

{ Jpn. J. Hosp. Pharm. }  
 資 料  
 24(4) 420 — 428 (1998)

## 塩酸イリノテカン注と他注射剤との配合変化(第2報)

田上直美†<sup>1</sup>, 木下志保里†<sup>1</sup>, 塩津和則†<sup>1</sup>, 有森和彦†<sup>1</sup>,  
 中野真汎†<sup>1</sup>, 菊池正彦†<sup>2</sup>, 片岡捷夫†<sup>2</sup>  
 熊本大学医学部附属病院薬剤部†<sup>1</sup>  
 第一製薬株式会社創剤研究所†<sup>2</sup>

## Compatibility of Irinotecan Hydrochloride Injection with Other Injections

NAOMI TANOUE†<sup>1</sup>, SHIORI KISHITA†<sup>1</sup>, KAZUNORI SHIOTSU†<sup>1</sup>, KAZUHIKO ARIMORI†<sup>1</sup>,  
 MASAHIRO NAKANO†<sup>1</sup>, MASAHIKO KIKUCHI†<sup>2</sup>, and KATSUO KATAOKA†<sup>2</sup>

Department of Pharmacy, Kumamoto University Hospital†<sup>1</sup>  
 Pharmaceutical Formulation Research Laboratory,  
 Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd†<sup>2</sup>

( Received June 17, 1997 )  
 ( Accepted February 12, 1998 )

The compatibility of irinotecan hydrochloride injection (Topotecin<sup>®</sup> injection) was studied on changes in external appearance, pH and contents of both irinotecan and admixed drugs following mixing with 24 kinds of other injections. Admixtures of irinotecan hydrochloride injection with each of the 24 kinds demonstrated neither a change in external appearance nor a change in pH over a 24 h period under the study conditions except for a slight change in pH in the admixtures of ATP for inj. 「DAIICHI」<sup>®</sup> or INOSIE<sup>®</sup>. In the case of the admixture with ATP inj. 「DAIICHI」<sup>®</sup>, MEYLON<sup>®</sup>, INOSIE<sup>®</sup>, NUTRASE for inj. 「KYORIN」<sup>®</sup> or Stronger Neo-Minophagen C<sup>®</sup>, the contents of irinotecan hydrochloride fell to 90% with in 3 h after mixing. In addition, after mixing URONASE<sup>®</sup> 60,000 U or LEUCON<sup>®</sup> INJECTION, their contents fell to 90% in 3 to 6 h.

The concentrations of closed lactone of irinotecan hydrochloride increased periodically and returned to the former state in 3 h when the alkaline solutions after mixing irinotecan hydrochloride injection with each ATP inj. 「DAIICHI」<sup>®</sup>, MEYLON<sup>®</sup> and INOSIE<sup>®</sup> were converted to pH 4.0. It has been established that the compatibility of irinotecan hydrochloride injection depends on the delactonization reaction of the drug.

This study suggests that admixing of irinotecan with high pH hydrochloride injection and with other injections of high pH value must be done very carefully. A possible drop in the contents of irinotecan would be predictable by checking pH described in the package inserts and by considering the buffering capacity of the admixed injections.

**Key words** — Topotecin injection, irinotecan hydrochloride, compatibility, pH, delactonization reaction

†<sup>1</sup> 熊本市本荘1-1-1; 1-1-1, Honjo, Kumamoto, 860-8556 Japan

†<sup>2</sup> 東京都江戸川区北葛西1丁目16-13; 1-16-13, Kita-Kasai, Edogawa-Ku, Tokyo, 134-0081 Japan

## はじめに

塩酸イリノテカン<sup>®</sup>は、植物アルカロイドであるカンプトテシンの誘導体であり、トポイソメラーゼ I を阻害する抗腫瘍薬として注目されている。構造活性相関に関する研究<sup>1)</sup>によるとその抗腫瘍活性には、 $\alpha$ -hydroxyl 基を有するラクトン環部分が必要である。また、水溶液中でラクトン環が可逆的に開環し(図 1)、これにより著しく抗腫瘍活性が低下する<sup>2)</sup>。水溶液の pH が高くなるに従いこの開環反応は進み、特に、pH6.0 以上では促進されることが報告されている<sup>3)</sup>。

塩酸イリノテカン注は、作用機序および前臨床試験の結果から制限付時間依存性に効果を示す薬剤と位置付けられている<sup>4)</sup>。このため、長時間の持続点滴による投与が考えられる。また、一般に抗腫瘍薬投与時に起こる副作用対策として、利尿薬、抗不整脈薬、制吐剤などの投与が必要になることがある<sup>5)</sup>。塩酸イリノテカン注の用法は他の注射薬との配合を避けることとなっているが、やむを得ぬ理由から同時投与あるいは側管からの投与により塩酸イリノテカン注と他の注射薬が混合される可能性がある。

