

アンフルカット時に混入する不溶性微粒子に関する研究

河崎 陽一

A Study on the Insoluble Microparticulate Contamination at Ampoule Opening

Yoichi KAWASAKI

*Department of Pharmacy, Okayama University Hospital, 2-5-1 Shikata-cho,
Kita-ku, Okayama 700-8558, Japan*

(Received May 28, 2009)

The hazardous effects due to the insoluble microparticles generated in the injections have been pointed out. To our knowledge, however, there have been no reports about insoluble microparticulate contamination at ampoule opening. Therefore, we performed this study to evaluate the relationship between time and glass particulate sedimentation to examine the effect of swabbing the ampoule neck on particle generation to clarify the relationship between the inner-diameter size of an ampoule and the amount of glass particulate sedimentation to find out the effect of methods for ampoule opening, and compare particle contamination in glass ampoule and that of plastic, after ampoule opening and assessed the contribution of material of ampoule to the particle generation. We observed that the glass particulate contamination of accumulation value at a size over $2\ \mu\text{m}$ increased significantly after 60 seconds, the swabbing the neck of the ampoule prior to opening had a negative effect on prevention of glass particulate contamination, the glass particulate contamination was positively influenced by the inner-diameter size of the ampoule, but not by the thickness of the ampoule walls, the particulate contamination derived from glass significantly increased by general method as well as using ampoule open adaptor compared with our method, and the insoluble microparticulate contamination in plastic ampoule was significantly lower than that in glass ampoule. The present findings might provide an useful information to reduce glass particulates after ampoule opening performed in clinical practice.

Key words—ampoule opening; glass contamination; standing time; swabbing of; inner-diameter size; plastic ampoule

1. はじめに

注射剤中に存在する不溶性微粒子が生体に及ぼす危険性については 20 年以上前から指摘されてきた。¹⁾ 動物体内にガラスアンフル (GA) 片が混入した溶液を静脈注射すると、脳、肺動脈、肝臓、腎臓及び脾臓に傷害を起こすことが報告されている。²⁻⁵⁾ これらの報告から、定期的に抗悪性腫瘍薬等の治療を施行している患者においては、よりガラス片などの不溶性微粒子混入の少ない注射液の使用が望ましいことは明白である。

日常業務での注射薬混合調製に際し、アンフルカット後の不溶性微粒子混入を防止する方法は、日本病院薬剤師会の素案⁶⁾あるいは注射薬調製実践マニ

ュアル⁷⁾で提唱されている。しかし、ガラスアンフルカット後の不溶性微粒子吸引に関する報告は少なく、^{8,9)} 詳細については不明な点が多い。本稿においては、第 15 改正日本薬局方の「注射剤の不溶性微粒子試験法」の項に規定されている光遮へい型自動微粒子測定装置 (パーティクルカウンター KL-04 型; リオン株式会社) による方法及び走査型電子顕微鏡 (JMS-6360LA; 日本電子株式会社) を用いて、アンフルカットにおける不溶性微粒子混入の要因並びに対策について論述する。

2. 不溶性微粒子混入の要因並びに対策の検討

2-1. アンフルカット後の静置時間の影響¹⁰⁾ 注射薬調製実践マニュアル⁷⁾では、アンフルカット後のガラス片混入を考慮して数秒間静置するように明記されている。しかし、その根拠となる報告は見当たらず詳細については不明であった。ここではアンフルカット後の静置時間と沈降する不溶性微粒子数との関係を明確にした。アンフルカット後に沈降す

