

【原著・臨床】

アミノ酸含有輸液製剤の doripenem の側管からの投与に及ぼす影響

吉岡 陸展¹⁾・竹中 雅彦²⁾・新 康憲¹⁾・折田 環³⁾・春藤 和代⁴⁾・渡 雅克¹⁾

¹⁾ 宝塚市立病院薬剤部*

²⁾ 同 呼吸器科

³⁾ 同 検査室

⁴⁾ 同 看護部

(平成 19 年 8 月 10 日受付・平成 19 年 9 月 28 日受理)

カルバペネム系抗菌薬は、L-システイン又はL-シスチンを含むアミノ酸製剤との配合で著しく力価が低下することが報告されている。一方、アミノ酸含有輸液製剤の側管から抗生剤を投与する方法は、臨床上広く用いられているにもかかわらず、その影響について評価した報告はない。そこで、カルバペネム系抗菌薬である doripenem (DRPM) の効果を減弱する因子として、アミノ酸含有輸液製剤への側管投与に着目し、臨床効果に及ぼす影響を検討した。対象として 2006 年 5 月から 10 月までの 6 カ月間における DRPM 全投与例 (97 例) をレトロスペクティブに調査し、点滴ルートにおける投与方法の違いによって、アミノ酸含有輸液製剤の側管から投与した接触群 (以下、アミノ酸群) およびアミノ酸含有輸液製剤とは別ルートで投与した非接触群 (以下、非アミノ酸群) とに分類した。アミノ酸群および非アミノ酸群は 47 および 50 症例であった。有効性 (解熱) に影響を及ぼすリスク因子を検討した結果、アミノ酸含有輸液製剤への側管投与の有無に対するオッズ比は 0.249 (95% 信頼区間: 0.088~0.708) であり、アミノ酸群は明らかになりリスク因子であることが判明した。

さらに、DRPM 投与前後における体温および WBC 数の低下率は、アミノ酸群では非アミノ酸群に比べいずれも有意に低く ($p < 0.05$)、DRPM はアミノ酸含有輸液製剤への側管投与によって効果が減弱することが示唆された。したがって、カルバペネム系抗菌薬をアミノ酸含有輸液製剤の側管から投与する場合は、アミノ酸含有輸液製剤の一時的中断又は別ルートからの投与を推奨する。

Key words: doripenem, carbapenem, amino acid infusion, Y-site injection

Doripenem (DRPM) は、近年開発された点滴静注用カルバペネム系抗菌薬であり、4 位にメチル基および 3 位にスルファモイルアミノメチル置換ピロリジニルチオ基を有することで、それぞれヒト腎デヒドロペプチダーゼ-I に対する安定性および抗緑膿菌作用を含む優れた抗菌活性を示し、酵素阻害剤を併用する必要がなく単剤で使用可能で、各種感染症の原因菌に対して高い菌消失率を示すことが知られている^{1,2)}。すなわち、グラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有し、緑膿菌に対しても強い抗菌力を示すことから、敗血症等を含む重症感染症にも有用性の高い薬剤として使用されている。

敗血症のような高度侵襲下における輸液管理は、小腸での吸収能低下が報告³⁾されていることや十分なエネルギー補充が必要なことから、一般に中心静脈栄養 (total parenteral nutrition: TPN) で開始することが多い。また、感染症では異化亢進により栄養状態が悪化しており、末梢静脈栄養 (peripheral parenteral nutrition: PPN) においてもアミノ酸製

剤の投与は蛋白質同化の目的として必要不可欠である。一方、カルバペネム系抗菌薬は、L-システイン又はL-シスチンを含むアミノ酸製剤との配合で 1 時間後の残存力価が 3.2% まで低下する例等、著しく力価が低下することが報告されており⁴⁻⁹⁾、アミノ酸製剤を含む TPN 又は PPN 溶液との配合を避ける旨が添付文書に記載されている。しかしながら、これら TPN 又は PPN 溶液の側管から抗生剤を投与する方法は、臨床上広く用いられており、カルバペネム系抗菌薬の臨床効果への影響が懸念される。今回、われわれは ICT として院内巡回した際、カルバペネム系抗菌薬の効果減弱の共通因子として、アミノ酸製剤を含む TPN 又は PPN 溶液への側管投与に着目し、当院で使用頻度の高かった DRPM について臨床効果に及ぼす影響を検討した。

