

## pH 変動による配合変化

大部分の注射剤は単独で安定性が維持できるように製剤化されています。しかし、医療現場では注射穿刺による患者の苦痛の軽減、投与時間の短縮、作業軽減等を目的として、2種類以上の注射剤を混合して使用することがあります。2種類以上の注射剤を混合した際に生じる、物理的・化学的な性状の変化のことを配合変化といいます。物理的要因としては溶解性、薬剤の吸着等、化学的要因としては pH 変動、濃度、酸-塩基反応、酸化-還元反応、加水分解、光分解、凝析・塩析等があります。これらの要因のうち、今回は pH 変動による配合変化についてまとめました。

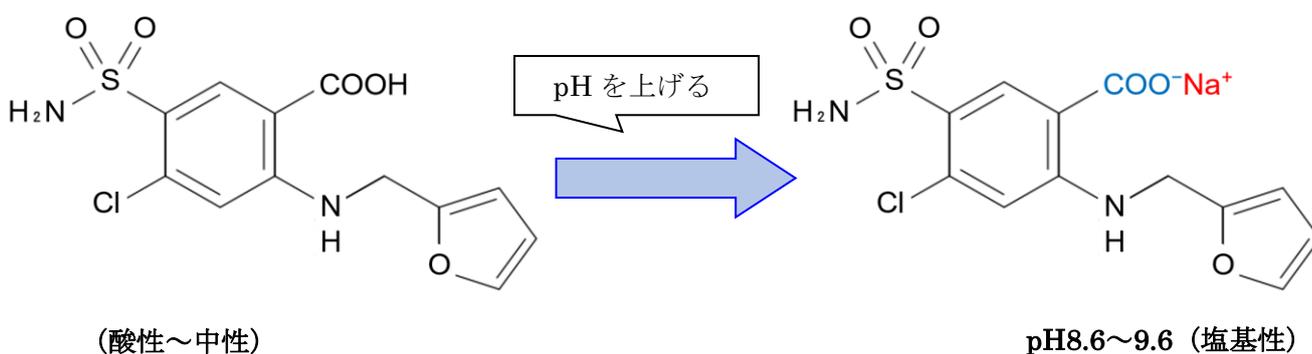
### 注射剤の pH

注射剤の主成分には中性条件下での溶解性が低いものがあり、それらの化合物は溶解度を高めるために分子形からイオン形にする必要があります。代表的な薬剤として、①フロセミド、②ブロムヘキシン塩酸塩があり、これらは pH を調整して化合物をイオン形にし、溶解度を向上させています(図 1)。