岡山大学病院薬剤部 (〒700-8558 岡山県岡山市北区鹿田町 2 丁目 5-1)

e-mail: me8369@hp.okayama-u.ac.jp

本総説は、平成 20 年度日本薬学会中国四国支部奨励賞受賞を記念して記述したものである。

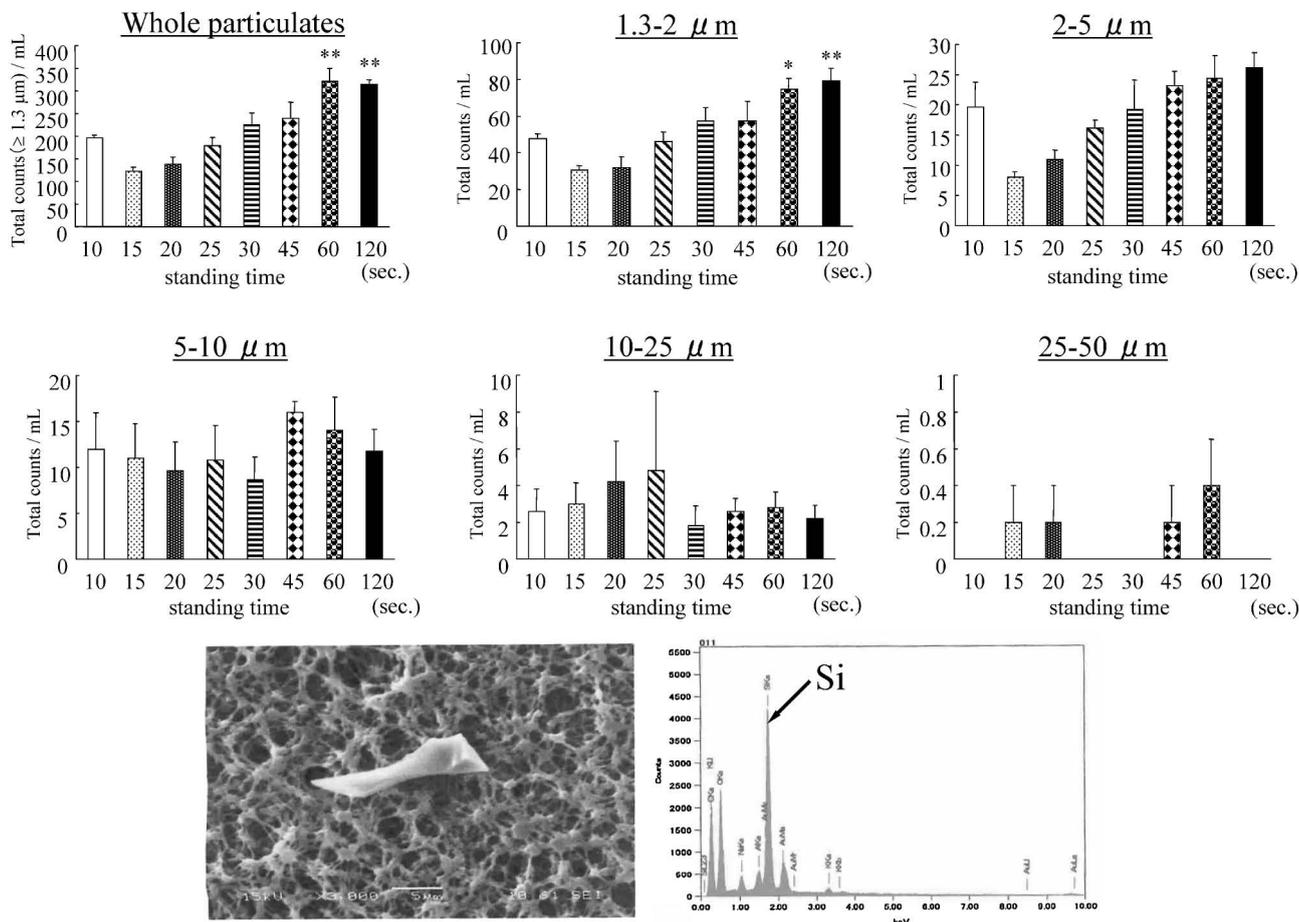


Fig. 1. Effect of Standing Time on Particle Generating after Ampoule Opening
 * $p < 0.05$ vs. 10 sec., ** $p < 0.01$ vs. 10 sec., $n = 10$.