I. 対象と方法

1. 対象患者

2006 年 5 月から 10 月までの 6 カ月間に宝塚市立病院において感染症治療目的で DRPM を投与された全症例、

*兵庫県宝塚市小浜 5-4-1

Table 1. Background of infections

	Amino acid group	Non amino acid group	
Number of subjects	47	50	
Diagnosis	n (%)	n (%)	<i>p</i> value
Cholecystitis	8 (17.0)	18 (36.0)	0.0602
Peritonitis	12 (25.5)	14 (28.0)	0.9641
Sepsis	8 (17.0)	4 (8.0)	0.2983
Pneumonia	10 (21.3)	3 (6.0)	0.0562
Urinary tract infection	9 (19.1)	3 (6.0)	0.0975
Others*	—	8 (16.0)	—

 χ^2 -test

*“Others” included appendicitis, diverticulosis, jaw abscess, pancreatitis and operative wound infection.

年齢 69.1 ± 13.6 歳の 97 例を対象とした (Table 1)。解析に使用した生化学データおよび体温は、診療録ならびに診療コンピュータに登録した測定値をレトロスペクティブに収集した。

2. DRPM の投与方法

DRPM は添付文書に基づき、1 回 0.25 g (力価) を 1 日 2 回又は 3 回、30~60 分かけて点滴静注された。なお、年齢・症状に応じて適宜増減され、投与量の上限は、1 回量として 0.5 g (力価)、1 日量として 1.5 g (力価) までであった。

3. 投与方法による対象患者の分類

対象患者を点滴ルートにおける投与方法の違いによって 2 群に分類した。DRPM をアミノ酸含有輸液の側管から投与した接触群 (以下、アミノ酸群)、およびアミノ酸含有輸液が投与されていても DRPM をアミノ酸含有輸液の側管ではなくその他の輸液の側管又は単独ルートより投与した非接触群 (以下、非アミノ酸群) の 2 群に分類した。

4. 臨床効果

両群における臨床効果の比較は、日本化学療法学会が 1997 年に提唱した肺炎の有効性判定基準¹⁰⁾に示した項目を参考に DRPM 投与前後の WBC 数、CRP 値および投与 4 日後の解熱 (37°C 以下) を指標とした。

5. 細菌学的効果

全症例について細菌学的検査実施の有無を調査し、細菌学的検査により有意な原因菌が分離され、DRPM 投与後にも細菌検査を実施したのものについて、以下の分類で判定した。消失 (起炎菌が消失)、減少 (起炎菌が減少)、又は複数菌感染における一部の起炎菌が消失、不変 (起炎菌が減少しなかったもの)、菌交代の 4 段階で担当医が判定した。

6. 統計解析手法

両群の背景因子については、有意水準 5% で比較した。年齢、1 日投与回数、1 日投与量、投与期間、入院から DRPM 投与までの期間、総投与量、血清総蛋白値、血清アルブミン値、WBC 数、CRP 値、体温には Unpaired Student's *t*-test を用い、性別、基礎疾患 (癌の有無)、感

染症 (敗血症の有無)、外科症例数、併用薬 (抗生物質、抗真菌剤、 γ グロブリンの有無) については χ^2 -test を適応した。有効性 (解熱) に及ぼすリスク因子の検討にはロジスティック回帰分析を用い、敗血症およびそれ以外の感染症に対する有効性 (解熱) には χ^2 -test を適応した。また体温、WBC 数、CRP 値の群内および群間比較には Paired Student's *t*-test および Unpaired Student's *t*-test を用いた。本論文における統計解析はすべて、StatView-J5.0 を用いて行った。

II. 結 果

1. 投与方法による対象患者の分類

DRPM を投与された 97 症例を点滴ルートにおける投与方法の違いによって 2 群に分類した結果、アミノ酸群および非アミノ酸群は 47 および 50 症例であった。なお、非アミノ酸群の内訳は、側管投与 46 例および単独投与 4 例であった。

