用ゾビラックス (pH 約10.4) との配合のみ pH 9 と高い値を示した。pH の著しい変動は認められなかったもので、表 7～10には配合直後 (0h) と24時間後の値のみ示した。

(3) 残存力価

配合後3時間でメロペネムの残存力価が90%未満であった配合は、点滴静注用ゾビラックス、イノバン注、カタボン注、ネオラミン・スリーバーのみであった。

結 論

1. 注射用蒸留水、生理食塩液中では、容量が10ml の場合でも配合後6時間目でメロペネムの残存力価が90%以上を示した。

2. 5%ブドウ糖液の場合、容量 100ml 以上

表 8. メロペネム注射剤 0.5g と薬剤との配合変化 (2)

(生理食塩液 100ml 中)

配 合 剤		メロペネム残存力価 (%)					外 観					pH	
薬剤名	配合量	0hr	1hr	3hr	6hr	24hr	0hr	1hr	3hr	6hr	24hr	0hr	24hr
アミノ糖系抗生物質													
イセパシム注射液	400mg	100	98.1	93.5	88.4	66.2	無色	←	←	←	微黄	7.16	7.09
エクサシン注射液	400mg	100	97.5	93.7	87.5	63.8	無色	←	←	←	微黄	7.22	7.18
ゲンタシン注60	120mg	100	98.9	96.1	90.7	75.3	無色	←	←	←	←	7.30	7.28
トブラシン注	90mg	100	99.3	95.4	92.0	74.9	無色	←	←	←	←	7.42	7.42
パニマシム注射液	100mg	100	96.8	95.5	91.3	75.8	無色	←	←	←	←	7.49	7.46
ハベカシン注射液	100mg	100	99.6	97.3	94.3	78.3	無色	←	←	←	微黄	7.62	7.52
ピクリン注射用	200mg	100	99.2	95.8	92.2	72.2	無色	←	←	微黄	←	7.42	7.42
硫酸アミカシン注射液「萬有」	100mg	100	99.6	96.3	91.9	71.1	無色	←	←	←	←	7.43	7.30
その他の抗生物質													
アラセナーA	300mg	100	98.1	96.0	96.0	88.3	微黄	←	←	←	←	7.58	7.65
ジフカン静注液0.2%	100mg	100	98.5	97.8	92.8	85.3	微黄	←	←	←	黄色	7.82	7.70
点滴静注用ゾピラックス	250mg	100	93.9	85.0	73.3	48.3	微黄	←	←	←	淡黄	9.32	8.58
ダラシンP注	600mg	100	99.2	98.0	95.4	90.7	微黄	←	←	←	淡黄	7.22	7.28
フロリドF注	400mg	100	99.0	98.2	95.1	88.4	無色	←	微黄	淡黄	黄色	7.37	7.33
静注用ホシシ	4g	100	99.3	96.3	93.5	86.9	微黄	←	←	←	←	7.48	7.48
点滴静注用シマイシ	100mg	100	98.8	96.3	96.3	88.4	黄色	←	←	←	緑黄褐色	7.27	7.20
抗悪性腫瘍剤													
アドリアシン注	10mg	100	99.5	97.2	94.8	----	赤褐	←	←	←	赤色沈澱	7.83	----
オンコピン	1mg	100	96.9	95.6	94.3	87.9	微黄	←	←	←	←	7.81	7.78
キロサイド注	200mg	100	99.7	96.8	94.0	85.1	微黄	←	←	←	←	7.84	7.74
注射用テラビシ	20mg	100	99.1	95.4	94.1	----	赤褐	←	←	←	赤色沈澱	7.89	----
パララチン注射液	450mg	100	99.5	98.9	98.2	84.2	無色	微黄	←	←	←	7.81	7.72
ピシパニール5KE	5KE	100	99.6	97.2	94.7	89.6	微黄	←	←	←	←	7.83	7.79
ファルモルビシ注	10mg	100	99.3	98.5	96.2	----	赤褐	←	←	←	赤色沈澱	7.83	----
注射用フルデシ	3mg	100	96.9	94.6	94.1	84.8	微黄	←	←	←	←	7.84	7.71
マトマイシン協和S	10mg	100	96.6	95.2	93.7	86.6	薄紫	←	←	←	←	7.85	7.73
注射用ミトレセト	50mg	100	97.1	93.2	92.5	85.6	黄色	←	←	←	←	7.85	7.79
ラステット注	100mg	100	100	----	----	----	微黄	←	白色沈澱	----	----	7.65	----
ランダ注	50mg	100	98.1	96.4	93.2	87.0	無色	微黄	←	←	←	7.81	7.73
リチン山之内	1mg	100	99.5	95.9	94.1	86.6	微黄	←	←	←	←	7.80	7.80