る不溶性微粒子数の累積値は、経時的に増加し 60 秒後に有意に増加し、 $\leq 2 \mu\text{m}$ 径の不溶性微粒子数も同様に 60 秒後に有意な増加を認めた。一方、 $> 10 \mu\text{m}$ 径の不溶性微粒子数は、10 秒後にほとんどが沈降していることが明確となった (Fig. 1)。毛細血管の平均径が約 $10 \mu\text{m}$ であることを考えると本検討において $> 10 \mu\text{m}$ 径の不溶性微粒子がアンブールカット後直ちに沈降していることから、日本病院薬剤師会の素案である「高カロリー輸液の調製に関するガイドラインの策定 抗がん剤無菌調製ガイドライン」⁶⁾ あるいは注射薬調製実践マニュアル⁷⁾ で提唱されている方法で薬液を吸引すれば、血管塞栓等を起こす危険性は軽減できる。しかし、60 秒以上静置しないと不溶性微粒子数の有意な沈降が得られなかったことから、注射薬調製実践マニュアル⁷⁾ で提唱されている「数秒静置してから吸引する」方法で吸引することは望ましくないことが示唆された。また、走査電子顕微鏡 (Scanning electron micro-

scopy: SEM) 及びエネルギー分散型 X 線分析 (Energy dispersive X-ray spectroscopy: EDS) の結果から、Si が多く検出されたことから不溶性微粒子の本体はガラス片であることが明確となった。

2-2. ワンポイント部の清拭による影響¹¹⁾ アンブール枝部に対するアルコール綿による清拭の有無での不溶性微粒子混入数の影響についての結果の一部を Fig. 2 に示す。Fig. 2 中のオープンカラムが清拭群、クローズドカラムが非清拭群を表しているが、この検討ではアンブール枝部のアルコール綿による清拭の有無での不溶性微粒子混入数に有意な差は



河崎陽一

岡山大学医学部・歯学部附属病院医療技術職員薬剤師。1976 年兵庫県生まれ。2000 年第一薬科大学薬学部卒業。2002 年岡山大学大学院自然科学研究科修士課程修了。2007 年同大学大学院医歯学総合研究科博士課程修了。2004 年岡山大学医学部・歯学部附属病院技術補佐員薬剤師、2006 年より現職。