2. 背景因子

アミノ酸群および非アミノ酸群に分類した患者背景因子について検討した結果を Table 2 に示す。両群間における年齢、性別、感染症 (敗血症の有無)、外科症例数、1 日投与回数、1 日投与量、投与期間、入院から DRPM 投与までの期間、総投与量に有意差は認められなかった。なお、両群における敗血症の内訳として、外科症例はそれぞれ 3 例であり、他は内科症例であった。また、栄養状態および免疫能の評価因子として DRPM 投与前の血清総蛋白およびアルブミン値を検討した結果、両群に差は認められなかった。さらに DRPM 投与前の WBC 数、CRP 値および体温、ならびに DRPM 投与期間中の併用薬 (抗生物質、抗真菌剤、 γ グロブリンの有無) にも両群に統計学的有意差は認められなかった。しかしながら、基礎疾患については、癌疾患症例がアミノ酸群で 26 例 (55.3%)、非アミノ酸群で 14 例 (28%) とアミノ酸群で有意に多かった ($p < 0.05$; Table 2)。

3. 有効性 (解熱) に影響を及ぼすリスク因子の検討

まずロジスティック単回帰解析によって、DRPM の有効性 (解熱) に及ぼす各因子の影響を検討した結果、アミノ酸群 (オッズ比 0.267 [95% 信頼区間: 0.115~

Table 2. Patient profiles

Parameter	Amino acid group	Non amino acid group	<i>p</i> value
Subjects	47	50	
Gender (male/female)	29/18	29/21	0.8677
Age (years)	71.2 ± 11.2	67.0 ± 15.3	0.1249
Underlying disease; cancer	26 (55.3)	14 (28.0)	0.0115
Infection; sepsis	8 (17.0)	4 (8.0)	0.2968
Surgery case	7 (14.9)	6 (12.0)	0.9046
Daily dosing	2.47 ± 0.75	2.56 ± 0.54	0.4875
Daily dose (g)	0.69 ± 0.31	0.70 ± 0.14	0.8866
Administration period (day)	5.57 ± 2.90	4.98 ± 2.40	0.2728
period until DRPM prescription from admission (day)	15.27 ± 18.91	13.50 ± 23.81	0.6862
Total dose (g)	3.63 ± 2.03	3.65 ± 2.75	0.9720
Total protein (g/dL)	6.33 ± 0.82	6.20 ± 0.75	0.4144
Albumin (g/dL)	3.19 ± 0.66	3.21 ± 0.61	0.8733
WBC count before dosing (/μL)	10,977 ± 5,119	11,547 ± 6,078	0.6199
Serum CRP level before dosing (mg/dL)	9.53 ± 6.92	10.32 ± 8.35	0.6114
Body temperature before dosing (°C)	37.9 ± 1.0	37.7 ± 0.9	0.2445
Concomitant drugs	13 (27.6)	7 (14.0)	0.1583
Antibiotics*	5 (10.6)	1 (20.0)	0.1791
Antifungal agents**	4 (8.5)	2 (4.0)	0.6171
γ-globulin	4 (8.5)	4 (8.0)	0.7810

Each value represents the mean±S.D. and the number of subjects (%). (Unpaired Student's *t*-test)

Parameter of gender, underlying disease; cancer, infection; sepsis, surgery case and concomitant drugs using χ^2 -test.

*Including the cases in which tetracyclines or aminoglycosides were used.

**Concomitantly administered antifungal agents: fosfluconazole and micafungin.

0.618]), 敗血症 (オッズ比 0.064 [95% 信頼区間: 0.008~0.516]), 投与期間 (オッズ比 0.789 [95% 信頼区間: 0.660~0.944]) がリスク因子として予測された (Table 3)。また, Table 2 の背景因子でアミノ酸群に多かった癌疾患における有効性 (解熱) は, 癌以外の疾患の有効性 (解熱) と統計学的に有意ではなく影響がないことが示された (オッズ比 0.595 [95% 信頼区間: 0.263~1.345]; Table 3)。次に背景因子から DRPM の有効性 (解熱) に影響を及ぼすリスク因子を予測するために, ロジスティック多重回帰解析による検討を行った。その結果, 単回帰解析結果で予測されたアミノ酸群 (オッズ比 0.249 [95% 信頼区間: 0.088~0.708]) および敗血症 (オッズ比 0.043 [95% 信頼区間: 0.004~0.462]) が主要なリスク因子として同定された (Table 4)。