であれば配合後3時間目でメロペネムの残存力価が90%以上を示した。また、糖濃度が高くなるほどメロペネムは不安定であった。

3. 維持液およびリンゲル液との配合では3時間目でメロペネム残存力価はほぼ90%以上を示し、実用上配合に問題ないと考えられた。

4. グリセリンを含まない3%総合アミノ酸製

剤との配合は良好で、6時間目でメロペネムの残存力価が90%以上を示した。

5. アミカリックとの配合では3時間目でメロペネムの残存力価が90%以上を示したが、10%、12%総合アミノ酸製剤+高カロリー輸液との配合では不安定であった。

6. 脂肪乳剤中で配合後6時間目でメロペネム

表 9. メロペネム注射剤 0.5g と薬剤との配合変化 (3)

(生理食塩液 100ml 中)

配 合 剤		メロペネム残存力価 (%)					外 観					pH	
薬剤名	配合量	0hr	1hr	3hr	6hr	24hr	0hr	1hr	3hr	6hr	24hr	0hr	24hr
血 液 系 用 剤													
アドナ (AC-17) 注射液 (静脈用)	100mg	100	98.9	96.7	93.5	86.3	橙色	←	←	←	←	7.66	7.62
カキナセ 6万-ミドリ	6万国際単位	100	99.8	95.8	93.6	87.3	無色	←	←	微黄	←	7.83	7.77
エポジン注3000	3000国際単位	100	100	98.2	97.0	88.7	無色	←	微黄	←	←	7.89	7.68
トランサミンS注	1g	100	98.5	96.2	94.6	81.0	無色	←	微黄	←	淡黄	7.84	7.78
ヘパリンナトリウム注N「シミズ」	5000単位	100	97.8	94.2	92.9	85.8	無色	←	←	微黄	←	7.92	7.76
循 環 器 用 剤													
イノバン注	100mg	100	94.4	82.6	72.9	44.7	無色	←	←	←	←	7.79	7.62
カタボン注	100mg	100	96.6	87.0	78.4	52.8	無色	←	←	←	←	7.55	7.52
ソルダクトン	200mg	100	97.8	95.1	94.3	84.4	微黄	←	←	←	淡黄	7.96	7.85
トプトックス注射液	100mg	100	96.9	90.2	84.8	63.2	無色	←	微黄	←	←	7.82	7.73
ニコリン注射液	500mg	100	98.9	95.9	92.6	80.0	無色	←	微黄	←	←	7.89	7.85
ニトロール注	5mg	100	98.9	96.9	95.4	87.8	無色	←	微黄	←	←	7.85	7.82
ノバスタン注	10mg	100	98.6	95.4	91.5	77.6	微黄	←	←	←	淡黄	7.81	7.76
パルクス注	10μg	100	95.4	93.6	92.9	85.3	*1	←	←	←	←	7.90	7.80
注射用プロスタデイン	500μg	100	98.5	96.1	93.6	86.6	微黄	←	←	←	←	7.81	7.80
ベルジピン注射液	10mg	100	----	----	----	----	白濁	----	----	----	----	----	----
ベルベーター注射用50	50mg	100	98.8	96.6	93.5	85.7	微黄	←	←	←	←	7.80	7.73
ミリスロール注	50mg	100	98.2	93.1	85.1	60.3	無色	微黄	←	←	淡黄	7.94	7.91
ラックス100mg注	100mg	100	97.9	96.4	92.6	86.0	微黄	←	←	←	←	7.86	7.78
注射用ルトラール	250mg	100	99.6	96.6	95.3	91.2	微黄	←	←	←	←	7.26	7.08
ビ タ ミ ン 剤													
アスコルビン酸注射液 ビタミンC注「アール」	500mg	100	99.1	94.9	95.3	81.3	無色	←	←	←	←	7.75	7.58
M.V.I注「エスエス」	5ml	100	99.1	93.0	89.8	76.1	黄色	←	←	←	←	6.87	6.90
ストラセ「杏林」50mg	50mg	100	99.4	96.3	95.3	88.3	無色	←	←	←	←	7.61	7.32
ネラミン・スルピド液 (静注用)	10ml	100	96.8	89.2	85.6	74.7	微赤	←	←	←	黄色	6.94	6.80
静注用ビタミンイリン「タケダ」	1ℓ	100	100	93.7	89.7	67.8	黄色	←	←	橙色	赤色	7.27	6.98
ビタミン静注用	1ℓ	100	93.7	90.9	88.8	80.9	微赤	←	←	←	←	7.01	6.94
フラビタン注射液	20mg	100	99.1	97.3	94.6	87.1	黄色	←	←	←	←	7.83	7.71
メコバル注射液	500μg	100	99.2	96.3	93.9	86.9	微赤	←	←	←	微橙	7.84	7.82
ネラミン・マルガV	10ml	100	97.0	95.7	90.5	81.8	黄色	←	←	←	←	7.53	7.38

*1: 配合前と変わらず

の残存力価が90%以上を示した。

7. 各種薬剤との配合性においても3時間目でメロペネムの残存力価はほぼ90%以上を示し、実用上配合に問題ないと考えられた。

以上のように、メロペネム注射剤と各種輸液・薬剤との配合性が確認され、臨床の場での適切な

配合方法が確立された。

謝辞 本研究にあたり、有益な御助言を賜りました住友製薬総合研究所、砂川洵博士に深く感謝いたします。

引用文献

- 1) M. Sunagawa, H. Matsumura, T. Inoue, M.

