

配合変化や輸液汚染からみた医療安全

Compatibility of medications with fat emulsion and bacterial contamination of infusions

名徳倫明

Michiaki Myotoku

大阪大谷大学薬学部実践医療薬学講座

Laboratory of Practical Pharmacy and Pharmaceutical Care, Faculty of Pharmacy, Osaka Ohtani University

要旨: 栄養輸液である脂肪乳剤と他剤との混合による粒子径の凝集変化を評価した。各種輸液への混合では、生理食塩液や2価の陽イオンを含む輸液で脂肪粒子径の変化が観察された。一方、側管投与の想定では、短時間での接触であり、粒子径の粗大化は招きにくいことが確認できた。脂肪乳剤と抗生物質製剤との側管からの同時投与を想定した評価では、脂肪乳剤の変化に影響を来す抗生物質製剤も多数見られた。また、フルルピプロフェンアキセチル注においても、配合薬剤によって粒子径の変化が観察された。次に、末梢静脈栄養 (peripheral parenteral nutrition; 以下、PPNと略) 輸液の種類による微生物の増殖の違いや水溶性ビタミンの影響を検討した。各種菌の増殖には、水溶性ビタミンが関与していること、また、*Staphylococcus aureus* NBRC 12732 株ではビタミン B₁ 及びニコチン酸、*Candida albicans* ではピオチンが菌の増殖に特に関与していた。薬剤師は、配合変化や中心静脈栄養 (total parenteral nutrition; 以下、TPNと略) 輸液のみならず PPN 輸液においても感染管理を理解し、医療安全に積極的に関与する必要がある。

索引用語: 配合変化、脂肪乳剤、輸液汚染

はじめに

栄養輸液を適正に調製、投与するには、注射剤の配合変化の有無を確認することが非常に重要である。また、混合薬剤をチェックするだけでなく、側管から投与する薬剤との配合変化の問題も考慮する必要がある。注射剤は、混合により薬剤の力価低下、沈殿、着色、粒子径の増大等の配合変化を起こすことがあり、混合薬剤や投与ルートの確認は薬剤師の重要な役割である。一方、静脈栄養法の問題点として、カテーテル関連血流感染 (catheter related blood stream infection; 以下、CRBSIと略) がある。CRBSIの原因として、輸液汚染や手指との接触等によるカテーテル及びカテーテルハブの汚染が挙げられ¹⁾、無菌操作や管理、また医療従事者への啓発も薬剤師の役割として重要である。そこで本稿では、栄養輸液である脂肪乳剤の配合変化やPPN輸液汚染の原因に焦点をあて、解説する。

脂肪乳剤の配合変化

1. 脂肪乳剤と輸液製剤の配合変化の評価

脂肪乳剤は、水層に脂肪の微粒子が均質に分散している状態で、各種要因、すなわち、温度²⁾、pH、糖、電解質、アミノ酸、デキストランやゼラチン製剤といった血漿増量剤³⁾によ

り不安定化する。電解質は粒子安定性に及ぼす影響が大きい。輸液中に存在する電解質、特に2価の陽イオンは脂肪粒子の安定性に大きく影響し、脂肪粒子の凝集を起こすが、ナトリウムイオンなどの1価の陽イオンも高濃度の存在下で脂肪粒子の粗大化に影響する。そこで、脂肪乳剤と各種輸液製剤との混合による脂肪乳剤の粒子径の変化を計測した。図1にイントラリポス[®]輸液20%と各種輸液製剤との混合による25℃条件下での粒子径別不溶性微粒子数の経時的変化を示した。注射用水、大塚糖液5%、ソルデム[®]3注では、48時間経過後での脂肪粒子径の変化は見られなかったが、その他の輸液では経時的な粒子の粗大化が見られた。また、低分子デキストランL注では混合直後より激しく粒子径の粗大化が見られ、目視においても1時間後に白色乳濁液と無色液の2層への分離が確認された。脂肪乳剤との配合変化では、脂肪乳剤そのものが白濁しているため、他剤との変化を直接観察できない危険性があることを注意する必要がある。

一方、栄養輸液投与ルートの側管から脂肪乳剤を同時に投与する場合がある。静脈経腸栄養ガイドラインにおいても、脂肪乳剤の投与は「中心静脈ラインの側管から投与可能である」とされている⁴⁾。そこで、各種栄養輸液の投与ルート側管からイントラリポス[®]輸液20%を投与することを想定し、脂肪乳剤の安定性を評価した⁵⁾。米国では、2005年から脂肪乳剤の安全な投与を考慮して、米国薬局方 (United States