4. 敗血症および敗血症以外の感染症に対する有効性 (解熱)

感染症で敗血症の有無が解熱効果に影響を及ぼすリスク因子であることから (Table 4), 敗血症および敗血症以外の感染症について, それぞれアミノ酸群および非アミノ酸群に分類し, 比較検討した。敗血症における有効性は, アミノ酸群 8 例中 0 例 (0%), 非アミノ酸群 4 例中 1 例 (25.0%) で, 両群に有意差は認められなかった。一方, 敗血症以外の感染症における有効性は, アミノ酸群 39 例中 17 例 (43.6%), 非アミノ酸群 46 例中 33 例 (71.7%) であり, アミノ酸群で有意に低値を示した ($p < 0.01$)。

5. DRPM 投与前後における体温, WBC 数, CRP 値の推移

DRPM 投与前および投与 4 日後の体温について検討した結果, アミノ酸群および非アミノ酸群ともに有意に低下したが ($p < 0.01$ および $p < 0.0001$; Table 5), 両群の体温低下率において, アミノ酸群では非アミノ酸群に比べ有意に小さく解熱効果が劣ることが示唆された ($p < 0.001$; Table 5)。次に, DRPM 投与前後の WBC 数, ならびに CRP 値について検討した結果, アミノ酸群および非アミノ酸群ともに有意に減少しているものの ($p < 0.05$ および $p < 0.0001$, ならびに $p < 0.01$ および $p < 0.0001$; Table 5), 両群の WBC 数減少率において, アミノ酸群は非アミノ酸群に比べ有意に小さく WBC 数の改善効果が劣ることが示唆された ($p < 0.05$; Table 5)。また, 両群の CRP 値低下率において有意差は認められなかったものの, アミノ酸群では非アミノ酸群に比べ CRP 値の低下率が低い傾向がみられた ($p = 0.30$; Table 5)。

6. 細菌学的効果

細菌学的検査実施の有無を調査したところ, ほとんどの症例で推定起炎菌が不明であった。また DRPM 投与前に菌が分離されても, 投与後に消失を確認している症例はほとんどなかった。細菌学的検査により有意な原因菌が分離され, 投与後に細菌検査を実施しえたものは, アミノ酸群 2 例, 非アミノ酸群 3 例のみであり, その分離菌はアミノ酸群では, *Pseudomonas aeruginosa* (2 例), 非アミノ酸群では, *Klebsiella pneumoniae* (2 例) および *Pseu-*

Table 3. Risk factors for the decline of fever (1)

	Odds ratio	95% Confidence interval	p value
Amino acid group vs. Non amino acid group	0.267	0.115-0.618	0.0021
Male vs. Female	1.091	0.434-2.459	0.8341
Age (+1 year)	0.996	0.967-1.026	0.8011
Underlying disease; cancer vs. others	0.595	0.263-1.345	0.2120
Infection; sepsis vs. others	0.064	0.008-0.516	0.0099
Daily dosing (+Once)	1.613	0.853-3.048	0.1410
Daily dose (+1 g)	1.459	0.363-5.864	0.5948
Administration period (+1 day)	0.789	0.660-0.944	0.0097
Total dose (+1 g)	0.859	0.716-1.031	0.1019
WBC count before dosing (+1,000 μ L)	1.001	0.932-1.075	0.9762
Serum CRP level before dosing (+1 mg/dL)	1.003	0.952-1.057	0.9181

Simple logistic regression analysis (n = 97)

Table 4. Risk factors for the decline of fever (2)

	Odds ratio	95% Confidence interval	p value
Amino acid group vs. Non amino acid group	0.249	0.088-0.708	0.0091
Male vs. Female	0.818	0.282-2.372	0.7109
Age (+1 year)	1.010	0.974-1.046	0.6030
Underlying disease; cancer vs. others	0.883	0.286-2.726	0.8293
Infection; sepsis vs. others	0.043	0.004-0.462	0.0093
Daily dosing (+Once)	1.854	0.610-5.683	0.2763
Daily dose (+1 g)	4.552	0.035-5.954	0.5422
Administration period (+1 day)	1.017	0.556-1.862	0.9577
Total dose (+1 g)	0.649	0.282-1.496	0.3102
WBC count before dosing (+1,000 μ L)	1.014	0.926-1.110	0.7654
Serum CRP level before dosing (+1 mg/dL)	0.999	0.928-1.075	0.9705