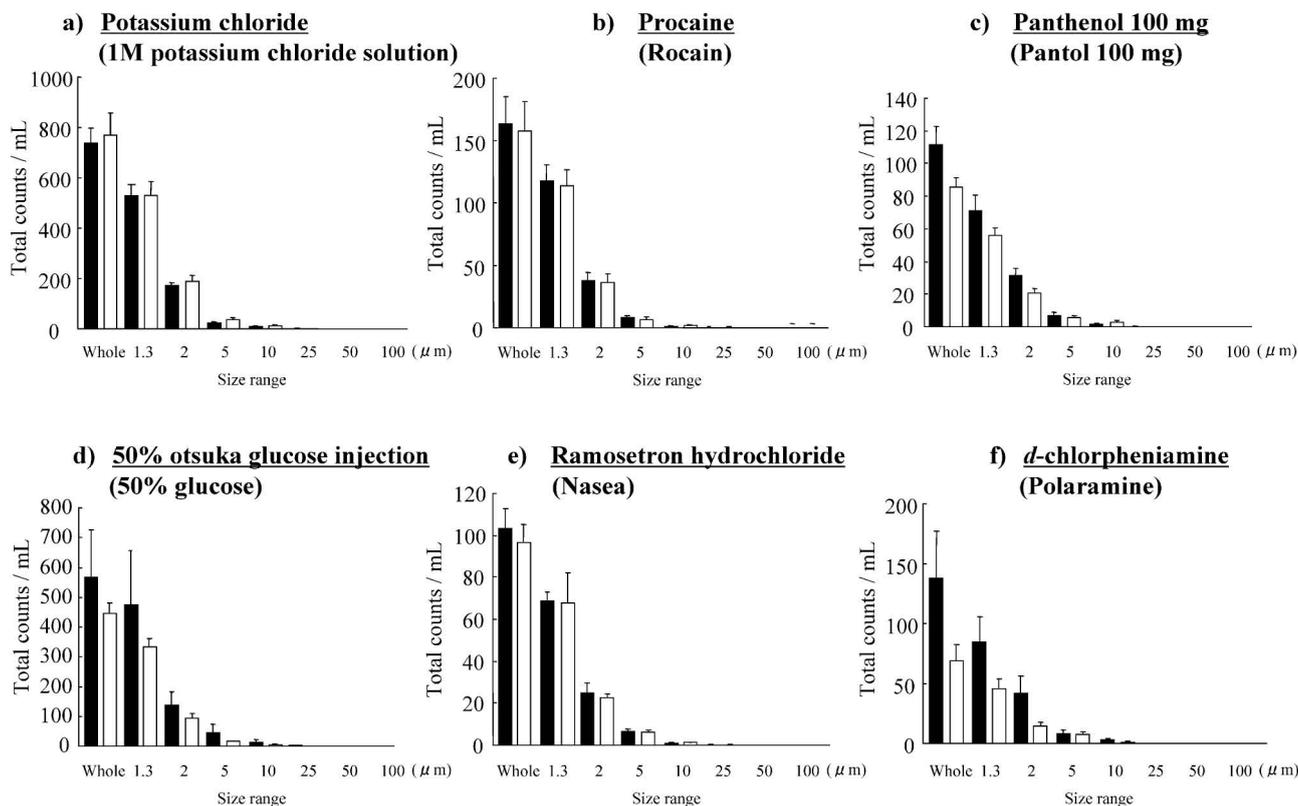


Fig. 2. Effect of Swabbing the Neck on Particle Generating after Ampoule Opening
 □: Swabbing ■: Non-swabbing, n=10.

認められなかった。また、SEM 及び EDS による不溶性微粒子の解析では、当初危惧していたアルコール綿由来の物質等が混入するのではないかと考えられたが、Fig. 1 の結果と同様にいずれもりん片状かつ先鋭な形状をした不溶性微粒子を認め、ケイ素が多く検出されたことから混入した不溶性微粒子はガラスアンプル由来のものであることが同定された。

アルコール綿でアンプル枝部を清拭し、枝部を覆ってアンプルカットする理由として、1) アンプルに付着した異物及び微生物を拭き取る、2) ガラスアンプルをカットする際に発生するガラス片の混入を減少させるなどが挙げられる。¹²⁾ 今回の検討から、ガラス片混入を防ぐ効果はあまり期待できないが、効果を期待して使用したアルコール綿が混入する可能性は少ないと考えられた。

2-3. アンプルカット方法による影響¹³⁾ アンプルをカットする方法は、施設によって異なることが予想される。一般的には、アンプル注射剤の添付文書に記載されている方法を用いる施設が大半であるが、岡山大学病院（当院）ではカット時の怪我等

を回避できる方法を採用している。ここでは当院で採用している方法(A)が推奨できるかを明確にするために3種類の方法による不溶性微粒子混入数の差異について検討した。不溶性微粒子の径が5-100 μm の不溶性微粒子において、手でアンプルを開封する場合、当院採用の方法(A)が添付文書に記載されている方法(B)と比較して不溶性微粒子発生が有意に低減できた。さらに、アンプルカット補助用具を用いてアンプルを開封した場合(C)、手でアンプルを開封する場合と比較して有意に不溶性微粒子発生数が増加した (Fig. 3)。この理由として、添付文書に記載されている方法でアンプルを開封すると、アンプルカット部を支点にして大きな力が加わり、多くの不溶性微粒子が発生するためと考えられる。また、アンプルカット補助用具を用いてアンプルを開封すると、開封方法が添付文書に記載されている方法と同様であることから、添付文書に記載されている方法で開封した場合に発生する不溶性微粒子に加え、アンプルカット補助具由来の微粒子の混入も考えられる。事実、SEM 及び EDS による解析

