

フルコナゾール 静注「NP」

pH変動試験・配合変化試験

も く じ

1. はじめに	1
2. 試料	1 ~ 2
3. 試験方法	2
3-1. pH 変動試験	2
3-2. 配合変化試験	2
4. 結果と考察	2 ~ 3
4-1. pH 変動試験	2
4-2. 配合変化試験	3
4-2-1. 輸液との配合変化試験	3
4-2-2. 輸液以外の注射剤との配合変化試験	3
5. 結論	3
表1 フルコナゾール静注「NP」のpH 変動試験	4
表2 フルコナゾール静注「NP」の輸液中での配合変化試験	4 ~ 5
表3 フルコナゾール静注「NP」と各種市販注射剤との配合変化試験	6 ~ 7

1. はじめに

フルコナゾール静注「NP」(フルコナゾール)(図1)は、ニプロ株式会社が製造販売するトリアゾール系抗真菌剤である。

本剤は、50mL/容器中にフルコナゾール50mgを含有する注射液(フルコナゾール静注50mg「NP」)と、50mL/容器中にフルコナゾール 100mg (フルコナゾール静注100mg「NP」)または 100mL/容器中にフルコナゾール 200mgを含有する注射液(フルコナゾール静注200mg「NP」)とがある。

本剤は抗真菌剤であり、他の注射剤と混合使用することが考えられる。そのため、混注時の基礎資料として pH 変動試験を実施した。次いで市販輸液及び注射剤を対象とした配合変化試験を実施し、外観、pH 及び含量の経時的变化を検討したので報告する。

2. 試料

フルコナゾール注は

フルコナゾール静注50mg「NP」 50mL/容器 Lot No.WL02

フルコナゾール静注100mg「NP」 50mL/容器 Lot No.WL02

フルコナゾール静注200mg「NP」 100mL/容器 Lot No.WL02

を用いた。

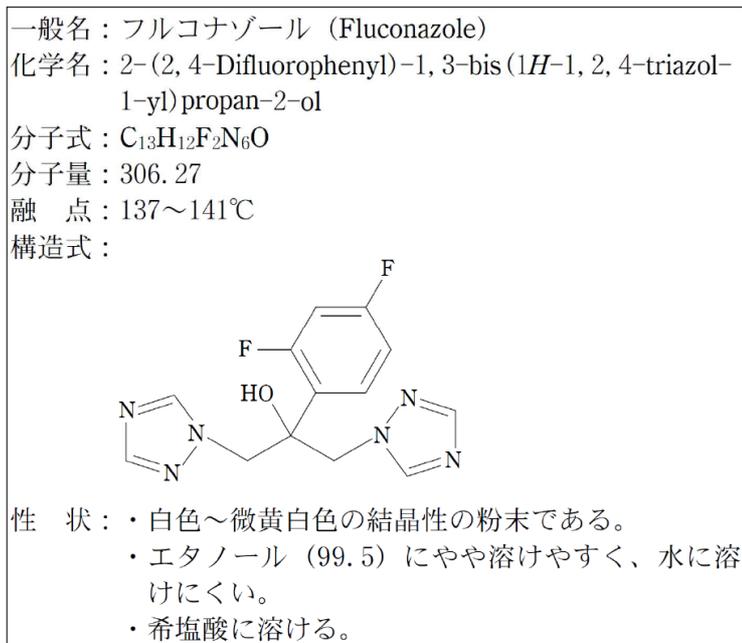


図1 フルコナゾールの構造式・性状等

配合変化試験は、フルコナゾール静注200mg「NP」(100mL/容器)を用い、輸液は生理食塩液ほか18品目、輸液以外の注射剤としてマイトマイシン注用2gほか15品目を用いた。製品名、会社名、含量/容量、ロット番号、用時溶解して用いる注射剤の溶解条件(溶解液名、容量)は表2~3中に示した。

3. 試験方法

3-1 pH変動試験

幸保¹⁾の方法によった。

3-2 配合変化試験

本剤1バッグを輸液の1ボトルまたは1バッグ容量に混合した。また輸液以外の注射剤は1アンプルまたは1バイアル容量を注射用水5mLで溶解したものを本剤1バッグに混合し、室温(22 ± 2)、室内散光下、60%RHにて保存した。混合直後、1時間、3時間、6時間及び24時間後に試料を採取し外観変化も肉眼的に観察し、同時にpHを東亜HM-50V型にて測定した。フルコナゾールの含量は混合直後及び24時間後の試料につきHPLC法により測定した。