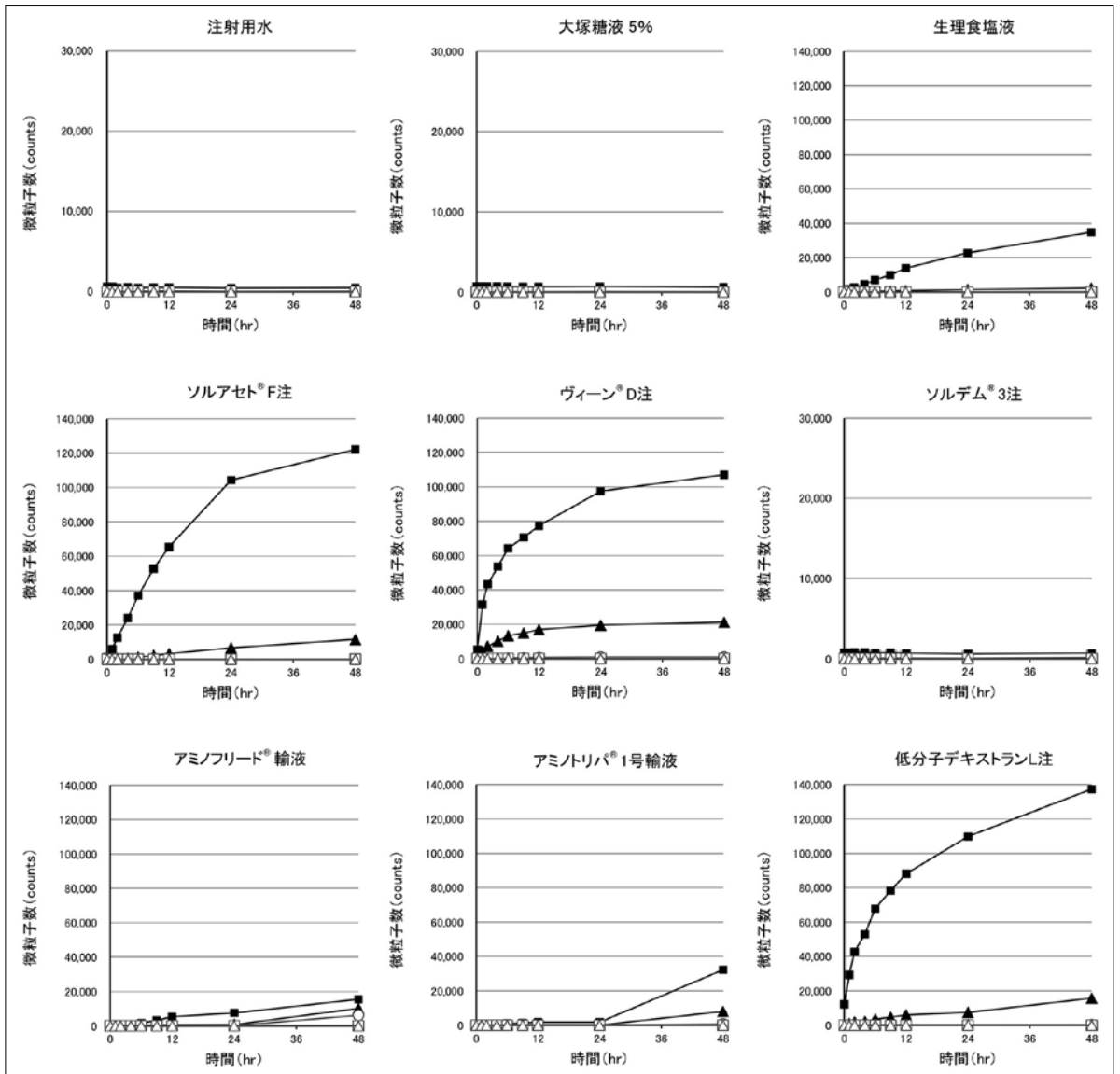


図1 イントラリポス[®] 輸液20%と各種輸液製剤との混合による25°C条件下での粒子径別不溶性微粒子数の経時的変化
 ■: 2-5µm, ▲: 5-10µm, ○: 10-25µm, □: 25-50µm, △: 50µm以上, n = 3

表1 各種栄養輸液の投与ルート側管からイントラリポス[®] 輸液20%を投与した時のMDD及びPFAT5値

輸液	混合比率 (輸液:イントラリポス [®] 輸液 20%)	MDD(nm)		PFAT5値(v/w%)	
		2hr	4hr	2hr	4hr
ビーフリード [®] 輸液	10:1	268.5	265.2	0.0001	0.0006
フィジオ [®] 35輸液	10:1	264.5	-	0.0007	-
エルネオバ [®] 2号輸液	3:1	277.3	275.7	0.0075	0.0353
ネオパレン [®] 2号輸液+エレメンミック [®] 注	3:1	272.9	269.2	0.0006	0.0038
アミノトリバ [®] 2号輸液+オーツカMV注	3:1	268.3	269.0	0.0025	0.0019
アミノトリバ [®] 2号輸液+エレメンミック [®] 注	3:1	267.5	270.2	0.0012	0.0007

