中心静脈栄養用輸液に混注された 6 種薬剤の安定性に関する検討

熊谷岳文,^{*,a} 楠原奈穂子,^b 佐藤英治,^b 木平孝高,^b 藤村よしの,^b 小嶋英二郎,^b
小川祥二郎,^b 伊達有子,^b 鶴田泰人,^b 吉富博則,^b 井上裕文^b

Stability of Six Drugs in Total Parenteral Nutrition Solution

Takefumi Kumagai,^{*,a} Naoko Narahara,^b Eiji Sato,^b Yoshitaka Kihira,^b Yoshino Fujimura,^b Eijiro Kojima,^b
Shojiro Ogawa,^b Yuko Date,^b Yasuto Tsuruta,^b Hironori Yoshitomi,^b and Hirofumi Inoue^b

^aPharmacy Co. Ltd.; 4-13-27 Okinogami, Fukuyama, Hiroshima 720-0825, Japan; and ^bFaculty of Pharmacy and
Pharmaceutical Sciences, Fukuyama University; 1 Sanzo, Gakuen-cho, Fukuyama, Hiroshima 729-0292, Japan.

(Received November 12, 2020; Accepted December 20, 2020)

Elneopa NF No. 1 and No. 2 infusions are total parenteral nutrition solutions packaged in four-chambered infusion bags. They have been used as home parenteral nutrition, with various drugs injected into the infusion bags, for treating patient symptoms. In this study, we investigated the stability of six drugs, including famotidine, scopolamine butylbromide, furosemide, bromhexine hydrochloride, betamethasone sodium phosphate, and metoclopramide hydrochloride in the infusion bags under dark conditions at 4°C for 7 days. Additionally, we developed a high-performance liquid chromatography method to determine drug concentrations in the infusions. The concentrations of injected famotidine, scopolamine butylbromide, and betamethasone sodium phosphate remained unchanged when the four chambers of Elneopa NF No. 1 and No. 2 were opened and the infusions were mixed. Their respective concentrations in the upper and lower chambers also remained unchanged. The concentration of furosemide in the upper chamber of the No. 1 infusion bag decreased after 5 days, although no change was observed in the other chambers and the mixed infusions with the four chambers opened. The concentration of bromhexine hydrochloride slightly decreased in the upper chambers (approximately 3%) after the co-infusion but decreased significantly in the other chambers and the mixed infusions with the four chambers opened. The concentration of metoclopramide hydrochloride significantly decreased in the upper chambers after the co-infusion; however, no change in concentration was observed in the other chambers and the mixed infusion with the four chambers opened. The results of this study provide useful information on home-based parenteral nutrition.

Key words—stability; drug; home parenteral nutrition; total parenteral nutrition solution

緒 言

在宅医療の充実が求められる中、在宅患者に対する訪問薬剤管理を行う薬局数は年々増加している。そして 2016 年からは薬局の無菌調製室の共同利用も許可され、設備を持たない薬局も無菌調製に対応できるようになったことから在宅中心静脈栄養法 (home parenteral nutrition; HPN) など在宅の注射関連業務に対応する薬局も増加していると考えられる。HPN は、在宅で中心静脈栄養を行い、栄養・水・電解質等を投与する方法であり、経口摂取困難及び経腸栄養が十分にできない患者において自宅で

も栄養管理ができるため、長期入院を避け、日常生活及び社会生活が可能となることから QOL の向上に重要な役割を果たしている。HPN に使用される輸液については糖・アミノ酸・ビタミン・電解質をそれぞれ混注する負担の軽減と感染症のリスクの観点から高カロリー用キット製剤の利用が有用である。¹⁾ 高カロリー用キット製剤は単剤で使用されるだけでなく、患者の様々な症状を改善するために、他の薬剤を混注して使用されている。薬局が処方を受けて手配する場合、単剤であればその都度、患者本人、患者家族や訪問看護師が開封及び開通して投与するので処方日数が 2 週間や 4 週間であってもまとめて患者宅へ持参できるが、他の薬剤を混注する場合には様々な点に配慮する必要がある。まず、汚染のリスクについて日本病院薬剤師会の注射薬混合

^a株式会社ファーマシィ, ^b福山大学薬学部

*e-mail: t.kumagai@pharmacy-net.co.jp

ガイドラインから無菌調製下における混合の場合には冷蔵庫（暗所，4℃）に保存することで数日経過した注射剤も低リスクとされている²⁾ことから，無菌調製で混合後，冷蔵庫に数日保管した注射剤が在宅で使用できると考えられている．そうした条件下で，薬剤同士の配合変化の有無について製薬会社の配合変化表などを参考にすると，製薬会社の配合試験に関する試験は24時間前後までの変化をおったものが多く，数日間と長期にわたる安定性を確認する試験はほとんど実施されていない．国内では幸保らも配合変化において多くの報告を挙げている³⁾が同様に長期にわたる報告はない．海外の Handbook on Injectable Drugs においても配合の可否として，長期の試験はなされておらず，24時間での変化を目安とし，各自で判断するよういわれている⁴⁾．そして，試験の対象となっている項目においても pH と外観変化のみで，成分量の低下の度合いなど詳細まで確認できないことも多々ある．また，小容量の薬剤同士で生じる配合変化も，大容量の輸液に別々に混注すればいずれの配合変化が生じない希釈効果もあり⁵⁾より事態を複雑化している．

