

レボホリナート点滴静注用「HK」

配合変化に関する資料

製造販売元：光製薬株式会社

2007年7月作成

レボホリナート点滴静注用 25mg「HK」の溶解後の安定性及びフルオロウラシルとの配合変化について

光製薬株式会社

はじめに

レボホリナート点滴静注用 25mg「HK」は、5%ブドウ糖液や生理食塩液などの輸液に溶解し、点滴静脈内投与される。そこで、これらの輸液に本品を溶解し保存した場合のレボホリナートの安定性を検討した。また、レボホリナート・フルオロウラシル併用療法における両薬剤の混合液について、配合変化を経時的に観察した。

1. 輸液に溶解後の安定性

5%ブドウ糖液、生理食塩液などの7種の輸液に溶解し、25℃、遮光・非遮光、における6時間後、24時間後の試験液の性状、pH、類縁物質、残存率について観察した(表1)。

本品6個をとり開封し、それぞれに溶解液5mLを加えて溶かしメスフラスコに移す。各個は同一溶解液で5回繰返し洗い、これらの洗液をメスフラスコに加え、同一溶解液を用いて正確に200mLとし、レボホリナートとして約0.75mg/mLの濃度になるように調製した液を試験液とする。

表1. 溶解後の保存条件と試験項目

溶解液	保存条件	試験項目
5%ブドウ糖液 (扶桑薬品工業)	25℃、遮光、溶解6, 24時間後	外観、pH、 類縁物質、残存率
	25℃、非遮光、溶解6, 24時間後	
生理食塩液 (大塚製薬)	25℃、遮光、溶解6, 24時間後	
	25℃、非遮光、溶解6, 24時間後	
KN 補液 3B (大塚製薬)	25℃、非遮光、溶解6, 24時間後	
ソリターT3号 (味の素)	25℃、非遮光、溶解6, 24時間後	
ラクテック注 (大塚製薬)	25℃、非遮光、溶解6, 24時間後	
ヴィーンD注 (興和創薬)	25℃、非遮光、溶解6, 24時間後	
フィジオゾール3号 (大塚製薬)	25℃、非遮光、溶解6, 24時間後	

[試験結果]

各試験液の性状及びpHの経時変化は、いずれの保存条件において観察されなかった。また、開始時(溶解直後)を100とした時のレボホリナートの残存率は、フィジオゾール3号に溶解した場合、6時間後は変化がみられなかったが、24時間後に96.1%に低下し、類縁物質にもわずかな変化がみられた。他の輸液に溶解時の残存率は、6時間後99.6~100.3%、24時間後98.7~99.9%であり、明らかな低下は認められなかった(表2)。

表2. 輸液に溶解時の経時変化

溶解液	保存	試験項目	開始時	6時間後	24時間後
5%ブドウ糖液	遮光	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	6.70	6.72	6.69
		類縁物質	規格限度内	変化なし	変化なし
		残存率	100	100.3	99.9
	非遮光	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	6.70	6.66	6.67
		類縁物質	規格限度内	変化なし	変化なし
		残存率	100	100.0	99.6

生理食塩液	遮光	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	6.67	6.69	6.62
		類縁物質	規格限度内	変化なし	変化なし
		残存率	100	100.1	99.6
	非遮光	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	6.67	6.65	6.60
		類縁物質	規格限度内	変化なし	変化なし
		残存率	100	99.8	99.8
KN補液3B	非遮光	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	5.68	5.66	5.66
		類縁物質	規格限度内	変化なし	変化なし
		残存率	100	99.6	99.3
ソリターT3号	非遮光	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	5.38	5.36	5.35
		類縁物質	規格限度内	変化なし	変化なし
		残存率	100	99.8	98.7
ラクテック注	非遮光	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	6.70	6.68	6.68
		類縁物質	規格限度内	変化なし	変化なし
		残存率	100	99.7	99.8
ヴィーンD注	非遮光	外観	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明
		pH	5.42	5.41	5.42
		類縁物質	規格限度内	変化なし	変化なし
		残存率	100	99.9	98.8
フィジオゾール・3号	非遮光	外観	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明
		pH	4.81	4.81	4.80
		類縁物質	規格限度内	変化なし	わずかに変化
		残存率	100	99.0	96.1

2. フルオロウラシルとの配合変化

5FU注250協和（1管：フルオロウラシル250mg/5mL）16管の内溶液をビーカーに移し、よく攪拌する。これに5%ブドウ糖液や生理食塩液にレボホリナートとして約0.75mg/mLになるように調製した試験液21.4mLを加え、重量比レボホリナート：フルオロウラシル=1:250（用法・用量と同じ配合比率）とした混合液を用い、25℃、非遮光における6時間後、24時間後の溶液の性状、pH及び残存率（レボホリナート、フルオロウラシル）の変化を観察した（表3）。

表3. レボホリナートとフルオロウラシル混液の保存条件と試験項目

溶解液	保存条件	試験項目
5%ブドウ糖液（扶桑薬品工業）	25℃、非遮光、溶解6,24時間後	性状、pH、残存率
生理食塩液（大塚製薬）	25℃、非遮光、溶解6,24時間後	

[試験結果]

5%ブドウ糖液や生理食塩液にレボホリナート、フルオロウラシルを溶解して経時的に観察したが、性状、pH及びレボホリナートとフルオロウラシルの残存率に変化は認められなかった（表4）。

表4. レボホリナート・フルオロウラシル混液の配合変化

配合	試験項目	開始時	6時間後	24時間後
レボホリナートの5% ブドウ糖溶解液・フル オロウラシル混液	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	8.35	8.35	8.35
	レボホリナート残存率	100	100.7	100.6
	フルオロウラシル残存率	100	100.6	100.3
レボホリナートの生 理食塩溶解液・フル オロウラシル混液	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	8.36	8.33	8.36
	レボホリナート残存率	100	100.5	100.6
	フルオロウラシル残存率	100	100.4	100.2

3. 考察

7種類の輸液に本品を溶解し、その溶解後の安定性を24時間まで観察した。その結果、フィジオゾール・3号に溶解した場合、6時間後ではいずれの試験項目にも変化がなかったが、24時間後の類縁物質にわずかな変化が認められ、残存率も低下傾向にあった。この変化はフィジオゾール・3号のpH4.6と酸性（規格値pH4.0～5.2）であり、試験液もpH4.8を示していることから、酸性溶液中に長い時間存在するとレボホリナートの加水分解が起こり、安定性試験ではわずかに認めたN10-ホルミルージヒドロ葉酸と思われる分解物が明らかに検出された。したがって、フィジオゾール・3号に溶解して投与しなければならない場合には、溶解後できるだけ早く使用することが勧められる。それ以外の輸液に溶解した場合は、性状やpHの変化は認められず、類縁物質や残存率の明らかな変化は観察されなかった。

また、フルオロウラシルとの混液についての配合変化試験では、5%ブドウ糖液、生理食塩液に本品を溶解したいずれの場合も、性状、pHとも変化がなく、レボホリナート及びフルオロウラシルのいずれの残存率も低下は認められなかった。