* MDD: 平均粒子径, PFAT5値: 直径5 µm以上の粗大粒子の割合

Pharmacopeia: USP)に脂肪乳剤の粒子径分布に関する限度規格、①平均粒子径(MDD)は0.5 μ m未満であること、②直径5 μ m以上の粗大粒子の割合(PFAT5値)は0.05v/w%を超えないことを設けている⁶⁾。表1に各種栄養輸液の投与ルート側管からイントラリボス[®]輸液20%を投与した時のMDD及びPFAT5値を示した。各種栄養輸液においても著明な変化は認められず、MDD、PFAT5値はUSP規格の範囲内であった。井上らも同様の評価を行い、基準値未満であったと報告している⁷⁾。このように脂肪乳剤の側管投与は、栄養輸液との接触時間が短い場合、脂肪粒子の安定性の観点からは、粗大粒子の増加を招きにくいことが確認できた。しかし栄養輸液と他剤とを混合したものは評価されていないので、今後の検討が必要である。また、微生物汚染、カテーテル閉塞⁸⁾などの解決すべき課題も残されている。側管からの脂肪乳剤投与に関しては、ルートの適切な交換時期や脂肪乳剤投与後のカテーテルヤリザーパー等の十分なフラッシング等、細心の注意を払う必要がある。

2. 脂肪乳剤と抗生物質製剤の配合変化の評価

脂肪乳剤の投与速度は0.1g/kg/時以下で投与することが静脈経腸栄養ガイドラインで示されている⁴⁾。この速度では、20%脂肪乳剤250mL投与の場合、50kgの患者では10時間以上かけて投与することとなる。また、末梢静脈ルート確保が困難な患者では、中心静脈ラインの側管から抗生物質製剤を1日数回投与することもあり、点滴ルート上で脂肪乳剤と抗生物質製剤の混合が想定される。そこで、脂肪乳剤と抗生物質製剤を側管から同時に投与することを想定し、脂肪乳剤の粒子径の凝集変化を評価した⁹⁾。主管からの輸液製剤2L/日(83mL/時)に、側管からイントラリボス[®]輸液20%を25mL/

時及び5%ブドウ糖液100mLに溶解した抗生物質を100mL/時で投与することを想定した。主管から投与する輸液製剤は、脂肪乳剤の粒子径に影響を及ぼさない5%ブドウ糖液を用いた。表2に各種抗生物質製剤を用いた粒子径別不溶性微粒子数の経時的変化の有無、図2にイントラリボス[®]輸液20%と各種抗生物質製剤との混合により変化のあった製剤の粒子径別不溶性微粒子数の経時的変化を示した。 β -ラクタム系抗生物質である12種の薬剤とクリンダマイシン(CLDM)、テイコプラニン(TEIC)、トリメトプリム/スルファメトキサゾール(ST)及びミカファンギンナトリウム(MCFG)は、1.3 μ m以上の不溶性微粒子の粒子径の経時的変化は見られなかった。しかし、バンコマイシン塩酸塩(VCM)、レボフロキサシン(LVFX)、メトロニダゾール(MNZ)及びフルコナゾール(FLCZ)は1.3-2 μ m、2-5 μ m、5-10 μ mの粒子径の微粒子が時間経過とともに増加した。また、ゲンタマイシン硫酸塩(GM)、アルベカシン硫酸塩(ABK)、ミノサイクリン塩酸塩(MINO)、シプロフロキサシン(CPFX)及びホスホマイシンナトリウム(FOM)は、調製直後より急激な粒子径の粗大化が観察された。

脂肪粒子の凝集の一因としてpHが挙げられ³⁾、酸性では脂肪粒子の安定性がやや悪くなる。MINO、VCM、LVFX及びCPFXは酸性であり、特に、MINOはpH2.0-3.5の強酸性、VCMではpH2.5-4.5であるため脂肪粒子の安定性に影響した可能性がある。また、前述のデータで2価以上の陽イオンだけではなく、ナトリウムイオンでも濃度が高くなると脂肪乳剤が粗大化することを示している。FOMでは、5%ブドウ糖液100mLに溶解した場合、ナトリウム濃度が289.8mEq/Lと生理食塩液の倍近いナトリウム濃度となる。また、CPFX、MNZ及びFLCZは、希釈液として生理食塩液が用いられている。GM及びABKは、極性が高く塩基物質であるため、複数のアミノ

表2 各種抗生物質製剤を用いた粒子径別不溶性微粒子数の経時的変化の有無

抗生物質	配合変化 有無	抗生物質	配合変化 有無
ピペラシリンナトリウム	○	アルベカシン硫酸塩	-
アンピシリンナトリウム/スルバクタムナトリウム	○	クリンダマイシン	○
セファゾリンナトリウム	○	ミノサイクリン塩酸塩	-
セフォチアム塩酸塩	○	バンコマイシン塩酸塩	-
スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム	○	テイコプラニン	○
セフメタゾールナトリウム	○	レボフロキサシン水和物	-
セフトジジム水和物	○	シプロフロキサシン	-
セフェピム塩酸塩水和物	○	ホスホマイシンナトリウム	-
セフトリアキソンナトリウム水和物	○	トリメトプリム/スルファメトキサゾール	○
フロモキシセフナトリウム	○	メトロニダゾール	-
イミペネム/シラスタチンナトリウム	○	ミカファンギンナトリウム	○
メロペネム水和物	○	フルコナゾール	-
ゲンタマイシン硫酸塩	-		