我々は、塩酸イリノテカン注(トポテシン注；第一製薬)と20品目の市販注射剤との配合変化についてすでに報告した<sup>6)</sup>。今回、さらに市販注射剤24品目との配合変化試験を行ったのでその結果

を報告する。

## 実験試料および方法

## 1. 試料

塩酸イリノテカン原薬は第一製薬より提供されたものを使用した。塩酸イリノテカン注(トポテシン注、第一)は40mg(2 ml, Lot No.TS02)、生理食塩液は大塚生理食塩注(100ml, 大塚, Lot No. 5J87P および 6D80P)、ブドウ糖液はグルノン 5%-PL(100ml, 扶桑, Lot No. 96G68A)の市販製剤を用いた。また、配合変化試験に用いたその他の市販注射剤を表 1 に示す。その他の試薬および溶媒には試薬特級を用いた。

## 2. 塩酸イリノテカンおよび配合薬物の定量

塩酸イリノテカン濃度および配合液中薬物濃度は Akimoto ら<sup>7)</sup>の方法に準じて HPLC で測定した<sup>6)</sup>。測定波長は、塩酸プロプラノロール(230 nm) およびハロペリドール(245nm)を除いて254 nm の測定条件で行った。

## 3. 配合変化試験

ATP 注「第一」と注射用エフオーワイは添付文書の用法に生理食塩液の使用が記載されていないため 5%ブドウ糖液を配合液とした。その他の配合注射剤は、前報<sup>6)</sup>と同様に使用頻度の高い生理食塩液を配合液として用いた。生理食塩液または 5%ブドウ糖液500ml に塩酸イリノテカン注および表 1 に示す注射剤をそれぞれ別の注射筒で臨

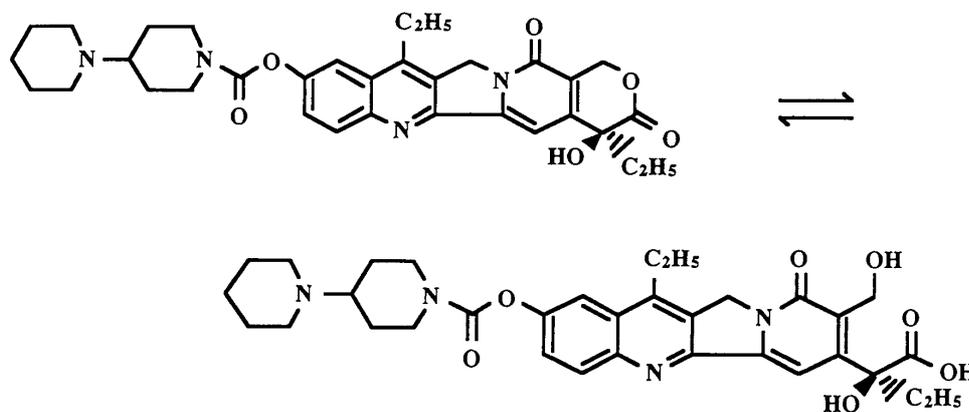


図 1. イリノテカンの構造式およびラクトン環の開閉反応

表1 配合変化試験に用いた注射剤

分類	製剤名	メーカー	規格	主成分名	Lot No.	生理食塩液 500 ml に対する配合量	
	トボテシン注	第一	40 mg/2 ml	塩酸イリノテカン	TS02	200 mg	
肝臓疾患用薬	強力ネオミノファーゲンシー	ミノファーゲン	10 mg/5 ml	グリチルリチン	V2012	200 mg	
解毒薬	タチオン注射液	山之内	100 mg/2 ml	還元型グルタチオン	YWY 024Y	200 mg	
	メイロン	大塚	3.5 g/50 ml	炭酸水素ナトリウム	5H93	3.5 g	
酵素類	ウロナーゼ 6万	持田	60,000 単位/10 ml	ウロキナーゼ	D044	240,000 単位	
酵素不活性化薬	ミラクリッド	持田	25,000 単位/0.5 ml	ウリナスタチン	A026	100,000 単位	
	注射用エフオーワイ	小野	100 mg/5 ml	メシル酸ガベキサート	548 JT	300 mg	
アデノシン類	ATP注「第一」	第一	10 mg/2 ml	アデノシン三リン酸 二ナトリウム	JS67	80 mg	
	トロボロン	第一	4 mg/2 ml	チミペロン	DS 25	16 mg	
精神神経用薬	セレネース注	大日本	5 mg/1 ml	ハロペリドール	5911	10 mg	
	インデラル注射液	住友	2 mg/2 ml	塩酸プロプラノロール	JN205	10 mg	
不整脈治療薬	アミサリン注	第一	100 mg/1 ml	塩酸プロカインアミド	HS41	1,000 mg	
	ラシックス注	ヘキストジャパン	100 mg/10 ml	フロセミド	42E 083	100 mg	
利尿薬	アベリー注	第一	10 mg/1 ml	塩酸チアミン	FS46	50 mg	
	アリナミンF注射液	武田	10 mg/2 ml	フルスルチアミン	S158	10 mg	
	ヌトラーゼ「杏林」	杏林	10 mg/2 ml	コカルボキシラーゼ	NS92260	50 mg	
	FAD注「協和」	協和発酵	2 mg/1 ml	フラビンアデニン ヌクレオチドナトリウム	120BEF	40 mg	
	ナイクリン注射液	トーアエイヨー	20 mg/1 ml	ニコチン酸	ES234	100 mg	
	バントシン注	第一	200 mg/2 ml	バンテチン	HS75	500 mg	
	ビーシックス注「扶桑」	扶桑	10 mg/1 ml	塩酸ピリドキシン	94L14C	100 mg	
	メチコパール注射液	エーザイ	500 µg/1 ml	メコバラミン	5X04	500 µg	
	ケーワン注	エーザイ	10 mg/1 ml	フィトナジオン	5701	50 mg	
	ケイツー注	エーザイ	10 mg/1 ml	メナデトレン	5X03	50 mg	
	白血球減少予防 治療薬	ロイコン注射液	三共	20 mg/2 ml+1.5 ml	アデニン	H03H	100 mg
		イノシー	森下ルセル	400 mg/20 ml	イノシン	SE18D	400 mg