測定条件は次のとおりである。

機種：LC-10A(島津製作所)

検出波長：210nm

カラム：YMC-Pack ODS-A(4.6 × 150mm)(YMC社)

移動相：水/アセトニトリル/メタノール混液(12:2:1)

流速：1.2mL/min

4. 結果と考察

4-1. pH変動試験

試験結果は表1に示したとおりで、酸性側及びアルカリ性側とも何ら外観変化は見られなかった。したがって、本剤は広域なpH領域で安定であると考えられる。

4-2．配合変化試験

4-2-1．輸液との配合変化試験

試験結果は表 2 に示したとおりで、18 品目の輸液とは、外観変化及びフルコナゾール含量の低下は見られなかった。したがって、本剤は輸液中で極めて安定であると考えられる。

4-2-2．輸液以外の注射剤との配合変化試験

試験結果は表 3 に示したとおりで、注射剤 16 品目とは、外観変化及びフルコナゾール含量の低下は見られなかった。したがって、本剤は極めて配合変化が少ない安定な注射剤と考えられる。

5．結論

フルコナゾール静注「NP」の pH 変動試験、輸液及び注射剤との配合変化試験を行い、以下の結論を得た。

- 1) pH 変動試験において本剤は酸性、アルカリ性側とも何ら外観変化を示さなかった。
- 2) 輸液 18 品目とは、何ら配合変化は見られなかった。
- 3) 注射剤 16 品目とは、何ら配合変化は見られなかった。

以上から、本剤自体は pH 許容範囲が広く、また、極めて配合変化の少ない安定な薬剤と考えられる。

文 献

- 1) 幸保文治：pH 依存性の注射配合変化試験法。
注射薬便覧 南山堂（1976）p.32

表1 フルコナゾール静注「NP」のpH変動試験（試験検体数：n=1）

製品名	一般名または成分 含量/容量	規格 pH	試料 pH	(A)0.1mol/LHCl (B)0.1mol/LNaOH	最終 pH または 変化点 pH	移動指数	変化所見	浸透圧比 (約)	含量 (%)	
									0h	24h
フルコナゾール 静注50mg「NP」	フルコナゾール静注液 50mg/50mL	5.0~ 7.0	6.70	(A)10mL	1.35	5.35	-	0.9	102.5	101.7
				(B)10mL	12.57	5.87	-	0.9	101.5	101.2
フルコナゾール 静注100mg「NP」	フルコナゾール静注液 100mg/50mL		6.42	(A)10mL	1.37	5.05	-	0.9	101.1	100.6
				(B)10mL	12.58	6.16	-	0.9	100.6	100.4
フルコナゾール 静注200mg「NP」	フルコナゾール静注液 200mg/100mL	6.34	(A)10mL	1.36	4.98	-	0.9	100.7	100.2	
			(B)10mL	12.58	6.24	-	0.8	100.3	100.0	

- : 変化なし

表2-1 フルコナゾール静注「NP」の輸液中での配合変化試験（試験検体数：n=1）

製品名 (会社名)	容量 ロット番号	pH	製品名 時間 項目	フルコナゾール静注200mg「NP」				
				ロット番号	WL02	pH6.36		pH6.35
				0h	1h	3h	6h	24h
アクチット注 (日研化学)	200mL	5.39	pH	5.38	5.38	5.38	5.38	5.35
	31043	5.37	外観	-	-	-	-	-
			残存率 (%)	100	-	-	-	98.8
アミノレバン (大塚製薬)	200mL	5.90	pH	5.89	5.89	5.88	5.87	5.87
	3L91G	5.91	外観	-	-	-	-	-
			残存率 (%)	100	-	-	-	103.7
5% キシリット注「小林」 (小林製薬)	500mL	5.93	pH	5.86	5.99	6.01	5.99	6.00
	A1A34	5.87	外観	-	-	-	-	-
			残存率 (%)	100	-	-	-	100.7
グリセオール注 (大塚製薬 - 中外製薬)	200mL	3.82	pH	4.05	4.06	4.04	4.04	4.06
	4A91S	3.82	外観	-	-	-	-	-
			残存率 (%)	100	-	-	-	103.0
KN補液1A (大塚製薬)	200mL	4.95	pH	5.42	5.45	5.47	5.46	5.44
	3L77S	4.95	外観	-	-	-	-	-
			残存率 (%)	100	-	-	-	100.6
注射用水 大塚蒸留水 (大塚製薬)	100mL	5.99	pH	6.13	6.14	6.14	6.13	6.18
	4C77P	5.94	外観	-	-	-	-	-
			残存率 (%)	100	-	-	-	102.5
生理食塩液 大塚生食注 (大塚製薬)	100mL	6.04	pH	6.17	6.19	6.20	6.19	6.22
	4D90P	6.00	外観	-	-	-	-	-
			残存率 (%)	100	-	-	-	99.7