こうした背景を踏まえ，これまでにわれわれは，平成28年度のレセプト情報及び平成27年度の特健診情報で国内において中心静脈用栄養輸液のうち最も使用頻度が高いエルネオパ NF1 号及び2号輸液⁶⁾に着目し，エルネオパ NF1 号及び2号輸液中のインスリンの安定性について検討し，報告してきた⁷⁾．エルネオパ NF 輸液は糖・アミノ酸・ビタミン・電解質それぞれの相互反応の回避と安定性を図るために隔壁で4室に仕切られたクワッドバッグ型の製剤であり，投与前に隔壁を開通して投与される．エルネオパ NF1 号及び2号輸液自体は開通後，室温遮光条件下で7日まではいずれの成分含量も90%以上との報告がある⁸⁾．したがって，エルネオパ NF 輸液は2室の隔壁と2つの小室を開通・混合後，冷蔵庫（暗所，4℃）で数日間保管した場合にもエルネオパ NF 輸液の安定性としては問題ないと考えられる．しかしながら，エルネオパ NF 輸液に混注された薬剤の安定性は明らかにされていないものが多くある．当薬局ではエルネオパ NF 輸液に混注される頻度が高い薬剤として，ファモチジン，ブチルスコポラミン臭化物，フロセミド，ブロムヘキシン塩酸塩，ベタメタゾンリン酸エステルナトリ

ウム及びメトクロプラミド塩酸塩があるが，これまでにこれら6種薬剤のエルネオパ NF 輸液中の安定性についての報告はされていない．そこで本研究では，エルネオパ NF 輸液中の6種の薬剤の HPLC による分析方法を確立し，安定性について検討した．各薬剤の安定性の検討は，6種の薬剤をエルネオパ NF1 号及び2号輸液の2室の隔壁と2つの小室を同時に開通して混合したもの及びそれぞれの上室及び下室に混注したのち，冷蔵庫（暗所，4℃）で最大7日間保存し，各薬剤の濃度変化を観察して検討した．

方 法

1. 薬品等 輸液は，エルネオパ NF1 号輸液 1000 mL 及びエルネオパ NF2 号輸液 1000 mL（大塚製薬，東京）を使用した．6種の薬剤は，ガスター注射液 20 mg/2 mL（ファモチジン）（アステラス製薬，東京），ブスコパン注 20 mg/1 mL（ブチルスコポラミン臭化物）（サノフィ，パリ），ラシックス注 20 mg/2 mL（フロセミド）（日医工，富山），ビソルボン注 4 mg/2 mL（ブロムヘキシン塩酸塩）（サノフィ），リンデロン注 4 mg/1 mL（ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム）（塩野義製薬，大阪）及びプリンペラン注射液 10 mg/2 mL（メトクロプラミド）（アステラス製薬）を使用した．アセトニトリルは HPLC 用（富士フイルム和光純薬，大阪）を用い，その他の試薬は市販の特級品を用いた．超純水は，ピュアライト PRB-002A（オルガノ，東京）による純水をピュアラボウルトラ Analytic（オルガノ）で精製したものをを用いた．

ブロムヘキシン塩酸塩はポリエチレン（polyethylene; PE）樹脂等へ吸着するため⁹⁾各薬剤の輸液バッグへの混注と輸液バッグからの分析試料の採取には，シリコナイズ（富士システムズ，東京）で処理したガラス製シリンジを用いた．また，HPLC のオートサンプラーにセットするバイアルや試験管についてもシリコナイズで処理したガラス製を用いた．

2. 6種の薬剤の輸液バッグへの混注と安定性調査 エルネオパ NF1 号及び2号輸液の2室の隔壁と2つの小室を同時に開通して混合したのちに，ガスター注射液 20 mg/2 mL（ファモチジン）2A，ブスコパン注 20 mg/1 mL（ブチルスコポラミン臭

化物) 1A, ラシックス注 20 mg/2 mL (フロセミド) 1A, ビソルボン注 4 mg/2 mL (ブロムヘキシシン塩酸塩) 1A, リンデロン注 4 mg/1 mL (ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム) 1A 及びプリンペラン注射液 10 mg/2 mL (メトクロプラミド) 1A を混注し, 1 分間混合する. 混注に際しては, 1 つのシリンジを用いて各薬剤を順次, 別々に混注した. 混注直後に輸液を抜きとり HPLC 分析し, Time 0 とした. その後, 暗所, 4°C で保存し, 1 時間おきに 6 時間まで, その後は混注直後から 24 時間毎に 7 日目までの輸液を採取し, 各薬剤を HPLC により測定した. この操作を 3 回繰り返す, 得られた各薬剤濃度の経時変化を観測して安定性を評価した. また, 別にエルネオパ NF1 号及び 2 号輸液の開通・混合していない上室及び下室のそれぞれに 6 種の薬剤を混注して同様に安定性を評価した.

また, 輸液バッグへ混注された 6 種の薬剤のうち, その含量に変化が認められたものについては, 2 室の隔壁と 2 つの小室を開通・混合した輸液, 上室又は下室 100 mL にガラス容器中で混合し, 蓋をして, 暗所, 4°C で保存し, 濃度の経時変化について検討した. なお, 各薬剤は輸液バックに混注したときと同じ濃度になるよう各輸液 100 mL に添加し, 含量に変化が認められた薬剤のみと 6 種の薬剤を混合した場合について検討した.