#### ① フロセミド

分子形【水に不溶】

イオン形【水に可溶】



#### ② ブロムヘキシン塩酸塩

分子形【水に不溶】

イオン形【水に可溶】

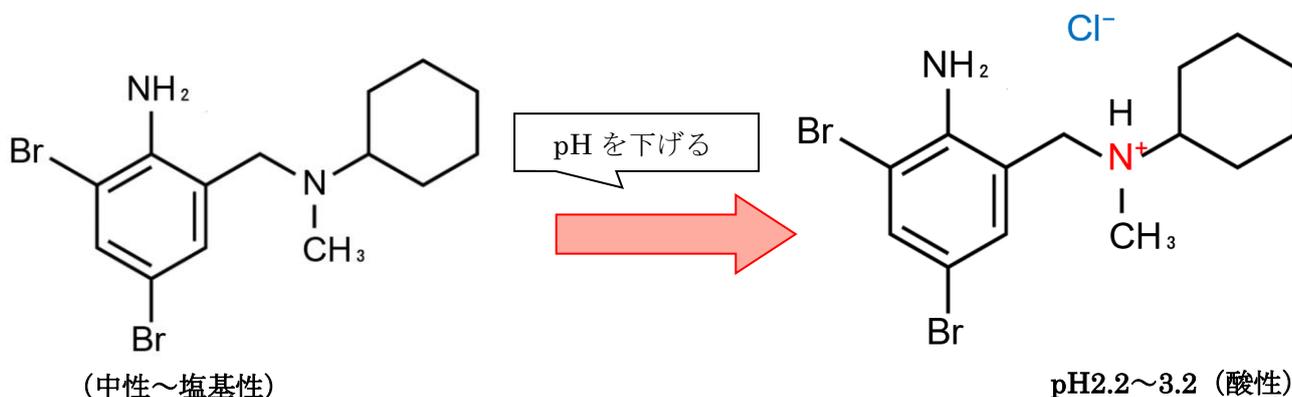


図 1. pH 調整の例

## 溶解度と pH の関係

図 1.で示したように、フロセミドは酸性～中性条件下で分子形、塩基性条件下でイオン形で存在します。溶解度と pH の関係をグラフで表すと、フロセミドは塩基性条件下で溶解度が大きくなる曲線(赤)で示されます(図 2.)。一方、ブロムヘキシシン塩酸塩の溶解度は逆の曲線(青)で表されます。このように、pH によって大きく溶解度が変化する薬剤は、pH 変動による配合変化に注意が必要です。

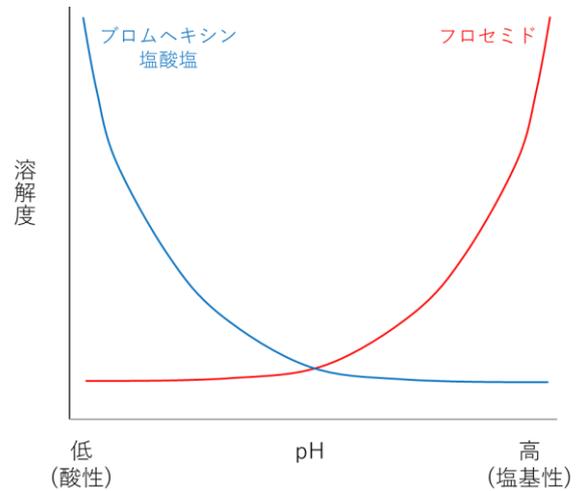


図 2. 溶解度と pH の関係

## 配合変化の予測

図 3.にフロセミドとブロムヘキシシン塩酸塩の pH 変動スケールを示します。pH 変動試験を元に作成されており、pH 変動スケールは注射剤の配合変化を予測する時に使います。pH 変動試験とは、注射剤に 0.1 M 塩酸試液(以下、HCl)または 0.1 M 水酸化ナトリウム試液(以下、NaOH)を加えて pH を変化させ、沈殿等の外観変化を検出する試験です。フロセミドの場合、最初の pH は 9.11 で、HCl を 0.1 mL 添加すると pH 6.32 となり、その pH 以下では白濁→沈殿を生じることを示しています。この結果より、フロセミドは酸性注射液とは混合できないことがわかります。

フロセミドとブロムヘキシシン塩酸塩を混合した場合を予測してみると、両薬剤の混合液のとりうる pH は 2.81 から 9.11 の範囲と考えられ、この領域内ではどちらかまたは両薬剤が白濁する結果となり、同時投与はできないと予測されます。輸液ルート内に残留した注射液によって白濁するリスクも高いので、投与前後に生理食塩液などでフラッシュする必要があります。