○：変化なし、-：変化あり

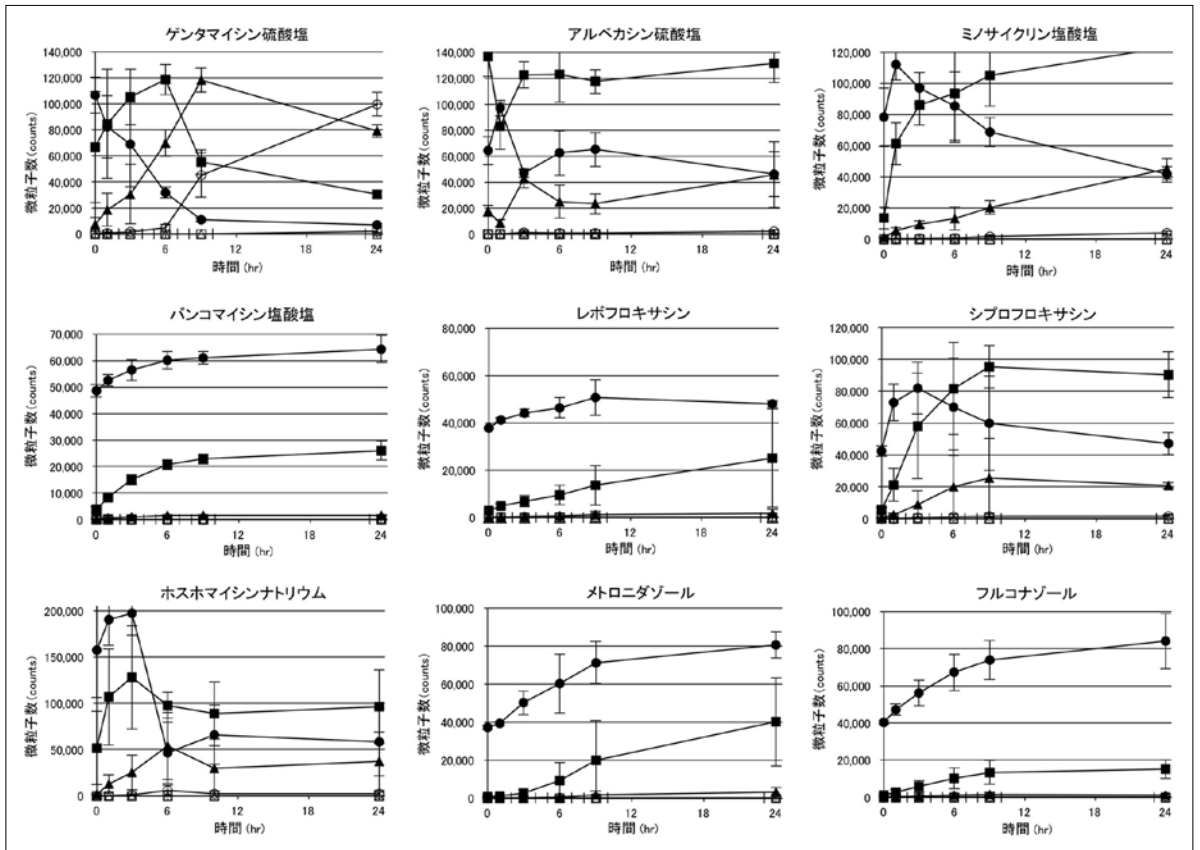


図2 イントラリボス[®] 輸液20%と各種抗生物質製剤との混合により変化のあった製剤の粒子径別不溶性微粒子数の経時的変化

●: 1.3-2µm, ■: 2-5µm, ▲: 5-10µm, ○: 10-25µm, □: 25-50µm, △: 50µm以上, n = 3

基と還元糖の影響により電荷に偏りが生じ、試料中の脂肪乳剤に粗大化が起こったのではないかと考える。

抗生物質製剤、特に粒子径に変化を与える製剤をTPNラインから投与する場合、脂肪乳剤との同時投与を避ける必要があり、別ルートからの投与か、脂肪乳剤の投与を中断し抗生物質製剤の投与前後に生理食塩液等でフラッシュしてから投与する必要がある。また、粒子径に変化を与えない抗生物質を脂肪乳剤と同時に側管から投与する場合では生理食塩液での溶解は避ける必要がある。今回検討した抗生物質製剤のセフトリアキソンナトリウム(CTRX)は、脂肪乳剤の粒子径への影響はなかった。しかし、TPN輸液等のカルシウムを含有する輸液製剤を同時に投与すると結晶析出を起こす。肺や腎臓等に生じたセフトリアキソンカルシウム塩の結晶による死亡例も報告されており¹⁰⁾、TPN輸液との同時投与は避けなければならない。