有意差検定は, 統計ソフト EZR (ver. 1.53)¹⁰⁾ を用いて一元配置分散分析 one-way ANOVA Dunnett 法により行った.

3. HPLC 条件 HPLC 装置として, バイナリーポンプ G1313A, デガッサー G1322A, オートサンプラー G1313A, カラムコンパートメント G1316A, ダイオードアレイ検出器 G1315B 及びケミステーションで構成された 1100 Series HPLC システム (アジレントテクノロジー, サンタクララ) を使用した. カラムとしては, CAPCELL PAK C18 MGII (150 mm×4.6 mm I.D., 5 µm, 大阪ソーダ, 大阪) を 25°C で用い, (A) 移動相 A-(B) アセトニトリルのグラジエント溶出法で分析した. グラジエントプログラムとして 10% B から 50% B へのリニアグラジエントを 25 分間行い, 続いてステップワイズで 80% B として 10 分間カラムを洗浄したのち, ステップワイズで 80% B として 10 分間カラムの平衡化を行った. 注入量は 10 µL, 流速は

1.0 mL/min とし, 検出波長として 212 nm 又は 240 nm を使用した. 移動相 A は, 1-ペンタンスルホン酸ナトリウム 1.74 g を水 1000 mL に溶かし, 水で 10 倍希釈したリン酸を加え pH 2.5 に調整した.

結 果

1. エルネオパ NF 輸液に混注された薬剤の HPLC 分析 エルネオパ NF1 号輸液の 2 室の隔壁と 2 つの小室を同時に開通して 6 種の薬剤を混注して得られたサンプル (Time 0) を分析して得られた HPLC クロマトグラムを Fig. 1(A), 薬剤を混注していないサンプルを分析して得られた HPLC クロマトグラムを Fig. 1(B) に示した. ファモチジン, メトクロプラミド塩酸塩, ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム, ブチルスコポラミン臭化物及びフロセミド及びブロムヘキシシン塩酸塩は 40 分以内に溶出し, それぞれ 7.4, 13.0, 14.2, 16.1, 20.4 及び 21.8 に単一のピークとして溶出された. エルネオパ NF2 号輸液, エルネオパ NF1 号及び 2 号輸液の上室と下室のそれぞれに 6 種の薬剤を混注した場合も良好な分離が得られた.

各薬剤を HPLC で分析し, ダイオードアレイ検出器により検出された主成分に基づくピークの吸収スペクトルを 190–400 nm の範囲で解析して得られた吸収極大波長を Table 1 に示した. 吸収極大波長における吸光度の小さいブロムヘキシシン塩酸塩及びベタメタゾンリン酸エステルナトリウムの吸収極大波長を検出波長 (212 nm 及び 240 nm) に用いることにした. ブチルスコポラミン臭化物も吸収極大波長における吸光度が小さかったが, 230 nm 以下における吸光度が非常に大きく, 212 nm で感度よく検出できた. フロセミドについては 212 nm における吸光度が小さいため, 吸光度の大きい 240 nm で検出することにした.

エルネオパ NF1 号及び 2 号輸液の上室と下室のそれぞれに 6 種の薬剤を混注した場合が各薬剤の主成分濃度は最も高いので, この場合の濃度を最大値として検量線を作成した. ファモチジン (4–80 µg/mL), ブチルスコポラミン臭化物 (2–40 µg/mL), フロセミド (2–40 µg/mL), ブロムヘキシシン塩酸塩 (0.4–8 µg/mL), ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム (0.4–8 µg/mL), メトクロプラミド (1–10 µg/mL) の検量線はいずれにおいても良好な直線

Fig. 1. Chromatograms of (A) Six Drugs in Elnepa NF No. 1 on Time 0 and (B) Elnepa NF No. 1 according to the Analytical Procedure Described in the Materials and Methods

Peaks: 1, famotidine (20 $\mu\text{g/mL}$); 2, metoclopramide hydrochloride (10 $\mu\text{g/mL}$); 3, betamethasone sodium phosphate (4 $\mu\text{g/mL}$); 4, scopolamine butylbromide (20 $\mu\text{g/mL}$); 5, furosemide (20 $\mu\text{g/mL}$); 6, bromhexine hydrochloride (4 $\mu\text{g/mL}$).

Table 1. Absorption Maximum Wavelength and Detection Wavelength of Six Drugs

Drug	Concentration ($\mu\text{g/mL}$)	Absorption maximum wavelength (nm)	Absorbance (mAU)	Detection wavelength (nm)
Famotidine	40	204	174	212
Scopolamine butylbromide	200*	258	37	212
Furosemide	20	234	119	240
Bromhexine hydrochloride	40*	212	136	212
Betamethasone sodium phosphate	40*	240	92	240
Metoclopramide hydrochloride	10	214	36	212

*Absorption spectra were measured at high concentrations because of insufficient sensitivity at these drug concentrations in the infusion when examining stability.