Multiple logistic regression analysis (n = 97)

domonas aeruginosa (1例)であった。効果判定は、アミノ酸群では減少1例、菌交代1例であり、非アミノ酸群では消失2例、不変1例 (*Pseudomonas aeruginosa*) であった。

III. 考 察

側管投与によるルート内でのカルバペネム系抗菌薬とアミノ酸含有輸液製剤の配合変化による力価低下は接触時間、濃度、温度等が問題になる。すなわち、アミノ酸製剤単剤とカルバペネム系抗菌薬との配合変化で残存力価の低下が顕著であっても、高カロリー糖輸液にアミノ酸製剤を配合した場合には濃度が薄まり、カルバペネム系抗菌薬の力価は90%以上保たれる可能性はある。また、側管投与における接触時間は、点滴ラインの長さから点滴速度から勘案して、最長でも4分程度であるため力価低下は問題ないとする見解もある。一方、アミノ酸含有TPN製剤中のimipenem/cilastatinの安定性を検討した報告によると両製剤の接触後15~30分では安定であるとはいえず点滴ラインを別にするか又は側管投与する場合は、アミノ酸含有TPN製剤の注入を一時中断して投与することを推奨している⁶⁾。さらに、両製剤の配合直後にカルバペネム系抗菌薬の残存率低下を示す公式な

データはないものの、複数の製薬会社から、両製剤の接触直後にカルバペネム系抗菌薬の残存率が90%以下に低下する可能性があるため、側管投与を回避することが望ましいとの回答を得ている。現在、公式な配合変化情報としては、配合直後を100%として、配合後1時間後、3又は4時間後、6又は8時間後、24時間後等に測定したデータを示していることが多いが、側管投与のような状況を想定すると、より短時間における配合変化情報も必要かもしれない。

今回、対象患者の背景として、両群間の感染症疾患に統計学的有意差は認めなかったものの、アミノ酸群では肺炎症例が多く、非アミノ酸群では胆嚢炎症例が多い傾向にあった (Table 1)。また、ほとんどの症例において起炎菌が不明なままDRPMのEmpiric therapyが行われており、細菌学的評価にはいたらなかった。これらが、両群の臨床効果の差として、どの程度寄与しているかは不明である。しかしながら、有効性 (解熱) に及ぼす要因として、多変量解析の結果より、アミノ酸含有輸液製剤の側管からDRPMを投与する方法がリスク因子として同定され、有効性を75.1%低下させることが明らかとなった ($p < 0.01$; Table 3)。さらに、DRPM投与前後に

Table 5. Changes in the body temperature, WBC count and Serum CRP level after DRPM treatment

Parameter		Amino acid group	Non amino acid group	p value
Body temperature (°C)	before	37.9 ± 1.0	37.7 ± 0.9	< 0.001
	after	37.4 ± 0.9 **	36.8 ± 0.7 ***	
WBC count (/μL)	before	10,977 ± 5,119	11,540 ± 6,078	< 0.05
	after	9,504 ± 4,407 *	7,646 ± 4,249 ***	
Serum CRP level (mg/dL)	before	9.53 ± 6.92	10.32 ± 8.35	0.30
	after	6.70 ± 6.27 **	5.34 ± 6.58 ***	

Each value represents the mean ± S.D. (Between groups: Unpaired Student's *t*-test)

*, *p* < 0.05; **, *p* < 0.01; ***, *p* < 0.0001. (Within group: Paired Student's *t*-test)