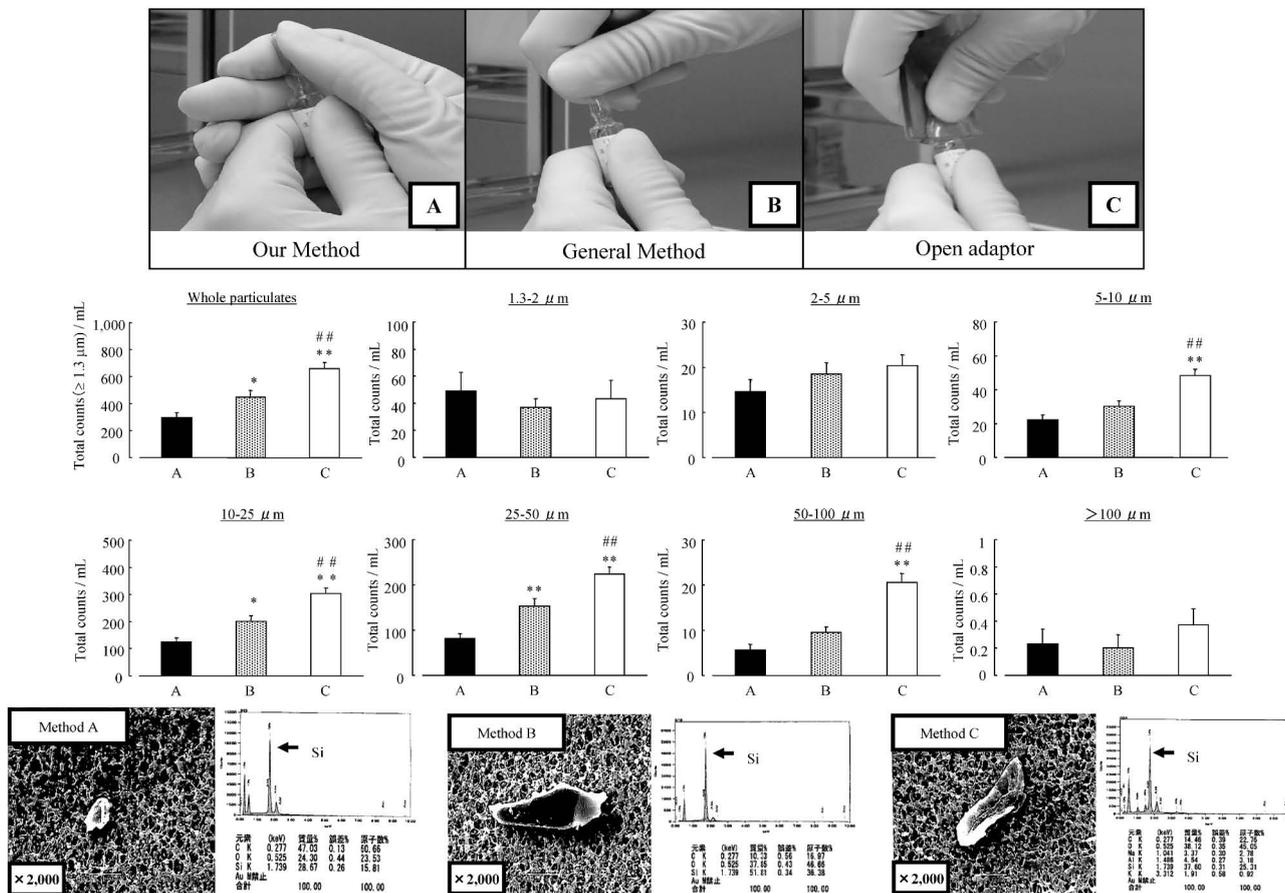


Fig. 3. Effect of Methods on Particulate Contamination after Ampoule Opening

* $p < 0.05$ vs. A, ** $p < 0.01$ vs. A, ** $p < 0.01$ vs. B, $n = 30$.