床用量添加し配合変化試験を行った。遮光下で25°Cの恒温槽を用い、配合直後、1, 2, 3, 6, 24時間後に10mlを採取し試料とした。各時間において、外観変化の観察、pHおよび塩酸イリノテカン濃度を測定した。ただし、1および2時間後は外観変化の観察のみを行った。また、塩酸イリノテカン測定時に同時定量が可能であったメシル酸ガベキサート、チミペロン、ハロペリドール、塩酸プロプラノロール、塩酸プロカインアミド、フロセミド、アデニン、イノシン、ビタミン類等は各測定時間での濃度を測定した。

## 結 果

### 1. 配合変化試験

生理食塩液または5%ブドウ糖溶液に塩酸イリノテカン注と24品目の市販注射剤を各々配合した後の外観変化、pH変化、ならびに塩酸イリノテカンおよび同時定量可能であった配合薬の残存率を表2に示す。

試験を行った24品目すべてにおいて外観変化は認められなかった。配合時から24時間までのpH

は、ATP注「第一」およびイノシーとの配合で若干の低下を観察した以外は大きな変動は認められなかった。塩酸イリノテカンの10%以上の含量低下は強力ネオミノファーゲンシー、メイロン、ATP注「第一」、ヌトラーゼ「杏林」およびイノシーとの配合で配合後3時間以内に認められ、ウロナーゼ6万およびロイコン注射液との配合では、配合後3時間から6時間以内で観察された。10%以上の低下をきたした強力ネオミノファーゲンシー、ウロナーゼ6万、ヌトラーゼ「杏林」およびロイコン注射液では、配合液のpHは、すべてpH6.0以上であり、50%以上の含量低下をきたしたメイロン、ATP注「第一」およびイノシーとの配合では、特に高い8.0以上であった。その他の注射剤との配合は、24時間までの観察では塩酸イリノテカンの残存率はほぼ100%と含量の低下はなかった。さらに、これらの配合における他の配合注射剤に関しては、測定した配合注射剤の主薬濃度もほとんど低下を示さなかった。同時定量されなかった配合注射剤でも配合後のpHは各注射剤の安定なpH域であり、物理化学的性状か