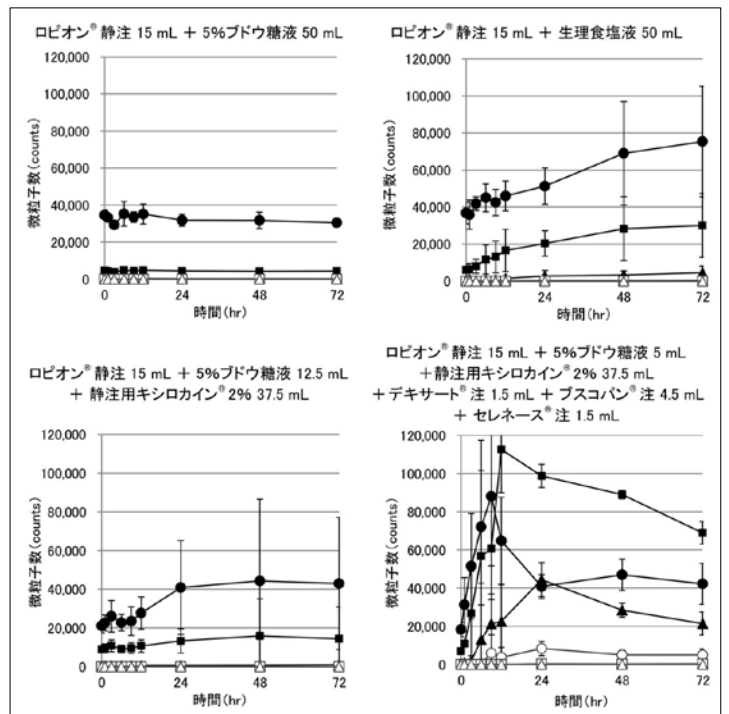


図3 33°C条件下でのフルルピロフェンアセチル注(ロピオン[®] 静注)と各種薬剤との混合による粒子径別不溶性微粒子数の経時的変化

●: 1.3-2µm, ■: 2-5µm, ▲: 5-10µm, ○: 10-25µm, □: 25-50µm, △: 50µm以上, n = 3

3. その他の脂肪乳剤製剤の配合変化の評価

フルルビプロフェンアキセチル注(ロピオン®静注)は経口摂取困難な患者に用いられる注射用非ステロイド性抗炎症薬であり、終末期患者において使用されることが多い。またこの製剤は、脂肪乳剤に溶解した乳濁性注射液であり、栄養輸液として使用する脂肪乳剤同様、他剤との混合により脂肪粒子の凝集が起こることが考えられる。そこで、フルルビプロフェンアキセチル注と緩和医療で用いられる各種輸液及び薬剤とを混合調製した各製剤の粒子径の変化を計測した¹¹⁾。図3に33℃条件下でのフルルビプロフェンアキセチル注と緩和医療で用い同時に混合されると考えられる薬剤との粒子径別不溶性微粒子数の経時変化を示した。フルルビプロフェンアキセ

チル注と5%ブドウ糖液との混合では、25℃、33℃の条件下において72時間経過時においても粒子径の粗大化は見られず安定であった。しかし、生理食塩液との混合では、33℃保存条件下で緩徐な粒子径の粗大化が見られた。また、リドカインなどの薬剤と5%ブドウ糖液との混合では、経時的な粒子径の粗大化が見られた。これらより、フルルビプロフェンアキセチル注の投与では、5%ブドウ糖液のみの希釈とし、他の薬剤との混合は避ける必要がある。

プロポフォール注も同様、リドカインを配合すると乳剤の安定性が急速に失われ、短時間内、通常30分以内に、エマルジョン粒子が巨大化もしくはエマルジョンが破壊されて水相と油相とに分離すると報告されている¹²⁾¹³⁾。