の結果より、ガラスアンプル由来の物質以外の元素が検出されている。それと比較して、当院採用の方法は、両手を添えてアンプル枝部を引き上げて開封するため、ほかの2種類の方法と比較してアンプルカット部に大きな負荷がかからないと考えられる。そのために、当院採用の方法が最も不溶性微粒子混入を抑制できることにより最も推奨された。また、アンプル補助用具を使用した場合、補助用具由来の不溶性微粒子が混入していたことから、手で開封困難の時にのみアンプルカット補助用具を使用することが推奨された。

2-4. アンプル形状による影響¹⁴⁾ 現在様々な形状をしたガラスアンプル製剤が存在する。ここでは形状に着目し、特にアンプル枝部の内径及びガラス肉厚と不溶性微粒子混入の関係について検討した。アンプル枝部の内径が大きくなるにつれ、混入する不溶性微粒子数も増加する傾向を示し有意な相関関係が認められた (Fig. 4)。一方、アンプル枝部のガラス肉厚が大きくなっても混入する不溶性微

粒子数に変化がなく相関関係は認められなかった (Fig. 5)。すなわち、混入した不溶性微粒子を粒子径毎に見てもガラス肉厚が大きくても大きなガラス片が発生する傾向は認められなかった。今回の検討より、特にアンプル枝部の内径が大きいガラスアンプル製剤を用いる場合、2-1.で明確となった静置時間を十分に確保する必要が考えられた。また、アンプル枝部を小さくすることが不溶性微粒子混入を軽減できることから、アンプル形状は枝部の内径が小さいものに変更することが推奨された。

2-5. アンプル素材による影響¹⁵⁾ 近年GAに封入されていた注射剤は、アンプルカット時に混入する不溶性微粒子が問題視されるようになり、封入する素材がガラスからプラスチックへと大きく変化を遂げている。この現状を踏まえて、ガラスからプラスチックへのアンプル素材の変遷に伴うアンプルカットによる不溶性微粒子混入の違いを明確にするために検討を行った。プラスチックアンプル (PA) に混入した不溶性微粒子は、GAに混入した不溶性