性を示した ($r > 0.9995$)。ファモチジン ($40 \mu\text{g/mL}$)、フロセミド ($20 \mu\text{g/mL}$)、ブロムヘキシン塩酸塩 ($4 \mu\text{g/mL}$)、メトクロプラミド ($5 \mu\text{g/mL}$)、ブチルスコポラミン臭化物 ($20 \mu\text{g/mL}$) 及びベタメタゾンリン酸エステルナトリウム ($4 \mu\text{g/mL}$) を繰り返し分析したときの日内変動の相対標準偏差 ($n = 10$) はいずれの薬剤においても 4% 以下であった。

2. 開通・混合したエルネオパ NF 輸液中における薬剤濃度の経時変化 開通・混合したエルネオパ NF1 号及び 2 号輸液のそれぞれにファモチジン、ブチルスコポラミン臭化物、フロセミド、ブロムヘキシン塩酸塩、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム及びメトクロプラミド塩酸塩の薬剤を混注して暗所、 4°C で保存したときの各薬剤の濃度の経時変化を Fig. 2 に示す。エルネオパ NF1 号及び 2 号輸液中のファモチジン、ブチルスコポラミン臭化物、フロセミド、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム及びメトクロプラミド塩酸塩の混注直後 (Time 0) における濃度は、いずれにおいても各薬剤を混注したときの理論的な濃度 (それぞれ、40, 20, 20, 4 及び $10 \mu\text{g/mL}$) とほぼ一致し、その後 7 日目まで各薬剤の輸液中濃度に低下は認められなかった。

エルネオパ NF1 号及び 2 号輸液中のブロムヘキシン塩酸塩は混注直後 (Time 0) における濃度は、それぞれ、3.9 及び $4.0 \mu\text{g/mL}$ であり、混注時の理論的な濃度 $4 \mu\text{g/mL}$ とほぼ一致した。しかしながら、その後、1 時間後の濃度から低下が認められ、6 時間後にはエルネオパ NF1 号及び 2 号輸液中の濃度はそれぞれ 2.9 及び $2.7 \mu\text{g/mL}$ まで低下し、その後 7 日目まではほぼ一定の濃度であった。開通・混合したエルネオパ NF 輸液にブロムヘキシン塩酸塩

のみ又は 6 種の薬剤をガラス容器中で混合し、濃度の経時変化を観測したところ、いずれにおいてもブロムヘキシン塩酸塩の濃度低下は認められず、輸液バック内での経時変化と異なる結果が得られた。

なお、開通・混合したエルネオパ NF1 号及び 2 号輸液のそれぞれに各薬剤を混注した後、7 日目まで外観変化について目視で確認したところ、いずれにおいても濁りや色調変化などは認められていない。

3. エルネオパ NF 輸液の上室及び下室中における薬剤濃度の経時変化 エルネオパ NF1 号及び 2 号輸液の上室及び下室のそれぞれにファモチジン、ブチルスコポラミン臭化物、フロセミド、ブロムヘキシン塩酸塩、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム及びメトクロプラミド塩酸塩を混注して暗所、 4°C で保存したときの各薬剤の濃度の経時変化を Fig. 3 及び 4 に示す。

エルネオパ NF1 号及び 2 号輸液の上室及び下室中のファモチジン、ブチルスコポラミン臭化物及びベタメタゾンリン酸エステルナトリウムの混注直後 (Time 0) における濃度は、いずれにおいても各薬剤を混注したときの理論的な濃度 (それぞれ、80, 40 及び $8 \mu\text{g/mL}$) とほぼ一致し、その後 7 日目まで各薬剤の輸液中濃度に低下は認められなかった。

フロセミドにおいてはエルネオパ NF1 号輸液の下室、2 号輸液の上室及び下室中の濃度の混注直後 (Time 0) の濃度は、いずれにおいてもフロセミドを混注したときの理論的な濃度である $40 \mu\text{g/mL}$ とほぼ一致し、その後 7 日目まで低下しなかった。しかしながら、エルネオパ NF1 号の上室中のフロセミドの濃度は、混注直後 (Time 0) は約 $40 \mu\text{g/mL}$ であったが、5 日目から低下し、7 日目には $27.4 \mu\text{g/mL}$ まで低下した。エルネオパ NF1 号輸液の上室にフロセミドのみ又は 6 種の薬剤をガラス容器中で

Fig. 2. Changes in the Concentration of (A) Famotidine, (B) Scopolamine Butylbromide, (C) Furosemide, (D) Bromhexine Hydrochloride, (E) Betamethasone Sodium Phosphate, (F) Metoclopramide Hydrochloride in Elneopa NF No. 1 and Elneopa NF No. 2

Values in all graphs are mean $\pm$ S.D. ($n=3$). * $p<0.05$ vs. time 0 in Elneopa NF No. 1. † $p<0.05$ vs. time 0 in Elneopa NF No. 2.