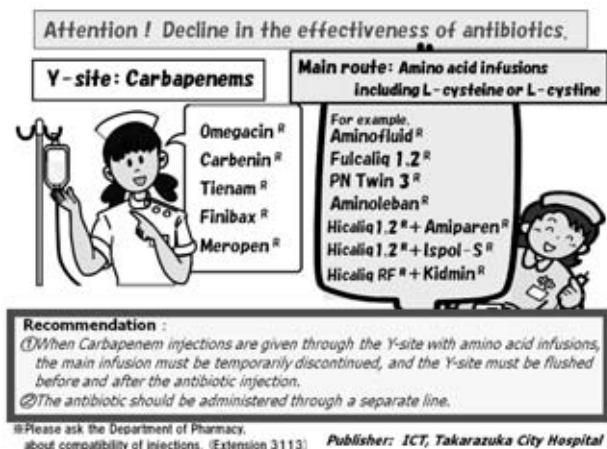


Fig. 1. Leaflet for publicity in the hospital.

おける体温および WBC 数の推移においてもその改善効果は、アミノ酸群では非アミノ酸群に劣ることが示唆された ($p < 0.001$, $p < 0.05$; Table 5)。これらアミノ酸含有輸液製剤による DRPM 効果減弱の作用機序は、カルバペネム系抗菌薬の β -ラクタム環がアミノ酸製剤と配合変化を起こし、その力価が低下することに起因する。すなわち、 β -ラクタム環のアミド結合部分のカルボニル基をアミノ酸製剤のアミノ基が求核的に攻撃することによって環が開くためと考えられている¹¹⁻¹⁴⁾。この化学反応は加水分解反応と総称され、アミノ基や水酸基をもつ化合物、その他の酸、アルカリなどにより反応が起こることが知られている¹²⁻¹⁴⁾。アミノ基による β -ラクタム環の開環反応は、カルバペネム系抗菌薬の β -ラクタム環に限局せず、反応時間 (接触時間) を長く取ればセフェム系抗菌薬でも起こりうる反応である。しかしながら、カルバペネム系抗菌薬と同様に構造上 β -ラクタム環をもつセフェム系抗菌薬では、本化学反応は臨床上問題にならない。これは、カルバペネム骨格とセフェム骨格の反応性の相違によるものと考えられ、 β -ラクタム環に隣接する 5 員環あるいは 6 員環によって電子環境および立体環境が異なり、5 員環の方がより反応性が高いため加水分解反応が起きやすいと推察する。また本化学反応は、アミノグリコシド系抗菌薬とペニシリン系抗菌薬を混合した

際にも起こり、濃度、経過時間および温度により影響を受け、双方ともに力価が低下することで知られている¹⁴⁾。

アミノ酸含有輸液製剤の側管からカルバペネム系抗菌薬を投与する場合の院内対応策としては、メインルートを中断し、その前後を生理食塩液でフラッシングする方法あるいは、別の末梢ルートより投与することを従来 ICT として院内巡回の際に推奨してきた。さらに、当院採用薬の組合せで問題となる事例および対応策を記載したリーフレットを作成し (Fig. 1)、各部署に配置した。データは示さないが、本リーフレットは、その後の看護師へのアンケート調査で、全員がカルバペネム系抗菌薬実施の手引きとして、有用であるという結果を得たことから周知徹底が図れたものと思われる。本検討は薬剤師が ICT の一員として院内巡視することで、貢献できた事例であると院内感染対策委員会からも高い評価を得ている。

近年、カルバペネム系抗菌薬の有効投与方法として、高い Time above MIC を得るために投与回数の増加や点滴時間の延長が推奨されている。カルバペネム系抗菌薬とアミノ酸含有輸液製剤の点滴ルート内での配合変化に留意することは、PK/PD 理論を実践するうえで重要な因子と考える。

最後に本論文は、第 55 回日本化学療法学会総会において発表したものに加筆したものである。

文 献

- 1) 山野佳則, 川井悠唯, 湯通堂隆: Doripenem のヒト dehydropeptidase-I に対する安定性。日化療会誌 2005; 53: 92-5
- 2) 三和秀明, 木村美司, 地主 豊, 藤村享滋, 西川 徹, 宗景 正, 他: Doripenem の抗緑膿菌活性。日化療会誌 2005; 53: 80-91
- 3) Singh G, Chaudry K I, Chudler L C: Sepsis produces early depression of gut absorptive capacity: restriction with diltiazem treatment. Am J Physiol 1992; 263: R19-23
- 4) 塩野義製薬: フィニバック点滴用 0.25g 医薬品インタビューフォーム, 2005 年 9 月
- 5) 明治製薬: オメガシン点滴用 0.3g 医薬品インタビューフォーム, 2001 年 11 月
- 6) Zaccardelli D S, Krmarik C S, Wolk R, Khalidi N:

- Stability of imipenem and cilastatin sodium in total parenteral nutrient solution. *J Parenteral and Enteral Nutrition* 1990; 14: 306-9
- 7) 万有製薬：チエナム点滴用医薬品インタビューフォーム，2007年5月
 - 8) 第一三共：カルベニン点滴用0.5g医薬品インタビューフォーム，2007年4月
 - 9) 大日本住友製薬：メロペン点滴用0.5g医薬品インタビューフォーム，2005年10月
 - 10) 臨床評価法制定委員会呼吸器系委員会：呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法。日化療会誌 1997; 45: 762-78
 - 11) 小峰祥裕，松本正三，高杉益充：オメガシン点滴用の物理的性質と安定性。化学療法の領域 2002; 18: 405-10
 - 12) Perez-Inestrosa E, Suau R, Montanez M I, Rodriguez R, Mayorga C, Torres M J, et al: Cephalosporin chemical reactivity and its immunological implications. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 323-30
 - 13) Szakonyi Z, Fulop F, Bernath G, Evanics F, Riddell F G: Synthesis and ring-chain tautomerism of angularly substituted cycloalkane-fused tetrahydro-1, 3-oxazines. *Tetrahedron* 1998; 54: 1013-20
 - 14) Henderson J L, Polk R E, Kline B J: In vitro inactivation of gentamicin, tobramycin, and netilmicin by carbenicillin, azlocillin, or mezlocillin. *Am J Hosp Pharm* 1981; 38: 1167-70

Effects of amino acid infusions on doripenem injection at the Y-site

Mutsunobu Yoshioka¹⁾, Masahiko Takenaka²⁾, Yasunori Shin¹⁾,
Tamaki Orita³⁾, Kazuyo Shundo⁴⁾ and Masakatsu Watari¹⁾

¹⁾ Department of Pharmacy, Takarazuka City Hospital, 4-5-1, Kohama, Takarazuka, Hyogo, Japan

²⁾ Department of Respiratory Medicine, Takarazuka City Hospital

³⁾ Department of Clinical Laboratory, Takarazuka City Hospital

⁴⁾ Department of Nursing, Takarazuka City Hospital

It has been reported that the blood levels of carbapenems decline markedly when they are administered in combination with amino acid infusions, including those of L-cysteine and L-cystine. However, although antibiotic injections are widely administered through a Y-site with total parenteral nutrient (TPN) and peripheral parenteral nutrient (PPN) solutions containing amino acids in many clinical situations, there have been no reports of the influence of such administration on the clinical efficacy of the drugs. We studied the influence of carbapenem injection at the Y-site on the clinical efficacy of the drugs, by injection of doripenem (DRPM), which is a carbapenem drug, through the Y-site with TPN and PPN solutions containing amino acids, and determining if this method of injection increased the risk of decline in the blood levels of carbapenems. We enrolled 97 cases in which DRPM injections were given during the 6 months from May to October 2006. The patients were classified into a contact group (or Amino acid group), in which the DRPM injections were injected at the Y-site with amino acid infusions, and a non-contact group (or Non amino acid group), in which DRPM injections were administered through a separate dedicated line. There were 47 cases in the Amino acid group and 50 cases in the Non amino acid group. The study on the risk factors indicated that the odds ratio of DRPM injection through the Y-site along with amino acid infusions for the decline of fever was 0.249 (95% confidence interval: 0.088-0.708), demonstrating that injection through the Y-site was an obvious risk factor for drug level decline.

Furthermore, the rates of resolution of fever and decrease of the WBC counts after DRPM treatment in the Amino acid group were significantly lower than those in Non amino acid group ($p < 0.05$). Our results suggested that TPN and PPN solutions containing amino acids decreased the clinical efficacy of DRPM.

In conclusion, carbapenems should be administered through a separate dedicated line or through a Y-site after temporary discontinuation of TPN or PPN infusion.