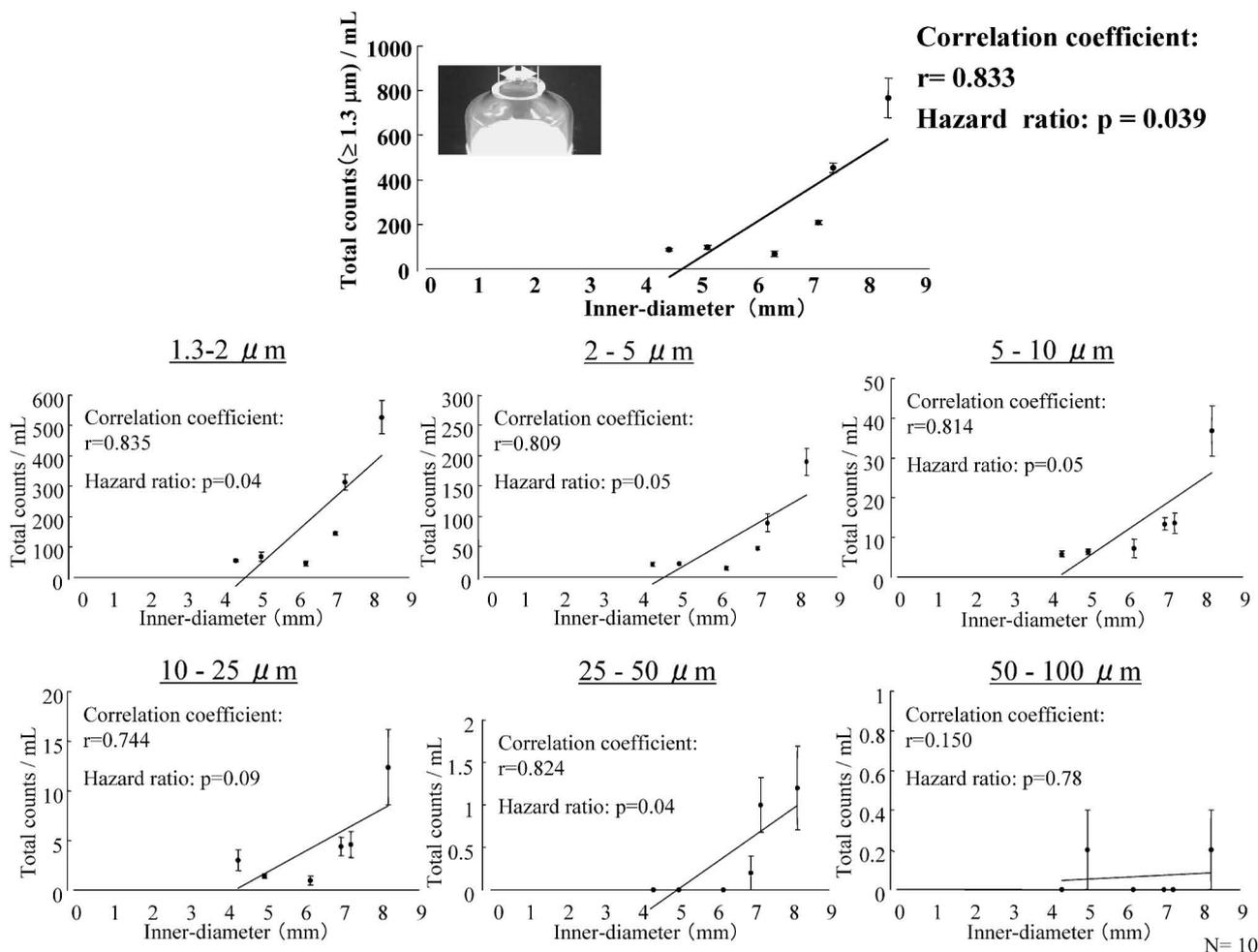


Fig. 4. Effect of Inner-diameter on Particulate Contamination after Ampoule Opening

微粒子と比較して有意に少なかった。粒子径別に見ると、50-100 μm 以外の粒子径において PA の方が GA と比較して有意に不溶性微粒子混入が少なかった。さらに、血管閉塞が危惧される 10 μm 以上の粒子径に着目すると、PA においてほとんど存在しないことが明確となった。また、GA 及び PA の違いによるアンプルカットに伴って発生する不溶性微粒子の粒子径分布の特徴について、PA では 10 μm 以上の不溶性微粒子はほとんど検出されなかった (Fig. 6)。以上のことから、不溶性微粒子混入の回避と体内への混入後の危険性の観点から PA 製品の方が優れていることが判明した。このことは PA 製品を使用することによる品質変化及び力価低下等の影響がない注射剤は可能な限り PA に封入することを推奨するものである。また、SEM 及び EDS による解析の結果より、GA 中に確認できた不溶性微粒子は、Si を多く含有していたことから、その不溶

性微粒子はガラス片由来のケイ素であることが推察された。また、PA 中に確認できた不溶性微粒子は、C 及び O を含有していたことから、その不溶性微粒子はプラスチック由来のポリエチレンであることが推察された。

3. おわりに

近年、不溶性微粒子の除去を目的としたフィルターの使用について議論されている。その中で、2002 年の CDC ガイドラインでは、専門家らの報告^{5,16)}を基にフィルターは日常的に使用するべきでないと明記されている。その一方で、日本のガイドラインでは、0.22 μm のフィルターがカテーテル関連血流感染の発生頻度を下げることよりむしろ、フィルターによる細菌、ガラス片等の異物及び配合変化による沈澱物を捕捉できることから、フィルターの使用をランク 1、推奨度 A と強く推奨している。しかし、フィルターを使用することで注射剤投