表2 配合時の外観、pH、含量の変化

配合注射剤名	試験項目		配合直後	1時間後	2時間後	3時間後	6時間後	24時間後
強カネオミノファーゲンシー	外観	無色澄明	無色澄明	—	—	—	—	—
	pH	6.3	6.1			6.0	5.9	5.9
	塩酸イリノテカン残存率%		100			89.6	86.5	86.6
タチオン注射用	外観	無色澄明	無色澄明	—	—	—	—	—
	pH	5.7	4.7			4.6	4.6	4.7
	塩酸イリノテカン残存率%		100			99.3	100.6	100.0
メイロン	外観	無色澄明	無色澄明	—	—	—	—	—
	pH	8.0	8.3			8.4	8.4	8.4
	塩酸イリノテカン残存率%		100			18.4	18.3	17.5
ウロナーゼ6万	外観	無色澄明	無色澄明	—	—	—	—	—
	pH	6.6	6.4			6.3	6.3	6.2
	塩酸イリノテカン残存率%		100			93.7	87.7	83.4
ミラクリッド	外観	無色澄明	無色澄明	—	—	—	—	—
	pH	6.8	4.4			4.3	4.3	4.4
	塩酸イリノテカン残存率%		100			100.4	99.5	99.6
ATP注「第一」	外観	無色澄明	無色澄明	—	—	—	—	—
	pH	9.6	8.5			7.5	7.6	7.5
	塩酸イリノテカン残存率%		100			41.7	40.5	41.3
注射用エフオーワイ	外観	無色澄明	無色澄明	—	—	—	—	—
	pH	5.4	4.2			4.1	4.1	4.2
	塩酸イリノテカン残存率%		100			100.9	99.3	102.2
	メシル酸ガベキサート残存率%		100			100.3	98.6	100.8
トロペロン	外観	無色澄明	無色澄明	—	—	—	—	—
	pH	3.7	4.0			4.0	3.8	3.8
	塩酸イリノテカン残存率%		100			100.2	100.4	99.5
	チミペロン残存率%		100			101.9	102.5	102.6
セレネース注	外観	無色澄明	無色澄明	—	—	—	—	—
	pH	3.9	4.1			4.1	4.1	4.1
	塩酸イリノテカン残存率%		100			100.7	102.2	99.3
	ハロペリドール残存率%		100			98.1	99.2	93.7
インデラル注射用	外観	無色澄明	無色澄明	—	—	—	—	—
	pH	3.1	4.1			4.1	4.1	4.0
	塩酸イリノテカン残存率%		100			97.9	97.8	97.2
	塩酸プロプラノロール残存率%		100			98.0	100.1	98.7
アミサリン注	外観	無色澄明	無色澄明	—	—	—	—	—
	pH	5.1	4.6			4.5	4.5	4.5
	塩酸イリノテカン残存率%		100			100.6	99.6	100.3
	塩酸プロカイナムド残存率%		100			100.7	99.6	100.5
ラシックス注	外観	無色澄明	無色澄明	—	—	—	—	—
	pH	9.3	4.9			4.9	4.9	4.8
	塩酸イリノテカン残存率%		100			100.6	99.0	91.9
	プロセミド残存率%		100			104.2	104.3	96.3
アベリー注	外観	無色澄明	無色澄明	—	—	—	—	—
	pH	3.1	4.2			4.2	4.2	4.1
	塩酸イリノテカン残存率%		100			97.7	96.2	96.9
	塩酸チアミン残存率%		100			98.0	97.6	97.4

—：開始時と比較して変化なし  
 含量：配合直後を残存率100%として求めた

3例平均

らも安定であると推定された。ただし、塩酸イリノテカン注の持続投与は、添付文書によると遮光下で行うことになっていることから、本検討も遮光下で行ったが、ケーツーおよびメチコパール注射液では遮光下でも光の影響を受けることが報告<sup>8,9)</sup>されている。これらの製剤との配合には十分な注意が必要である。

塩酸イリノテカン<sub>0.01N</sub>水酸化ナトリウム溶液(pH10.0)に溶解すると大部分が開環体として存在することをAkimotoら<sup>7)</sup>は明らかにしている。Akimotoら<sup>7)</sup>の方法に従って検討した結果、本検討で塩酸イリノテカン含量が10%以上低下した配合では、HPLCのクロマトグラムに開環体と考えられるピークが観察された(図2)。このこと

表2の続き

配合注射剤名	試験項目		配合直後	1時間後	2時間後	3時間後	6時間後	24時間後
	アリナミンF注射用	外観	無色澄明	無色澄明	—	—	—	—
	pH	3.4	4.3			4.3	4.3	4.3
	塩酸イリノテカン残存率 %		100			96.2	96.9	95.6
	フルスルチアミン残存率 %		100			94.0	94.8	95.0
ヌトラゼ「杏林」	外観	無色澄明	無色澄明	—	—	—	—	—
	pH	7.1	6.8			6.9	6.8	6.9
	塩酸イリノテカン残存率 %		100			86.2	78.9	67.8
FAD注「協和」	外観	だいたい黄色澄明	だいたい黄色澄明	—	—	—	—	—
	pH	5.7	5.3			5.3	5.3	5.3
	塩酸イリノテカン残存率 %		100			99.1	97.2	96.9
ナイクリン注射液	外観	無色澄明	無色澄明	—	—	—	—	—
	pH	6.5	5.7			5.7	5.6	5.7
	塩酸イリノテカン残存率 %		100			95.3	94.7	91.8
	ニコチン酸残存率 %		100			99.1	97.7	99.1
パントシン注	外観	無色澄明	無色澄明	—	—	—	—	—
	pH	4.9	4.6			4.6	4.6	4.7
	塩酸イリノテカン残存率 %		100			98.0	97.6	98.0
	パンテチン残存率 %		100			100.9	100.3	101.4
ビーシックス注「扶桑」	外観	無色澄明	無色澄明	—	—	—	—	—
	pH	3.7	4.0			4.1	4.1	4.1
	塩酸イリノテカン残存率 %		100			101.1	99.6	100.0
	塩酸ピリドキシン残存率 %		100			98.7	98.8	102.4
メチコバル注射液	外観	赤色澄明	淡赤色澄明	—	—	—	—	—
	pH	6.2	4.3			4.4	4.4	4.4
	塩酸イリノテカン残存率 %		100			97.1	98.3	97.8
ケーワン注	外観	黄色澄明	淡黄色澄明	—	—	—	—	—
	pH	6.1	4.3			4.5	4.5	4.4
	塩酸イリノテカン残存率 %		100			97.9	97.2	96.7
ケイツー注	外観	黄色澄明	淡黄色澄明	—	—	—	—	—
	pH	6.1	4.2			4.3	4.3	4.3
	塩酸イリノテカン残存率 %		100			99.7	100.7	101.2
ロイコン注射液	外観	無色澄明	無色澄明	—	—	—	—	—
	pH	6.2	6.1			6.1	6.1	6.1
	塩酸イリノテカン残存率 %		100			93.2	87.4	80.7
	アデニン残存率 %		100			98.6	97.2	95.5
イノシー	外観	無色澄明	無色澄明	—	—	—	—	—
	pH	8.8	8.2			7.8	7.8	7.7
	塩酸イリノテカン残存率 %		100			29.8	28.8	29.2
	イノシン残存率 %		100			101.1	100.0	98.9