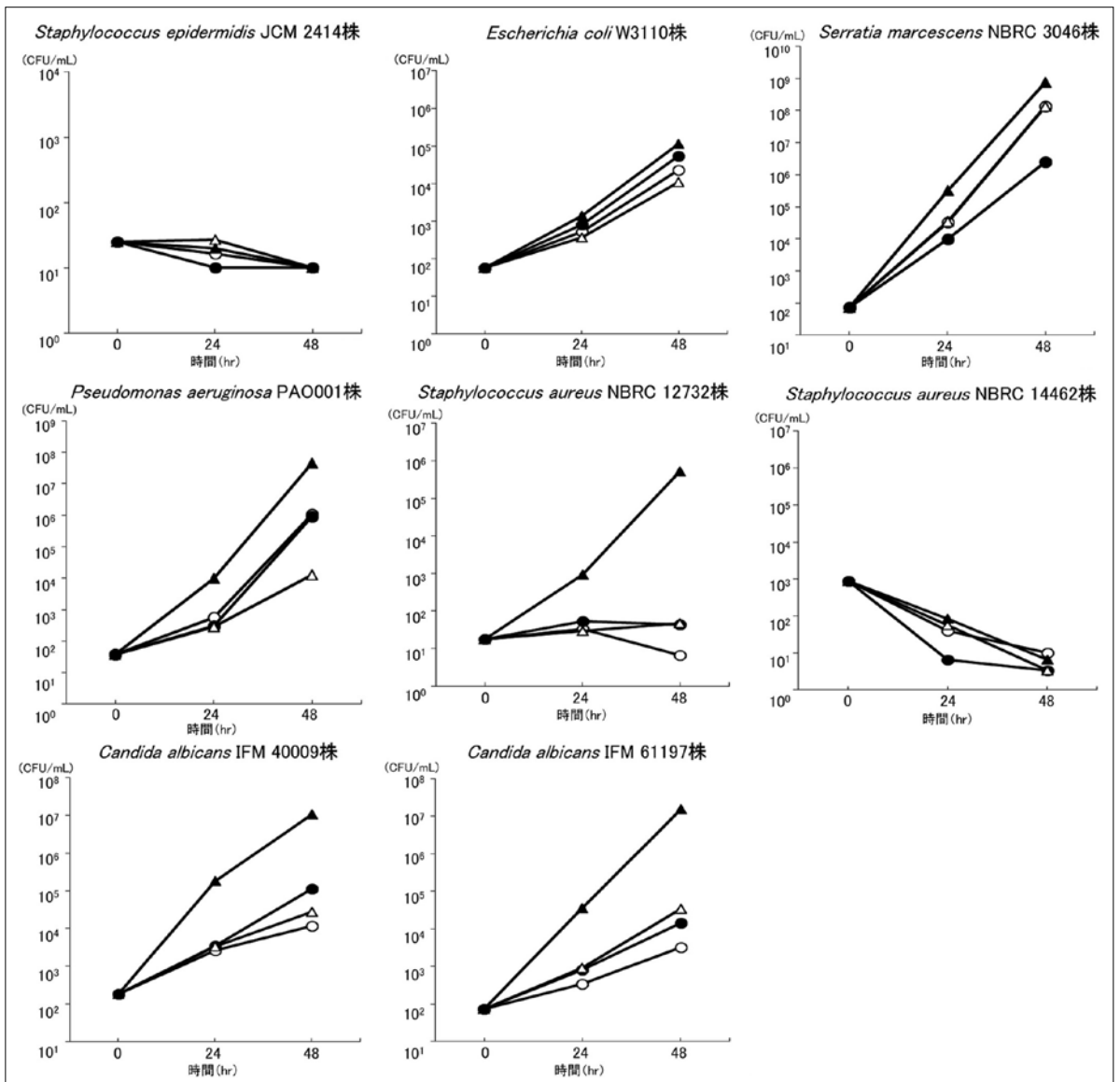


図4 PPN輸液中の各微生物の培養状況

○:アミノフリード®輸液, ●:ビーフリード®輸液, △:パレセーフ®輸液, ▲:パレプラス®輸液

末梢静脈栄養輸液中の水溶性ビタミンが微生物の増殖に及ぼす影響

CRBSIは、末梢静脈カテーテルや中心静脈カテーテル施行患者に発生し、医療関連感染の原因の重要な一つである。近年、PPNを施行する場合にも水溶性ビタミンを補給することが望ましいとの報告がある¹⁴⁾¹⁵⁾。一方、微生物がPPN輸液にマルチビタミンや脂肪乳剤を添加することで増殖することが報告されている¹⁶⁾。そこで、PPN輸液がCRBSIの原因菌に汚染された場合の amino 酸加糖電解質輸液の種類によ

る微生物の増殖の違いや水溶性ビタミンが微生物増殖に及ぼす影響について検討した¹⁷⁾。国内で販売されている4種のアミノ酸加糖電解質輸液に、6菌種8株を添加培養し、生菌数を計測した。図4に輸液中の各微生物の培養状況を示した。*Staphylococcus aureus* (以下、*S. aureus*と略) NBRC 12732株ではマルチビタミン含有製剤のみ増殖し、*Candida albicans* (以下、*C. albicans*と略)では、全ての輸液で増殖したが、マルチビタミン含有製剤で特に増殖した。この結果より*S. aureus*、*C. albicans*ではビタミンB₁以外のビタミンも増殖に関与していることが予測された。そこで、マルチビタミン含有製剤