pH 変動による配合変化を起こしやすい代表的な注射剤とその pH を表 1 にまとめます。

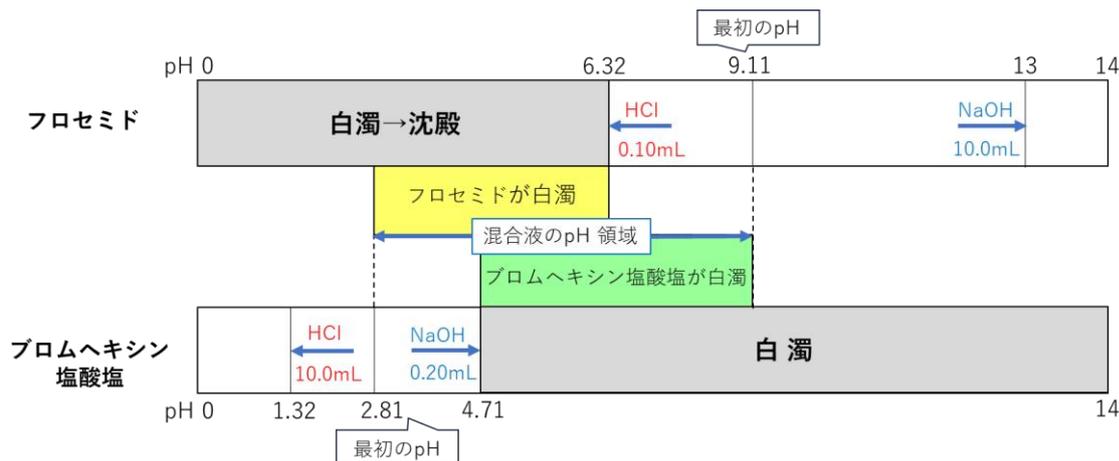


図 3. フロセミドとブロムヘキシシン塩酸塩の pH 変動スケール

前述したように、配合変化の要因はたくさんあり、pH 変動スケールで予測されるものだけではありません。また、小容量の注射剤同士の混合では配合変化を起こしますが、小容量の注射剤を大容量の輸液等に混合すると配合変化を起こさない場合もあります。薬剤科では、pH 変動スケールや配合変化情報等を用いて配合変化を予測しますので、疑問点や不明点があればお問い合わせください。

表 1. pH 変動による配合変化を起こしやすい代表的な注射剤とその pH

	一般名	商品名	pH
酸性 注射 剤	ブロムヘキシン塩酸塩	ビソルボン注	2.2～3.2
	アドレナリン	ボスミン注、アドレナリンシリンジ	2.3～5.0
	ノルアドレナリン	ノルアドレナリン注	2.3～5.0
	バンコマイシン塩酸塩	塩酸バンコマイシン点滴静注用	2.5～4.5(5mg/ml 生理食塩液)
	プロプラノロール塩酸塩	インデラル注	2.8～3.5
	ニカルジピン塩酸塩	ペルジピン注	3.0～4.5
	ミダゾラム	ドルミカム注	2.8～3.8
	ミノサイクリン塩酸塩	ミノマイシン点滴静注用	2.0～3.5(10mg/ml 水溶液)
	メトクロプラミド	プリンペラン注	2.5～4.5
	レボドパ	ドパストン注	2.5～4.5
	ドブタミン塩酸塩	ドブタミン持続静注用	3.0～4.0
	ドパミン塩酸塩	イノバン注	3.0～5.0
	レミフェンタニル塩酸塩	アルチバ静注用	2.5～3.5
	モルヒネ塩酸塩	アンペック注	2.5～5.0
塩基 性 注射 剤	フロセミド	ラシックス注	8.6～9.6
	カンレノ酸カリウム	ソルダクトン注	9.0～10.0(10mg/ml 注射用蒸留水・5%ブドウ糖液・生理食塩液)
	含糖酸化鉄	フェジン静注	9.0～10.0
	アミノフィリン水和物	ネオフィリン注	8.0～10.0
	オメプラゾールナトリウム	オメプラール注用	9.5～11.0(20ml 注射用蒸留水)
	スルバクタム・アンピシリン	ユナシン-S 静注用・ユナスピン静注用	8.0～10.0(0.15g/ml 水溶液)
	セフォゾプラン塩酸塩	ファーストシン静注用	7.5～9.0(50mg/ml 注射用蒸留水)
	炭酸水素ナトリウム	メイロン静注	7.0～8.5
	ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液	ノイロトロピン注	7.0～8.0
	メチルプレドニゾロン	ソル・メドロール注	7.0～8.0
	ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム	ソル・コーテフ注	7.0～8.0
	フェノバルビタール	フェノバル注	7.8～8.8
葉酸	フォリアミン注	8.0～11.0	

赤字: 当院採用薬

参考文献: 各種添付文書・インタビューフォーム、治療薬ハンドブック 2023、薬がみえる Vol. 4、

名徳倫明「輸液製剤の特徴から見た輸液ライン管理のあり方～輸液ライン管理における医薬品に関連した諸問題とその対策～」

静脈経腸栄養 Vol. 29 No. 2 2014

中村 均ら「輸液配合変化のリスク・マネジメント」 外科と代謝・栄養 51 巻 5 号 2017 年 10 月