- : 変化なし

表2-2 フルコナゾール静注「NP」の輸液中での配合変化試験（試験検体数：n=1）

製品名 (会社名)	容 量 ロット番号	pH	製品名 時間 項目	フルコナゾール静注200mg「NP」				
				ロット番号	WL02	PH6.36	pH6.35	
				0h	1h	3h	6h	24h
ソリタ - T1 号 (清水製薬 - 味の素ファルマ)	200mL A40022	5.18	pH	5.18	5.17	5.17	5.16	5.15
			外 観	-	-	-	-	-
			残存率 (%)	100	—	—	—	100.7
ハルトマン S 注「小林」 (小林製薬)	300mL A1A42	6.45	pH	6.42	6.42	6.43	6.44	6.44
			外 観	-	-	-	-	-
			残存率 (%)	100	—	—	—	100.3
フィジオゾール・3 号 (大塚製薬)	500mL 3L84N	4.64	pH	4.63	4.62	4.62	4.62	4.62
			外 観	-	-	-	-	-
			残存率 (%)	100	—	—	—	98.8
ポタコール R (大塚製薬)	250mL K5D72	4.90	pH	4.90	4.90	4.89	4.89	4.89
			外 観	-	-	-	-	-
			残存率 (%)	100	—	—	—	96.9
マルトス - 10 (大塚製薬)	250mL K3F87	4.64	pH	4.92	4.93	4.95	4.96	4.97
			外 観	-	-	-	-	-
			残存率 (%)	100	—	—	—	95.9
マンニトール S 注射液 (日研化学)	300mL 4B018A	5.98	pH	5.87	5.92	5.94	5.94	5.90
			外 観	-	-	-	-	-
			残存率 (%)	100	—	—	—	101.2
強力モリアミン S (味の素ファルマ)	200mL K4D84	6.02	pH	6.01	6.02	6.03	6.04	6.01
			外 観	-	-	-	-	-
			残存率 (%)	100	—	—	—	105.6
ラクテック注 (大塚製薬)	250mL K4C93	6.60	pH	6.58	6.55	6.54	6.52	6.54
			外 観	-	-	-	-	-
			残存率 (%)	100	—	—	—	104.9
リングル液 (大塚製薬)	500mL K4C89	6.31	pH	6.29	6.32	6.22	6.26	6.24
			外 観	-	-	-	-	-
			残存率 (%)	100	—	—	—	104.6
大塚糖液 5% (大塚製薬)	500mL M3K84	4.90	pH	5.01	5.03	5.04	5.03	5.03
			外 観	-	-	-	-	-
			残存率 (%)	100	—	—	—	100.4
トリパレン 1 号 (大塚製薬)	600mL M3K84	4.57	pH	4.58	4.56	4.56	4.56	4.57
			外 観	-	-	-	-	-
			残存率 (%)	100	—	—	—	106.1