表3 各種水溶性ビタミンを含む PPN 輸液中の *Staphylococcus aureus* 及び *Candida albicans* の増殖

	アミノフリード® (CFU/mL)			ビーフリード® (CFU/mL)			パレセーフ® (CFU/mL)			
	Ohr	24hr	48hr	Ohr	24hr	48hr	Ohr	24hr	48hr	
<i>S. aureus</i> NBRC 12732株	VB ₁	7.8×10 ⁰	3.3×10 ¹	ND	—	—	—	—	—	—
	VB ₂	7.8×10 ⁰	1.7×10 ¹	1.00×10 ¹	1.8×10 ¹	1.2×10 ²	7.7×10 ¹	5.0×10 ⁰	4.3×10 ¹	4.0×10 ¹
	VB ₆	7.8×10 ⁰	ND	ND	1.8×10 ¹	6.0×10 ¹	6.3×10 ¹	5.0×10 ⁰	1.0×10 ¹	1.0×10 ¹
	VB ₁₂	7.8×10 ⁰	ND	ND	1.8×10 ¹	8.0×10 ¹	2.3×10 ¹	5.0×10 ⁰	1.7×10 ¹	1.7×10 ¹
	VC	7.8×10 ⁰	ND	ND	1.8×10 ¹	9.7×10 ¹	8.3×10 ¹	5.0×10 ⁰	3.3×10 ⁰	2.3×10 ¹
	ニコチン酸	7.8×10 ⁰	1.0×10 ¹	ND	1.8×10 ¹	2.9×10²	9.4×10³	5.0×10 ⁰	1.5×10²	5.0×10³
	パンテノール	7.8×10 ⁰	1.7×10 ¹	ND	1.8×10 ¹	7.0×10 ¹	3.3×10 ¹	5.0×10 ⁰	2.0×10 ¹	1.3×10 ¹
	ピオチン	7.8×10 ⁰	1.0×10 ¹	ND	1.8×10 ¹	4.7×10 ¹	3.0×10 ¹	5.0×10 ⁰	1.0×10 ¹	6.7×10 ⁰
	葉酸	7.8×10 ⁰	ND	ND	1.8×10 ¹	5.0×10 ¹	2.7×10 ¹	5.0×10 ⁰	3.0×10 ¹	1.0×10 ¹
<i>C. albicans</i> IFM 40009株	VB ₁	5.7×10 ⁰	2.1×10 ²	7.7×10 ³	—	—	—	—	—	—
	VB ₂	5.7×10 ⁰	2.4×10 ²	1.1×10 ³	1.8×10 ²	1.0×10 ⁴	5.2×10 ⁵	4.8×10 ⁰	7.0×10 ¹	6.8×10 ²
	VB ₆	5.7×10 ⁰	9.0×10 ¹	1.9×10 ³	1.8×10 ²	1.8×10 ³	2.3×10 ⁵	4.8×10 ⁰	8.0×10 ¹	6.2×10 ²
	VB ₁₂	5.7×10 ⁰	8.0×10 ¹	1.5×10 ³	1.8×10 ²	5.6×10 ³	3.0×10 ⁵	4.8×10 ⁰	8.0×10 ¹	6.9×10 ²
	VC	5.7×10 ⁰	1.3×10 ²	3.1×10 ³	1.8×10 ²	1.5×10 ⁴	1.5×10 ⁶	4.8×10 ⁰	7.0×10 ¹	2.3×10 ³
	ニコチン酸	5.7×10 ⁰	7.3×10 ¹	3.4×10 ³	1.8×10 ²	4.5×10 ³	3.2×10 ⁵	4.8×10 ⁰	1.1×10 ²	3.6×10 ²
	パンテノール	5.7×10 ⁰	1.1×10 ²	3.4×10 ³	1.8×10 ²	5.0×10 ³	2.5×10 ⁵	4.8×10 ⁰	1.7×10 ²	3.6×10 ²
	ピオチン	5.7×10 ⁰	5.2×10²	3.7×10⁵	1.8×10 ²	1.2×10⁵	1.6×10⁷	4.8×10 ⁰	7.3×10²	4.5×10⁶
	葉酸	5.7×10 ⁰	1.7×10 ²	2.8×10 ³	1.8×10 ²	5.5×10 ³	3.0×10 ⁵	4.8×10 ⁰	6.3×10 ¹	5.4×10 ²
<i>C. albicans</i> IFM 61197株	VB ₁	7.5×10 ¹	3.6×10 ²	4.5×10 ³	—	—	—	—	—	—
	VB ₂	7.5×10 ¹	7.1×10 ²	1.2×10 ⁴	2.1×10 ²	1.9×10 ³	1.2×10 ⁶	1.1×10 ²	5.1×10 ²	2.1×10 ⁴
	VB ₆	7.5×10 ¹	2.8×10 ²	3.4×10 ³	2.1×10 ²	1.1×10 ³	3.1×10 ⁵	1.1×10 ²	5.7×10 ²	1.2×10 ⁴
	VB ₁₂	7.5×10 ¹	4.2×10 ²	4.1×10 ³	2.1×10 ²	1.6×10 ³	6.1×10 ⁵	1.1×10 ²	3.9×10 ²	1.5×10 ⁴
	VC	7.5×10 ¹	7.6×10 ²	1.1×10 ⁴	2.1×10 ²	5.9×10 ³	2.3×10 ⁶	1.1×10 ²	9.6×10 ²	1.4×10 ⁵
	ニコチン酸	7.5×10 ¹	5.0×10 ²	4.6×10 ³	2.1×10 ²	1.5×10 ³	4.9×10 ⁵	1.1×10 ²	3.2×10 ²	1.2×10 ⁴
	パンテノール	7.5×10 ¹	4.2×10 ²	3.1×10 ³	2.1×10 ²	8.7×10 ²	2.0×10 ⁵	1.1×10 ²	4.0×10 ²	1.5×10 ⁴
	ピオチン	7.5×10 ¹	2.9×10⁴	1.2×10⁶	2.1×10 ²	2.3×10⁴	1.2×10⁷	1.1×10 ²	1.2×10⁴	7.7×10⁶
	葉酸	7.5×10 ¹	4.3×10 ²	3.9×10 ³	2.1×10 ²	1.0×10 ³	3.3×10 ⁵	1.1×10 ²	3.0×10 ²	1.2×10 ⁴

を除く3種の輸液製剤に9種の水溶性ビタミン製剤(ビタミンB₁含有製剤に関しては8種)を混合したものに2菌種3株を添加培養し、同様の実験を行った。各種水溶性ビタミンを含む輸液中の微生物増殖を表3に示した。S. aureus NBRC 12732株では、ビタミンB₁含有製剤にニコチン酸を加えたもののみ大きく増加した。また、C. albicansは、ビタミンB₁含有の有無に関わらず、ピオチンを加えた製剤で大きく増殖した。今回の結果より、各種菌の増殖には、水溶性ビタミンが関与していること、また、S. aureus NBRC 12732株ではビタミンB₁及びニコチン酸、C. albicansではピオチンが菌の増殖に特に関与していた。