表 10. メロベネム注射剤 0.5g と薬剤との配合変化 (4)

(生理食塩液 100ml 中)

配 合 剤		メロベネム残存力価 (%)					外 観					pH	
薬剤名	配合量	0hr	1hr	3hr	6hr	24hr	0hr	1hr	3hr	6hr	24hr	0hr	24hr
消 化 器 系 用 剤													
ガスター注射用	20mg	100	99.9	97.2	95.5	88.4	無色	←	微黄	←	←	7.78	7.65
キャベジンコ注400	400mg	100	100	98.5	97.4	92.4	無色	←	←	←	微黄	7.30	7.27
ザンタック注射液	50mg	100	98.6	97.3	94.2	85.4	微黄	←	←	←	←	7.79	7.79
ソルコセリル[注]	4ml	100	98.9	96.4	96.0	86.8	微黄	←	←	←	←	7.91	7.85
タガメット注射液	200mg	100	99.2	97.3	96.2	88.9	無色	微黄	←	←	←	7.32	7.41
プリムラ注射液	10mg	100	98.6	96.9	96.4	85.7	無色	←	←	←	←	7.82	7.82
副 腎 皮 質 ホ ル モ ン 剤													
デカロンS注射液	100mg	100	98.8	97.1	95.6	87.2	微黄	←	←	←	←	7.96	7.89
水溶性ハイドロコートン注射液	500mg	100	99.4	99.2	97.6	85.6	無色	←	←	←	←	7.95	7.88
水溶性プレドニン	50mg	100	93.2	90.8	87.4	80.4	微黄	←	←	←	←	7.74	7.69
代 謝 系 用 剤													
デキスロン注4号	40mg	100	98.9	96.4	95.0	86.5	微黄	←	←	←	←	7.95	7.88
注射用エポワン500	500mg	100	----	----	----	----	白濁	----	----	----	----	----	----
注射用フサン50	50mg	100	99.8	96.0	94.6	85.2	無色	←	←	微黄	淡黄	7.81	7.72
ミラクリッド	25000 単位	100	98.7	96.0	95.7	86.0	無色	微黄	←	←	←	7.87	7.83
血 漿 分 画 製 剤													
ゲルガロリン-I	2.5g	100	95.9	93.4	90.1	75.2	微黄	←	←	←	←	7.63	7.76
ゲルガロリン-IH	2.5g	100	95.9	92.4	90.7	66.7	微黄	←	←	←	黄色	7.60	7.66
ガンマ・ベニンP	2.5g	100	96.3	90.3	81.5	50.3	微黄	←	←	淡黄	黄色	7.65	7.32
ベニロン	2.5g	100	95.2	90.2	79.6	47.5	微黄	←	←	←	黄色	7.52	7.37
ポリグロビンN	2.5g	100	94.6	91.0	88.2	63.1	微黄	←	←	←	黄褐	7.14	7.09
そ の 他													
アスバラK注射液	10ml	100	99.4	99.4	97.0	85.9	無色	←	←	微黄	淡黄	7.71	7.73
アデラビン9号	2ml	100	98.1	98.5	95.6	83.3	黄色	←	←	←	←	7.87	7.80
点滴用キヨカイン10%	10ml	100	98.5	95.5	93.8	89.4	無色	←	←	微黄	←	7.29	7.26
ザルソカイン	10ml	100	82.6	76.4	74.7	66.6	無色	←	微黄	←	←	7.63	7.54
ソセゴン注射液	30mg	100	99.7	98.7	95.1	83.2	無色	←	微黄	←	←	7.77	7.75
ネオファージェンC注	20ml	100	97.7	94.4	90.2	77.3	無色	←	←	←	←	7.65	7.64
ヒルトニン2mg 注射液「タケダ」	2mg	100	96.5	94.0	92.4	83.9	無色	←	←	微黄	←	7.90	7.78

Fukasawa and M. Kato, *J. Antibiotics*, **43**, 519-532 (1990).

- 2) 石丸末明, 井上公雄, 坂口 孝, 化学療法の領域, **5**, 1334-1342 (1989).
- 3) Y. Takeuchi, Y. Takebayashi, M. Sunagawa, Y. Isobe, Y. Hamazume, A. Uemura and T. Noguchi, *Chem. Pharm. Bull.*, **41**, 1998-2002

(1993).

- 4) H. Bundgaard and C. Larsen, *Int. J. Pharm.*, **16**, 319-325 (1983).
- 5) T. Yamana and A. Tsuji, *J. of Pharm. Sci.*, **65**, 1563-1573 (1976).
- 6) 山名月中, 水上勇三, 市村藤雄, 横川弘一, 薬剤学, **38**, 234-237 (1978).