混合し、濃度の経時変化を観測したところ、いずれにおいてもフロセミドの濃度低下は認められず、輸液バック内での経時変化と異なる結果が得られた。

ブロムヘキシン塩酸塩においてはエルネオパ NF1 号及び 2 号輸液の上室中の混注直後 (Time 0) における濃度は、それぞれ 8.2 及び 8.0 $\mu\text{g/mL}$ であ

り、いずれにおいてもブロムヘキシン塩酸塩を混注したときの理論的な濃度である 8 $\mu\text{g/mL}$ とほぼ一致したが、その濃度はその後わずかに低下し、6 時間以降は 7.7–7.8 $\mu\text{g/mL}$ となった。一方、エルネオパ NF1 号及び 2 号輸液の下室中のブロムヘキシン塩酸塩の濃度は、混注直後 (Time 0) においてそ

Fig. 3. Changes in the Concentration of (A) Famotidine, (B) Scopolamine Butylbromide, (C) Furosemide, (D) Bromhexine hydrochloride, (E) Betamethasone Sodium Phosphate, (F) Metoclopramide Hydrochloride in the Upper and Lower Chambers of Elneopa NF No. 1

Values in all graphs are mean $\pm$ S.D. ($n = 3$). * $p < 0.05$ vs. time 0 in the upper chambers. † $p < 0.05$ vs. time 0 in the lower chambers.

れぞれ 5.5 及び 5.9 $\mu\text{g/mL}$ であり、ブロムヘキシン塩酸塩を混注したときの理論的な濃度である 8 $\mu\text{g/mL}$ に比べ著しく低い値を示した。さらにその後もエルネオパ NF1 号及び 2 号輸液の下室中のいずれにおいても著しい濃度の低下が認められ、24 時間以降は 1 $\mu\text{g/mL}$ 以下となった。エルネオパ NF 輸

液の下室にブロムヘキシン塩酸塩のみ又は 6 種の薬剤をガラス容器中で混合し、濃度の経時変化を観測した。ブロムヘキシン塩酸塩の濃度は混合直後ですれにおいても約 5–6 $\mu\text{g/mL}$ であり、混合時の理論的な濃度 (8.0 $\mu\text{g/mL}$) に比べ濃度の低下が認められた。しかしながら、混合直後以降は濃度の低下

Fig. 4. Changes in the Concentration of (A) Famotidine, (B) Scopolamine Butylbromide, (C) Furosemide, (D) Bromhexine Hydrochloride, (E) Betamethasone Sodium Phosphate, (F) Metoclopramide Hydrochloride in the Upper and Lower Chambers of Elneopa NF No. 2

Values in all graphs are mean $\pm$ S.D. ($n=3$). * $p<0.05$ vs. time 0 in the upper chambers. † $p<0.05$ vs. time 0 in the lower chambers.

は認められなかった。

メトクロプラミド塩酸塩においてはエルネオパ NF1 号及び 2 号輸液の下室中の混注直後 (Time 0) における濃度は、いずれにおいてもメトクロプラミド塩酸塩を混注したときの理論的な濃度である 20 $\mu\text{g/mL}$ とほぼ一致し、その後 7 日目まで低下しな

かった。しかしながら、エルネオパ NF1 号及び 2 号輸液の上室中のメトクロプラミド塩酸塩の濃度は、混注直後 (Time 0) においてそれぞれ 19.0 及び 18.6 $\mu\text{g/mL}$ であり、メトクロプラミド塩酸塩を混注したときの理論的な濃度である 20 $\mu\text{g/mL}$ に比べわずかながら低い値を示した。さらにその

Table 2. Changes in the Concentration of Six Drugs in the Mixed Infusion, the Upper and Lower Chambers of Elneopa NF No. 1 and No. 2

Drug	Elneopa NF No. 1			Elneopa NF No. 2		
	Mixed infusion	Upper chamber	Lower chamber	Opened and mixed infusion	Upper chamber	Lower chamber
Famotidine	—	—	—	—	—	—
Scopolamine butylbromide	—	—	—	—	—	—
Furosemide	—	↘	—	—	—	—
Bromhexine hydrochloride	↓↓	↓	↓↓	↓↓	↓	↓↓
Betamethasone sodium phosphate	—	—	—	—	—	—
Metoclopramide hydrochloride	—	↓↓	—	—	↓↓	—

Symbols: —, no change; ↓↓, decreased immediately after co-infusion; ↘, decreased after 5 days from co-infusion; ↓, decreased slightly (about 3%).

後、エルネオパ NF1 号及び 2 号輸液の上室中のいずれにおいてもメトクロプラミド塩酸塩の濃度の低下が認められ、7 日目にはそれぞれ 13.9 及び 12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ まで低下した。エルネオパ NF 輸液の上室にメトクロプラミド塩酸塩のみ又は 6 種の薬剤をガラス容器中で混合し、濃度の経時変化を観測したところ、いずれにおいてもメトクロプラミド塩酸塩濃度は輸液バック内と同様に混注直後から低下した。

なお、ブロムヘキシン塩酸塩を 1 号及び 2 号輸液の下室に混注した場合、いずれにおいても添加した直後に白濁が生じたが、混和することにより白濁は消失した。これら以外の各薬剤の混注においてはいずれにおいても 7 日目まで目視で濁りや色調変化などは認められていない。

考 察

エルネオパ NF1 号及び 2 号輸液を開通・混合したもの及びそれぞれの上室及び下室にファモチジン、フロセミド、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム、メトクロプラミド塩酸塩、ブチルスコポラミン臭化物、ブロムヘキシン塩酸塩を混注して暗所、4°C で保存したときの各薬剤の濃度を測定して安定性について検討した。得られた各薬剤のエルネオパ NF 輸液中の濃度変化を Table 2 にまとめて示す。