- : 変化なし

表3-1 フルコナゾール静注「NP」と各種市販注射剤との配合変化試験（試験検体数：n=1）

製品名 ＜一般名＞ (会社名)	単位(含量) /容量 ロット番号	pH	製品名 時間 項目	フルコナゾール静注200mg「NP」				
				ロット番号	WL02	pH6.36		pH6.35
				0h	1h	3h	6h	24h
マイトマイシン注用 2mg ＜マイトマイシンC＞ (協和発酵)	2mg /D.W.5mL 417ACG	6.85 青	pH	6.47	6.49	6.49	6.50	6.41
			外 観	微青	-	-	-	-
			残存率(%)	100	—	—	—	95.4
セファメジン 注射用 ＜セファゾリン Na 水和物＞ (藤沢薬品)	1g/D.W.5mL 3421	5.47 黄	pH	5.36	5.42	5.48	5.55	5.65
			外 観	微黄	-	-	-	-
			残存率(%)	100	—	—	—	99.8
セフォピッド注射用 1g ＜セフォペラゾン Na＞ (ファイザー)	1g/D.W.5mL 335102B	5.08 黄	pH	4.57	4.57	4.57	4.56	4.41
			外 観	微黄	-	-	-	-
			残存率(%)	100	—	—	—	97.1
セフメタゾン静注用 1g ＜セフメタゾール Na＞ (三共)	1g/D.W.5mL TE072	5.30 黄	pH	5.12	5.12	4.80	4.65	4.27
			外 観	微黄	-	-	-	-
			残存率(%)	100	—	—	—	96.8
ブルバトシン注射液 ＜硫酸アルベカシン＞ (シオノケミカル - 日本ケミファ)	2mL NSM1	6.44 6.47	pH	6.09	6.12	6.09	6.09	6.07
			外 観	-	-	-	-	-
			残存率(%)	100	—	—	—	101.2
セファピコール静注用 ＜塩酸セフォチアム＞ (大洋薬品 = 日本ケミファ)	1g/D.W.5mL 0115	6.55 6.63	pH	6.53	6.58	6.61	6.69	6.72
			外 観	淡黄	-	-	-	-
			残存率(%)	100	—	—	—	101.9
タイペラシリン注射用 ＜ピペラシリン Na＞ (大洋薬品 = 日本ケミファ)	2g/D.W.5mL 005	6.09 5.56	pH	5.75	5.72	5.61	5.53	5.12
			外 観	微黄	-	-	-	-
			残存率(%)	100	—	—	—	102.1
ナスパルン静注用 ＜スルバクタム Na/セフォペラゾン Na＞ (シオノケミカル - 日本ケミファ)	1g/D.W.5mL QX01	5.36 5.17	pH	5.36	5.12	5.05	5.00	4.76
			外 観	微黄	-	-	-	-
			残存率(%)	100	—	—	—	105.4
点滴静注用アシクロビン ＜アシクロビル＞ (日医工 = 日本ケミファ)	10mL LK1210	11.74 11.69	pH	11.01	11.01	10.90	10.83	10.73
			外 観	-	-	-	-	-
			残存率(%)	100	—	—	—	105.0
注射用アピスタンディン ＜アルブピスタールアルファデクス＞ (富士製薬 = 日本ケミファ)	20 µg /D.W.5mL AK1	5.51 5.39	pH	6.20	6.26	6.16	6.22	6.19
			外 観	-	-	-	-	-
			残存率(%)	100	—	—	—	97.7

(D.W.; 注射用蒸留水)

- : 変化なし

表3-2 フルコナゾール静注「NP」と各種市販注射剤との配合変化試験（試験検体数：n=1）

製品名 ＜一般名＞ （会社名）	単位（含量） / 容量 ロット番号	pH	製品名 時間 項目	フルコナゾール静注200mg「NP」				
				ロット番号	WL02	pH6.36		pH6.35
				0h	1h	3h	6h	24h
オザグロン注 20 ＜オザグレルナトリウム＞ （日本薬工 - 日本ケミファ）	1mL 44302	8.61	pH	8.16	7.98	7.79	7.64	7.50
			外 観	-	-	-	-	-
			残存率（%）	100	—	—	—	97.6
アセラート注 ＜FAD・肝臓エキス＞ （沢井製薬 = 日本ケミファ）	2mL 00652	6.12 黄	pH	6.14	6.13	6.14	6.15	6.12
			外 観	黄	-	-	-	-
			残存率（%）	100	—	—	—	99.1
デフィブラーゼ注射液 ＜バトロキソピン＞ （東菱薬品 - 日本ケミファ）	1mL AD127E	5.10 5.06	pH	6.30	6.26	6.28	6.26	6.24
			外 観	-	-	-	-	-
			残存率（%）	100	—	—	—	99.5
注射用 メシル酸ガベキサート S （白鳥製薬 - 日本ケミファ）	100mg /D.W.5mL 602	4.57 4.26	pH	6.08	6.06	6.00	5.96	5.55
			外 観	-	-	-	-	-
			残存率（%）	100	—	—	—	99.9
ラスカルトン注 40 ＜エルカトニン＞ （大洋薬品 = 日本ケミファ）	1mL 0055	6.02 5.98	pH	6.34	6.29	6.30	6.29	6.18
			外 観	-	-	-	-	-
			残存率（%）	100	—	—	—	100.6

（D.W.；注射用蒸留水）

- ：変化なし