—：開始時と比較して変化なし

含量：配合直後を残存率 100%として求めた

3 例平均

より、塩酸イリノテカン注の配合変化にラクトン環の開環反応が関係していることが推察された。そこで、塩酸イリノテカン含量が著しく低下し、配合後の pH が 8.0 以上であった ATP 注「第一」、メイロンおよびイノシーで、24 時間後の各配合液を 0.066M 酢酸緩衝液添加により pH 4.0 に調整し、直後、1、2 および 3 時間後の塩酸イリノテカンの閉環体濃度を HPLC にて測定した。配合した塩酸イリノテカンの初濃度を 100% とし、pH 4.0 に調整後に測定した塩酸イリノテカンの閉環体の割合(回収率)を図 3 に示す。

アルカリ性領域にあった配合液を pH 4.0 に調整すると、低下していた塩酸イリノテカンの閉環体が経時的に増加し、3 時間後には ATP 注「第一」が 101.5%、メイロンが 101.7% およびイノシーが 96.3% とほぼ配合時の濃度まで回復した。また、開環体の増加に伴い開環体由来すると推察されるピークの高さが減少することも HPLC クロマトグラム上にて確認した。本検討により塩酸イリノテカンの含量低下の主要因がラクトン環の開環反応によるものであることが確認された。

今回の塩酸イリノテカン注の配合変化試験にお

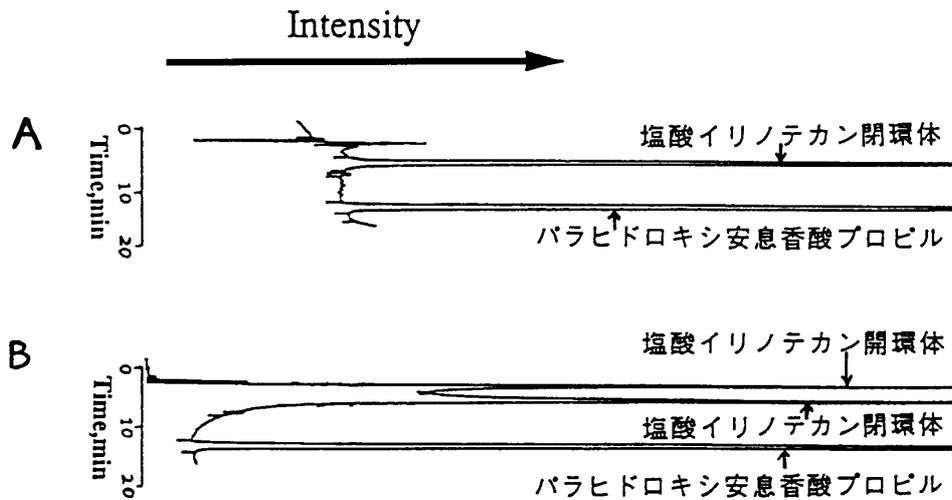


図2. 塩酸イリノテカンのHPLCクロマトグラム  
生理食塩液およびメイロンとの配合直後の塩酸イリノテカンのクロマトグラム (A)  
生理食塩液およびメイロンとの配合3時間後の塩酸イリノテカンのクロマトグラム (B)

いて、配合直後のpHが8.0以上となったATP注「第一」、メイロンおよびイノシーとの配合では、配合3時間までに著しい含量の低下があり、さらに、ATP注「第一」およびイノシーとの配合ではpHの低下も観察された。そこでこれら3製剤について、配合液のpHおよび塩酸イリノテカンの配合液中残存率の経時的配合変化を詳細に観察した。その結果を図4に示す。