ファモチジン、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム、ブチルスコポラミン臭化物においてはエルネオパ NF1 号及び 2 号輸液を開通・混合したものの、それぞれの上室及び下室に混注した場合のいずれにおいてもそれらの濃度は 7 日後まで低下しなかった。したがって、これら 3 種の薬剤においてはエルネオパ NF 輸液に混注した場合、1 号及び 2 号

輸液や上室及び下室の開通・混合の有無に影響なく暗所、4°C での保存条件下で 7 日間安定であることが明らかにされた。

フロセミドを開通・混合したエルネオパ NF1 号及び 2 号輸液に混注した場合、いずれにおいても混注後 7 日目までその濃度は低下しなかった。フロセミドをエルネオパ NF1 号及び 2 号輸液の下室に混注した場合、いずれにおいても下室中のその濃度は混注後 7 日目まで低下しなかった。上室に混注した場合、エルネオパ NF2 号輸液の上室中のフロセミド濃度は 2 号輸液では 7 日目まで低下しなかったが、エルネオパ NF1 号輸液の上室中のフロセミド濃度は 5 日目から低下し、7 日目には 27.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ となり、混注したときの理論的な濃度 (40 $\mu\text{g}/\text{mL}$) から約 30% 低下した。フロセミドは pH 変動試験において pH が約 6.3 以下で沈殿混濁すると報告されている。¹¹⁾ 開通・混合したエルネオパ NF1 号及び 2 号輸液の pH はそれぞれ約 5.2 及び 5.4、1 号及び 2 号輸液の上室の pH はいずれも 3.5–4.5、下室の pH はいずれも 6.5–7.5 である⁸⁾ ため、開通・混合したエルネオパ NF1 号及び 2 号輸液及び上室にフロセミドを混注した場合、沈殿混濁が生じてその濃度が低下することが予想される。実際に開通・混合したエルネオパ NF1 号及び 2 号輸液及び上室にフロセミドを混注した場合、輸液中に沈殿や混濁は認められなかった。フロセミドの混注による沈殿や混濁が認められなかったのは、輸液に薬剤を混注したときの希釈効果によるものと考えられる。しかしながら、エルネオパ NF1 号輸液の上室中のフロセミド濃度において 5 日目からの低下が認められた。そこで、エルネオパ NF1 号輸液の上室中の成

分によるフロセミドの分解や配合変化又はフロセミドの輸液バックへの吸着などが生じているのかを確認するために、エルネオパ NF1 号輸液の上室にフロセミドのみ又は 6 種の薬剤をガラス容器中で混合し、濃度の経時変化を観測した。その結果、いずれにおいてもフロセミド濃度の低下は認められなかった。このため、エルネオパ NF1 号輸液の上室に混注されたフロセミド濃度の低下は分解や配合変化による消失ではなく、輸液バックへの吸着などが影響している可能性が考えられた。しかしながら、エルネオパ NF2 号輸液の上室中のフロセミド濃度の低下は認められていないことから、1 号輸液上室中のフロセミド濃度の低下は単なるフロセミドの輸液バックへの吸着などによる現象ではないと言える。さらに、エルネオパ NF1 号及び 2 号輸液上室中のアミノ酸及び電解質の含量は 2 号輸液の上室に比べて低いことから、フロセミドのバッグへの吸着などによる濃度の低下にはアミノ酸及び電解質の含量が影響を及ぼしていると考えられる。以上の結果より、フロセミドをエルネオパ NF 輸液に混注した場合、1 号輸液の上室以外への混注では暗所、4°C の保存条件下で 7 日間安定であることが明らかにされた。フロセミドをエルネオパ NF1 号及び 2 号輸液に混注して暗所、4°C で保存する場合、1 号輸液の上室への混注を避けることが推奨される。

ブロムヘキシシン塩酸塩を開通・混合したエルネオパ NF1 号及び 2 号輸液に混注した場合、いずれにおいても混注 1 時間後からその濃度は低下した。6 時間後にはエルネオパ NF1 号及び 2 号輸液中の濃度はそれぞれ 2.9 及び 2.7 $\mu\text{g/mL}$ となり、混注したときの理論的な濃度 (4.0 $\mu\text{g/mL}$) からそれぞれ約 28% 及び 33% 低下したが、その後 7 日目までほぼ一定の濃度であった。ブロムヘキシシン塩酸塩をエルネオパ NF1 号及び 2 号輸液の上室に混注した場合、いずれにおいても上室中のその濃度はわずかに (約 3%) 低下し、その後 7 日目までほぼ一定の濃度であった。下室に混注した場合、1 号及び 2 号輸液のいずれにおいても混注直後 (Time 0) から濃度の低下が認められ、その後も著しく濃度が低下し、24 時間以降は 1 $\mu\text{g/mL}$ 以下となり、48 時間以降は混注したときの理論的な濃度 (8.0 $\mu\text{g/mL}$) から約 90% 低下した。開通・混合したエルネオパ NF1 号及び 2 号輸液に混注した場合、ブロムヘキシシン塩酸