注射剤・抗がん薬無菌調製ガイドライン¹⁸⁾には、TPN輸液、末梢用アミノ酸加維持輸液への薬品混合はクラス100環境の中で、無菌操作で調製しなければならないと示されている。PPN輸液混合調製時に無菌操作を怠り輸液が汚染された場合、微生物の増殖により感染を起こす可能性が高くなる。感染対策として、TPN輸液だけに限らず、水溶性ビタミンは微生物の増殖因子となることを踏まえPPN輸液においても無菌環境下で調製する必要があり、薬剤師は輸液汚染に対して、より一層努める必要がある。

おわりに

脂肪乳剤の配合変化及びPPN輸液の汚染の要因について述べた。現在、多くのTPN施行患者では、脂肪乳剤を側管から投与している。しかし、脂肪乳剤の側管投与を想定したデータは、TPN輸液内に微量元素製剤や総合ビタミン剤以外に混合調製することは考慮されていない。しかし、輸液中に直接薬剤を混合したり、側管から投与することもあり、その場合、脂肪乳剤の安定性に影響することも考えられる。今後、臨床で混合する薬剤や側管投与を行う薬剤と脂肪乳剤との配合変化も検討する必要がある。また、CRBSI対策として、TPN輸液のみならずPPN輸液においても感染管理を理解し活動していかなければならない。そのためには、薬剤師は常に新しい情報を収集し、安全性の確保に貢献し、様々な面で医療の質を高めていくよう、より一層の努力を期待する。

本論文に関する著者の利益相反なし

引用文献

- 1) O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Am J Infect Control 39: S1-S4, 2011.
- 2) 新井克明, 堀内 学, 荻野雅資ほか. 市販静注用脂肪乳剤の安定性. 病院薬学10: 431-436, 1984.
- 3) 注射薬配合変化予測の実例. 仲川義人編. 医薬ジャーナル社, 大阪, 1997, p111-121.
- 4) 静脈経腸栄養ガイドライン-第3版. 日本静脈経腸栄養学会編. 照林社, 東京, 2013, p41-42.
- 5) 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29: 717-724, 2014.
- 6) US Pharmacopoeia 32/NF27. <729> Globule Size Distribution in Lipid Injectable Emulsions. Pharmacopoeial Forum 35, 626, 2010.
- 7) 井上善文, 桂 利幸, 國場幸史ほか. 脂肪乳剤を中心静脈栄養投与ラインに側管投与する方法の安全性-脂肪粒子径からの検討. 静脈経腸栄養29: 863-869, 2014.
- 8) 井上善文. カテーテルの閉塞 / TPN レクチャー-処方・手技・管理のフォトブリーフィング. 南江堂, 東京, 2004, p146-147.
- 9) Omotani S, Aoe M, Myotoku M, et al. Compatibility of Intravenous Fat Emulsion with Antibiotics for Secondary Piggyback Infusion. Ann Nutr Metab 73, 227-233, 2018.
- 10) Information for Healthcare Professionals: Ceftriaxone (marketed as Rocephin and generics), U.S. Food and Drug Administration, April 2, 2009.
- 11) 名徳倫明, 岡 隆志, 北出尚子ほか. 携帯型持続注入ポンプを想定した緩和医療で使用されるフルルビプロフェンアキセチル注と他剤との配合変化に関する評価. 日緩和医療誌7: 94-103, 2014.
- 12) Lilley EM, Isert PR, Carasso ML, et al. The effect of the addition of lignocaine on propofol emulsion stability. Anaesthesia 51: 815-818, 1996.
- 13) Park JW, Park ES, Chi SC, et al. The effect of lidocaine on the globule size distribution of propofol emulsions. Anesth Analg 97: 769-771, 2003.
- 14) Ozasa H, Ishibashi N, Ikeda S, et al. Clinical examination of the water-soluble vitamin levels in blood during peripheral parenteral nutrition. Kurume Med J 53: 79-87, 2006.
- 15) 藤山二郎, 木ノ元景子, 山村 修ほか. 絶食患者におけるビタミン非添加末梢静脈栄養時の血中水溶性ビタミン濃度の変化. 静脈経腸栄養22: 181-187, 2007.
- 16) Kuwahara T, Kaneda S, Shimono K, et al. Effects of lipid emulsion and multi-vitamins on the growth of microorganisms in peripheral parenteral nutrition solutions. Int J Med Sci 10: 1079-1084, 2013.
- 17) Omotani S, Tani K, Myotoku M, et al. Water soluble vitamins enhance the growth of microorganisms in peripheral parenteral nutrition solutions. Int J Med Sci 14: 1213-1219, 2017.
- 18) 注射剤・抗がん薬無菌調製ガイドライン. 日本病院薬剤師会学術第3小委員会 編. 薬事日報社, 東京, 2008, p3-20.