図4-A)に示すようにATP注「第一」とイノシーを配合後のpHは、30分後にはすでに配合直後の8.6から7.9、8.3から8.0と低下し始め、1時間後には7.6および7.9までそれぞれ低下した。1時間以降の変動は小さかった。一定時間経過後の安定したpH値は、メイロン、イノシーおよびATP注「第一」の順に高かった。また、図4-B)のように配合後30分にはすでに塩酸イリノテカンの残存率は、メイロン50.2%、イノシー48.7%注よびATP注「第一」42.7%と急激な低下が見られ、メイロンで6時間後に19.7%、イノシーで3時間後に26.6%およびATP注「第一」では1.5時間後に33.7%までそれぞれ低下した。その後ほぼ定常状態を維持することが認められた。これは、

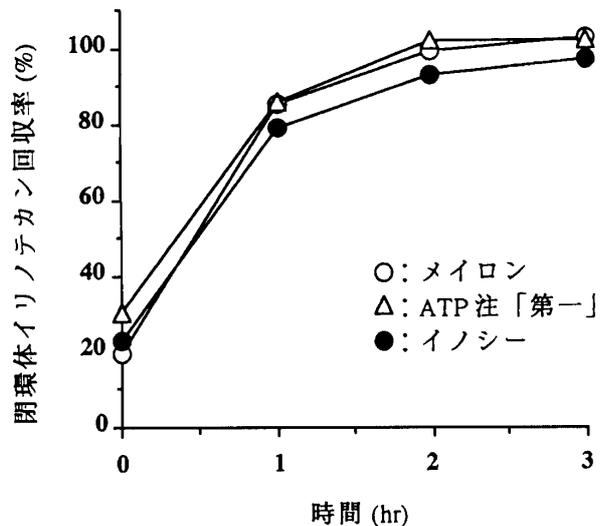


図3. pH 4.0における塩酸イリノテカンの閉環体の回収率の経時変化

ラクトン環の開閉反応が配合後のpHに応じて平衡に達したためと推定される。これらの結果は配合液のpH変動が塩酸イリノテカンの残存率に大きく影響することを示唆した。また、配合直後のpHによらず、配合溶液の平衡到達時間の長い配合ほど含量の低下が平衡状態に達するまで長時間

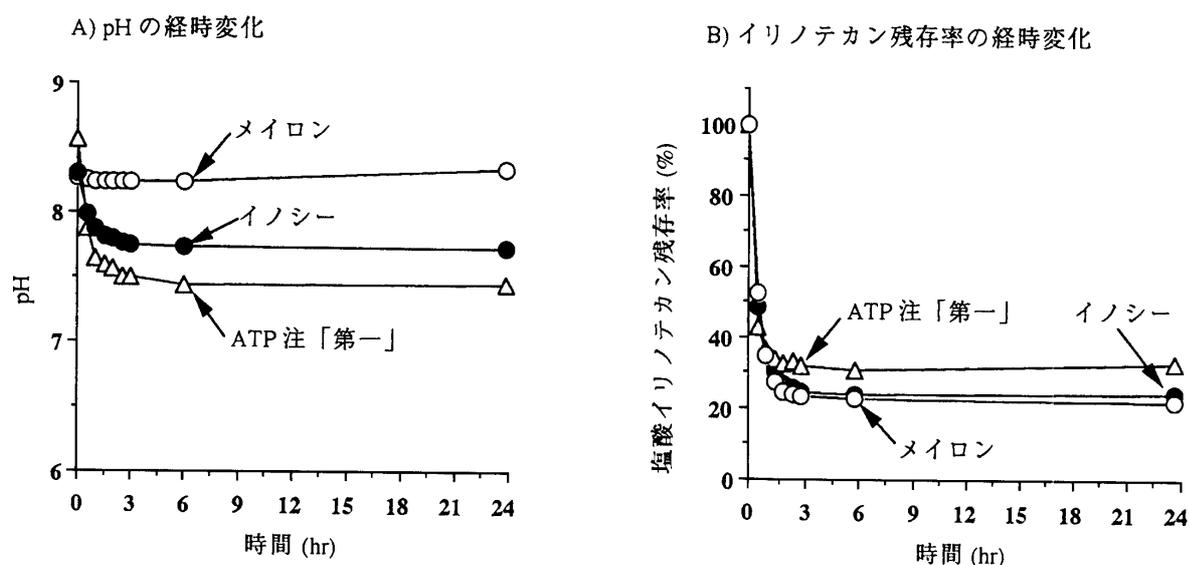


図4. 塩酸イリノテカン注とメイロン, ATP注「第一」, イノシーを配合後のpHおよび塩酸イリノテカン残存率の経時変化

続くことが推察された。

### 考 察

試験温度を25℃の一定とした本検討では、塩酸イリノテカン注の配合変化の要因は、混合順序、遊離塩基の割合の増加による溶解性の低下、あるいは溶液中の安定性より、光分解<sup>10)</sup>とラクトン環の開環反応<sup>3,11)</sup>による効力の低下が考えられる。