塩濃度の低下が一定時間後に止まっていること、ブロムヘキシシン塩酸塩の PE 樹脂等への吸着が知られている¹²⁾ことから、ブロムヘキシシン塩酸塩の濃度の低下は分解や配合変化ではなく、PE 樹脂製の輸液バッグへの吸着が主な原因であると考えられる。また、開通・混合したエルネオパ NF 輸液にブロムヘキシシン塩酸塩のみ及び 6 種の薬剤をガラス容器中で混合し、濃度の経時変化を観測したところ、いずれにおいてもブロムヘキシシン塩酸塩濃度の低下は認められなかった。このことから、ブロムヘキシシン塩酸塩の PE 樹脂製の輸液バッグへの吸着が示唆された。一方、エルネオパ NF 輸液の下室にブロムヘキシシン塩酸塩のみ及び 6 種の薬剤をガラス容器中で混合し、濃度の経時変化を観測したところ、いずれにおいても混合直後に濃度の低下が認められている。このことから輸液バックの下室におけるブロムヘキシシン塩酸塩の濃度低下には吸着以外の現象も影響していると考えられる。ブロムヘキシシン塩酸塩は、pH 変動試験において pH 4.71 以上で白濁すると報告されており、¹³⁾ 開通・混合したエルネオパ NF1 号及び 2 号輸液の pH はそれぞれ約 5.2 及び 5.4、エルネオパ NF1 号及び 2 号輸液の上室の pH はいずれも 3.5–4.5、下室の pH はいずれも 6.5–7.5 であることから、開通・混合したエルネオパ NF1 号及び 2 号輸液輸液 (それぞれ pH 約 5.2 及び 5.4) 及び下室 (pH 6.5–7.5) に混注した場合、白濁することが考えられる。実際、1 号及び 2 号輸液の下室に混注した場合、いずれにおいても添加した直後に白濁が生じたが、混和すると白濁は消失した。また、開通・混合したエルネオパ NF1 号及び 2 号輸液中に混注した場合では白濁が認められなかった。これら白濁の未発生や消失は、大容量の輸液に混注したときの希釈効果によるものだと考えられる。以上のように、エルネオパ NF 輸液の下室にブロムヘキシシン塩酸塩を混注した場合のみ白濁が生じ、その後白濁は消失したこと、ガラス容器中での下室液との混合においても濃度の低下が認められたことから、下室における濃度の低下は輸液バッグへの吸着のみならず、ブロムヘキシシンの析出も影響していると考えられる。また、開通・混合したエルネオパ NF 輸液、上室及び下室中のブロムヘキシシン塩酸塩濃度の低下を比較した場合、その濃度の低下の大きさは下室、開通・混合したエルネオパ NF 輸液、上室の順

であり、輸液中の pH が酸性であるほどブロムヘキシン塩酸塩濃度の低下が抑えられていることがわかった。ブロムヘキシン塩酸塩は pK_a 7.3–7.7 (室温) の弱塩基性化合物の塩¹⁴⁾であることから、ブロムヘキシン塩酸塩の輸液バッグへの吸着や析出には、pH が影響し、pH が高くなるほど増加する分子型ブロムヘキシンの濃度が関与していることが示唆された。以上の結果より、ブロムヘキシン塩酸塩はエルネオパ NF 輸液の上室に混注した場合のみ濃度の低下がほとんど認められないことが明らかにされた。しかしながら、上室に混注した場合においても、患者に投与する前に輸液の 2 室の隔壁と 2 つの小室を同時に開通して混合すると、開通・混合した輸液の状態と同様であるため、この時点からブロムヘキシン塩酸塩の濃度の低下が生じると考えられる。そのため、ブロムヘキシン塩酸塩の十分な効果を期待するためにはエルネオパ NF 輸液に混注せず、別ルートからの投与の検討も必要である。

メトクロプラミド塩酸塩を開通・混合したエルネオパ NF1 号及び 2 号輸液に混注した場合、いずれにおいても混注後 7 日目までその濃度は低下しなかった。メトクロプラミド塩酸塩をエルネオパ NF1 号及び 2 号輸液の下室に混注した場合、いずれにおいても下室中のその濃度は混注後 7 日目まで低下しなかった。上室に混注した場合、1 号輸液と 2 号輸液いずれにおいても混注直後 (Time 0) から継続的なメトクロプラミド塩酸塩濃度の低下が認められ、7 日目にはそれぞれ 13.9 及び 12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ となり、混注したときの理論的な濃度 (20 $\mu\text{g}/\text{mL}$) からそれぞれ約 30% 及び 38% 低下した。メトクロプラミド塩酸塩は、pH 変動試験において pH 8.3 以上で沈殿混濁すると報告されている¹²⁾が、エルネオパ NF1 号及び 2 号輸液の上室の pH はいずれも 3.5–4.5 であるため、沈殿混濁による濃度の低下ではないと考えられる。そこで、エルネオパ NF 輸液の上室中の成分によるメトクロプラミド塩酸塩分解や配合変化又はメトクロプラミド塩酸塩の輸液バッグへの吸着などが生じているのかを確認するために、エルネオパ NF 輸液の上室にメトクロプラミド塩酸塩のみ又は 6 種の薬剤をガラス容器中で混合し、濃度の経時変化を観測した。その結果、いずれにおいても輸液バッグ内と同様にメトクロプラミド塩酸塩濃度の低下が認められた。このことから、メ

トクロプラミド塩酸塩濃度の低下は輸液バッグへの吸着や吸収などではなく、エルネオパ NF 輸液の上室中における分解又は配合変化によって生じていると考えられる。以上の結果より、メトクロプラミド塩酸塩をエルネオパ NF 輸液に混注した場合、1 号及び 2 号輸液の上室以外への混注では暗所、4°C で保存条件下で 7 日間安定であることが明らかにされた。メトクロプラミド塩酸塩をエルネオパ NF1 号及び 2 号輸液に混注して暗所、4°C で保存する場合、1 号及び 2 号輸液の上室への混注を避け、開通・混合したエルネオパ NF 輸液及び下室への混注が推奨される。

本研究において、エルネオパ NF1 号及び 2 号輸液を開通・混合したもの及びそれぞれの上室及び下室に 6 種の薬剤を混注して暗所、4°C で保存したときの各薬剤の安定性について検討し、ファモチジン、ブチルスコポラミン臭化物、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウムにおいてはいずれにおいても 7 日間安定であることを明らかにした。フロセミドにおいては 1 号輸液の上室中では 5 日目以降濃度が低下するため上室への混注を避け、エルネオパ NF1 号輸液の上室に混注する場合には 5 日以内の使用が望ましいこと、ブロムヘキシン塩酸塩は輸液バッグへの吸着によると考えられる濃度の低下が認められたためエルネオパ NF 輸液に混注せず、別ルートからの投与について検討する必要があること、メトクロプラミド塩酸塩は 1 号及び 2 号輸液の上室中で継続的な濃度の低下が認められるため上室への混注を避ける必要があることがわかった。本研究で得られたこれらの知見は、HPN においてエルネオパ NF 輸液に薬剤を混注して使用する場合の有用な情報となると考えられる。

最後に、総務省 2040 年頃までの全国見通し (2018 年) 及び厚生労働省中央社会保険医療協議会 (2017 年) によると、年間死亡者数、在宅患者数は増加の一途をたどると予想されている。したがって、在宅で注射剤が使用される頻度や使用される種類も増加していくことが予想される。しかしながら、在宅現場では医療機関内と異なった条件下で使用されることもあり、これまでの試験や研究では確認できない事例も同様に増加していくと考えられる。特に在宅スタッフは混注後数日にわたる薬剤の安定性を把握することにより、輸液の混注のみの訪

問頻度を必要最低限に調整できるので、現場の効率化や負担軽減につながると考える。そして、本論文で取り上げた薬剤以外にも安定性に留意しなければならぬ薬剤は現段階でも多くあると考えられる。こうした背景を踏まえ、今後も在宅現場の条件に合わせた薬剤の安定性などを確認していくことが重要と考える。

利益相反 熊谷岳文（株式会社ファーマシの社員）、井上裕文（株式会社ファーマシより研究助成を受領）。その他の著者について、開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) Yasui Y., Tanba S., Onishi N., *J. Jpn. Soc. Parent. Enter. Nutr.*, **30**, 775–780 (2015).
- 2) Nabeshima T., Sugiura S., Shoji T., Nakao M., Taniura M., Hashida R., Nakanishi H., Kato K., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.*, **40**, 1029–1037 (2004).
- 3) Koubo B., “Yuekichu niokeru Chushazai no Haigouhenka,” 4th ed., Kuwatani Co., Ltd., Tokyo, 1990.
- 4) American Society of Health-System Pharmacists, “Handbook on Injectable Drugs,” 20th ed., Amer Soc of Health-System, 2018.
- 5) Tokyo Pharmaceutical Association, “Yueki-eiyouji niokeru Physical Assessment Haigouhenka Yueki ni mochiiru Kigu,” Yakuji Nippo Co., Ltd., Tokyo, 2014, p. 48.
- 6) Ministry of Health, Labour and Welfare, 3rd NDB Open Data, part 2, prescription drug, internal drug / for external use / injection: https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000177221_00002.html, cited 12 October, 2020.
- 7) Kumagai T., Kihira Y., Fujimura Y., Miyago K., Katayama C., Matsutani N., Inoue H., Tsuruta Y., Yoshitomi H., Sato E., *Yakugaku Zasshi*, **140**, 577–584 (2020).
- 8) Otsuka Pharmaceutical Factory Inc., Elneopa Interview form, 4th ed., September 2020: https://www.otsukakj.jp/med_nutrition/pdf_viewer/?file=/med_nutrition/dikj/upload/EPD7020G01_3.pdf%3f, cited 12 October, 2020.
- 9) Kukita T., Yamaguchi A., Okamoto A., Nemoto M., Yamaguchi H., Yamamoto K., Nakai Y., *Yakugaku Zasshi*, **109**, 943–948 (1989).
- 10) Kanda Y., *Bone Marrow Transplant.*, **48**, 452–458 (2013).
- 11) Nichi-Iko Pharmaceutical Co. Ltd., Lasix Interview form, 9th ed., December 2019: http://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/780069_2139401A2137_1_009_1F.pdf, cited 12 October, 2020.
- 12) Hukushima H., Mori K., “Chushazai no Haigouhenka,” 2nd ed., Efu copinto Fuji Co. Ltd., Sapporo, 2002, pp. 790–801.
- 13) Sanofi K.K., Bisolvon Interview form, 7th ed., July 2017: <https://e-mr.sanofi.co.jp/-/media/EMS/Conditions/eMR/di/interview/bisolvon.pdf>, cited 12 October, 2020.
- 14) Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science Society of Japan, “Iryouyoiyaku-hin Hinshitsujouhoushu Orange Book No. 12,” Yakuji Nippo Co., Ltd., Tokyo, 2002.