今回、メイロンとの配合において、生理食塩液中に添加する塩酸イリノテカン注とメイロンの順序を変えてイリノテカン含量の低下を比較したが変化は認められなかった。配合液全量に占める塩酸イリノテカン注の配合用量が多くなれば、配合順序の影響を強く受けることが推測されるが、塩酸イリノテカン注の臨床用量ではその影響が小さいと考えられる。

塩酸イリノテカンには、水に難溶なカンプトテシンに親水性置換基ピペリジノピペラジン基を導入し、さらに塩酸塩とすることで水溶性を向上させた製剤である。高いpH溶液中では、溶解性が低い遊離塩基の割合の増加によると考えられる白濁がpH変動試験時<sup>6)</sup>に観察された。しかし、本検討下では白濁を観察した配合が認められず、臨床

使用条件下では、遊離塩基の割合の増加による溶解性の低下は起こりにくいと推察される。塩酸イリノテカンは光照射により分解され、特に溶液状態ではその反応<sup>10)</sup>は速い。しかし、光暴露状態下でのみ認められる反応<sup>4)</sup>であることから、本検討は遮光下で行った。

Akimotoら<sup>3)</sup>は、ラクトン環の開環反応は27～42℃の温度条件下ではほとんど影響されず、pHの影響が主であり、また開閉反応のpHプロファイルはpH6.0付近で変曲点を示すことを報告している。そこで、塩酸イリノテカン注と市販注射剤との配合後の塩酸イリノテカン残存率と配合液のpHについて、前報の結果<sup>6)</sup>と本検討結果をまとめ図5に示す。

図5-A)は配合直後のpHと3, 6および24時間後における塩酸イリノテカンの残存率の関係を、図5-B)は、配合後3, 6および24時間後における配合液のpHとその時間の塩酸イリノテカンの残存率との関係を示す。図5-A), 図5-B)から、配合直後のpHより配合時の各時間における配合液のpHに残存率がより依存していることが示唆された。また、配合液のpHが6.0より低い場合には、配合直後から24時間後まで塩酸イリ

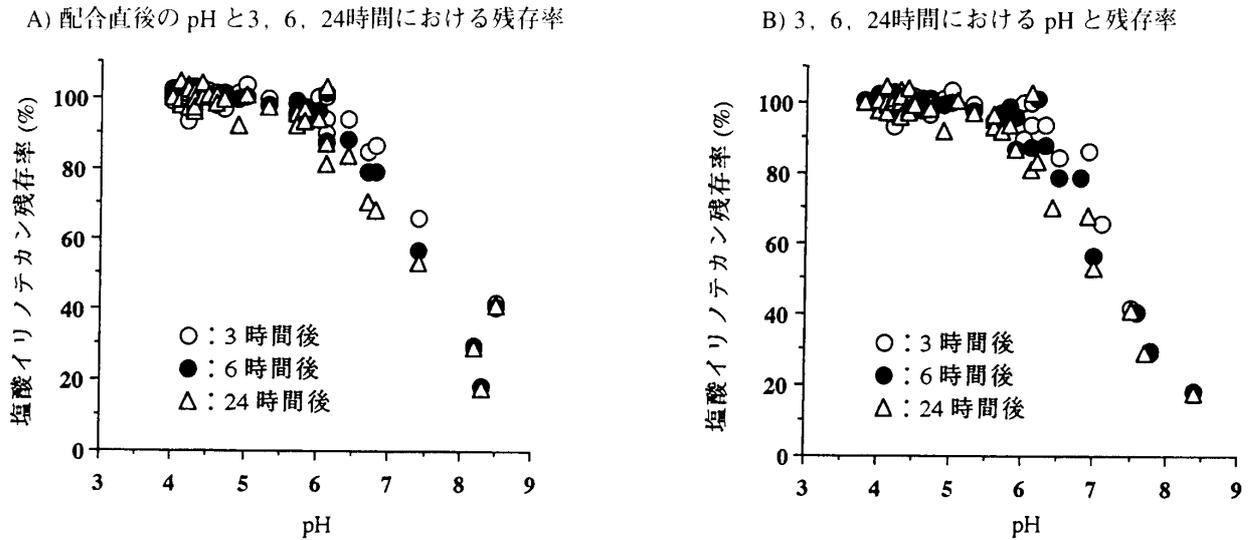


図5. 塩酸イリノテカン注と市販注射剤(44品目)を配合後の塩酸イリノテカン残存率

ノテカンの残存率はほぼ100%で、含量低下は認められず、配合は可能と考えられる。しかし、配合液のpHが6.0以上では、pHの上昇にともない含量の経時的低下がみられ、配合には注意を要する。塩酸イリノテカン注と他注射剤との配合は、図5に示すように配合後の溶液のpHが6.0以上になると予測される配合や配合注射剤自身のpHが高い製剤に注意を要することが重視される。また、ラクトン環の開閉反応の変曲点pHと配合の指標pHと考えられる6.0が一致していることは図3の結果を支持した。

しかし、実際の配合時の各時点における溶液のpHを測定するのは容易ではない。最も入手しやすい情報源の一つとしては添付文書に記載されている配合注射剤のpHがある。そこで、配合注射剤のpHと本検討の結果より塩酸イリノテカンの配合変化を予測した。図6は添付文書に記載されているpH(規格pHの中心値を使用)と配合後3, 6, 24時間後の各時間における塩酸イリノテカンの残存率の関係を示す。

図6より、添付文書記載のpHが6.0より小さい注射剤との配合では含量低下が見られず配合可能であることが予測され、記載pHが6.0以上の注射剤との配合は注意が必要なが示唆された。一方、添付文書記載のpHが9.1のラシックス

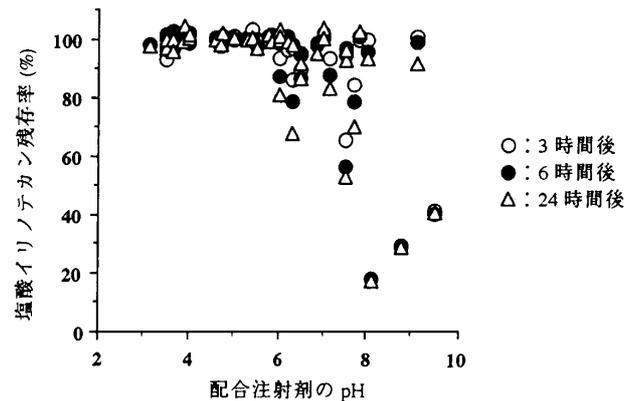


図6. 配合注射剤のpHと3, 6, 24時間における塩酸イリノテカンの残存率の関係

注は、配合注射剤自身のpHが非常に高いにもかかわらず、まったく含量の低下が観察されなかった(表2)。ラシックス注は溶解度を高めるため水酸化ナトリウムが添加されており、それ自身のpHは高い。しかし、塩酸イリノテカン注との配合では、pHが塩酸イリノテカン注の安定pH域である4.9に低下するため残存率の低下がみられなかったものと推察される。また、副腎皮質ホルモン類の注射剤のようにナトリウム塩とし、緩衝剤を添加することで水溶液中の溶解性ならびに安定性を高め、かつ構造上比較的高い緩衝能をもつ製剤では、塩酸イリノテカン注のpHよりむしろ

配合注射剤に近似した pH に保持されるため、塩酸イリノテカン注の含量低下をきたすことがある<sup>6)</sup>。通常、注射剤の緩衝性は、0.1N 塩酸あるいは 0.1N 水酸化ナトリウム液を添加することにより得られる pH 変動試験の移動指数から予測されている<sup>12)</sup>。このように、配合注射剤の規格 pH は、塩酸イリノテカン注と他注射剤との配合時の塩酸イリノテカンの含量低下をある程度予測させ、添加剤などによる緩衝性を考慮することで塩酸イリノテカン注の配合変化の指標になると考えられる。

本検討にあたり、成分原薬および資料の提供等ご協力いただいた各製薬会社に深謝致します。

#### 引用文献

- 1) R. P. Hertzberg, M. J. Caranfa, K. G. Holden, D. R. Jakas, G. Gallagher, M. R. Mattern, S. M. Mong, J. O. Bartus, R. K. Johnson and W. D. Kingsbury, *J. Med. Chem.*, **32**, 715-720 (1989).
- 2) T. Kunimoto, K. Nitta, T. Tanaka, N. Uehara, H. Baba, M. Takeuchi, T. Yokokura, S. Sawada, T. Miyasaka and M. Mutai, *Cancer Res.*, **47**, 5944-5947 (1987).
- 3) K. Akimoto, A. Kawai and K. Ohya, *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 2135-2138 (1994).
- 4) トポテシン注のインタビューフォーム
- 5) 古江尚, 田口鐵夫, 仁井谷久暢, 塚越茂, “癌化学療法ハンドブック第3版”, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 1996.
- 6) 田上直美, 上田一美, 森山祐輔, 有森和彦, 中野眞汎, 菊池正彦, 佐野瑞生, 片岡捷夫, *病院薬学*, **22**, 457-465 (1996).
- 7) K. Akimoto, A. Goto and K. Ohya, *J. Chromatogr.*, **588**, 165-170 (1991).
- 8) 各製薬会社発行添付文書およびインタビューフォーム
- 9) 福嶋轄行, 森 潔, “注射剤の配合変化”, 富士書院, 札幌, 1986.
- 10) K. Akimoto, A. Kawai and K. Ohya, *Drug Stability*, **1**, 141-146 (1996).
- 11) J. Fassberg and V. J. Stella, *J. Pharm. Sci.*, **81**, 676-684 (1992).
- 12) 青木大, 田中慶雄, 沢の井政美, 森裕子, 高橋宏, 岩崎依久子, *薬剤学*, **19**, 280-282 (1963).