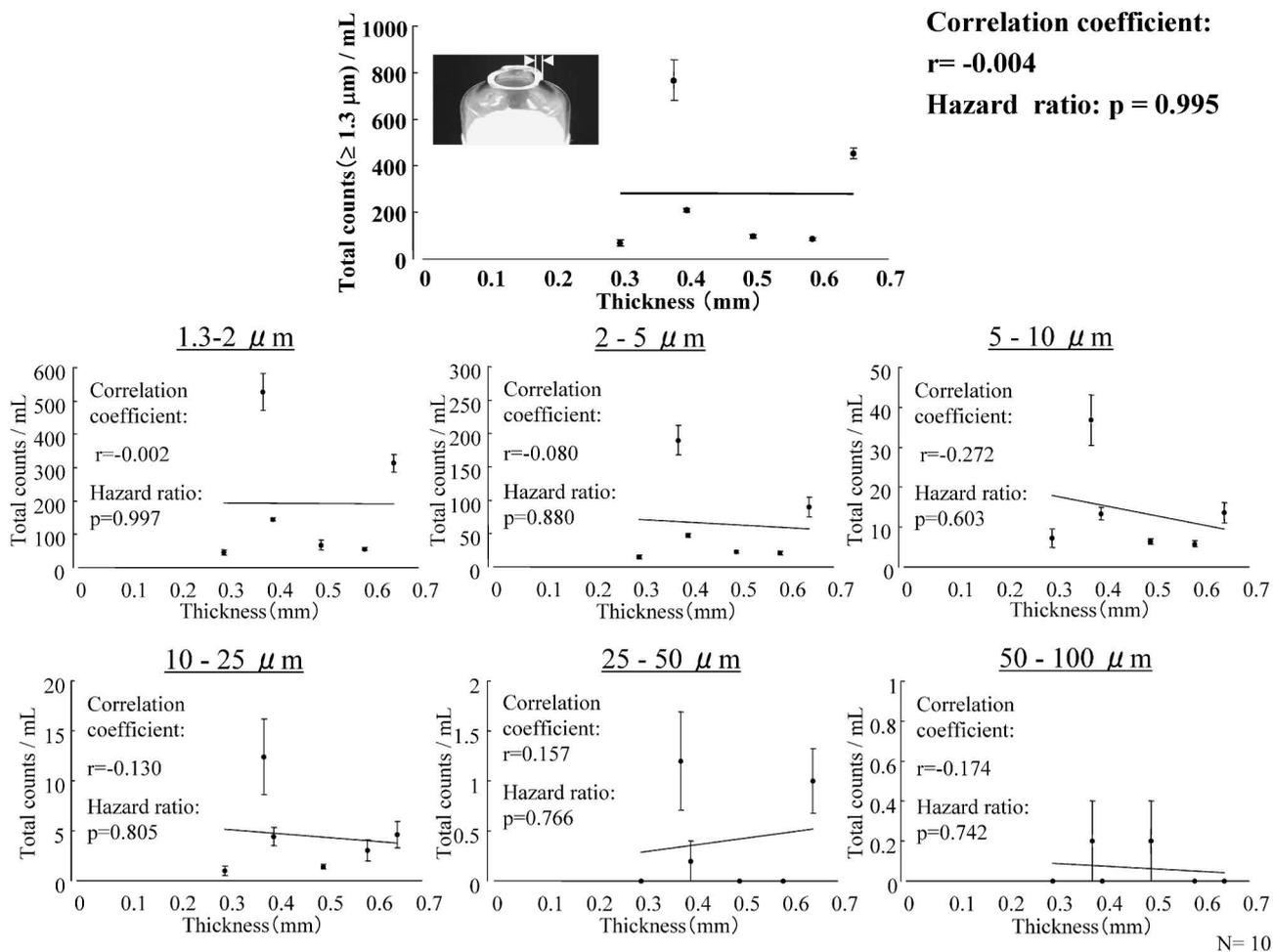


Fig. 5. Effect of Thickness on Particulate Contamination after Ampoule Opening

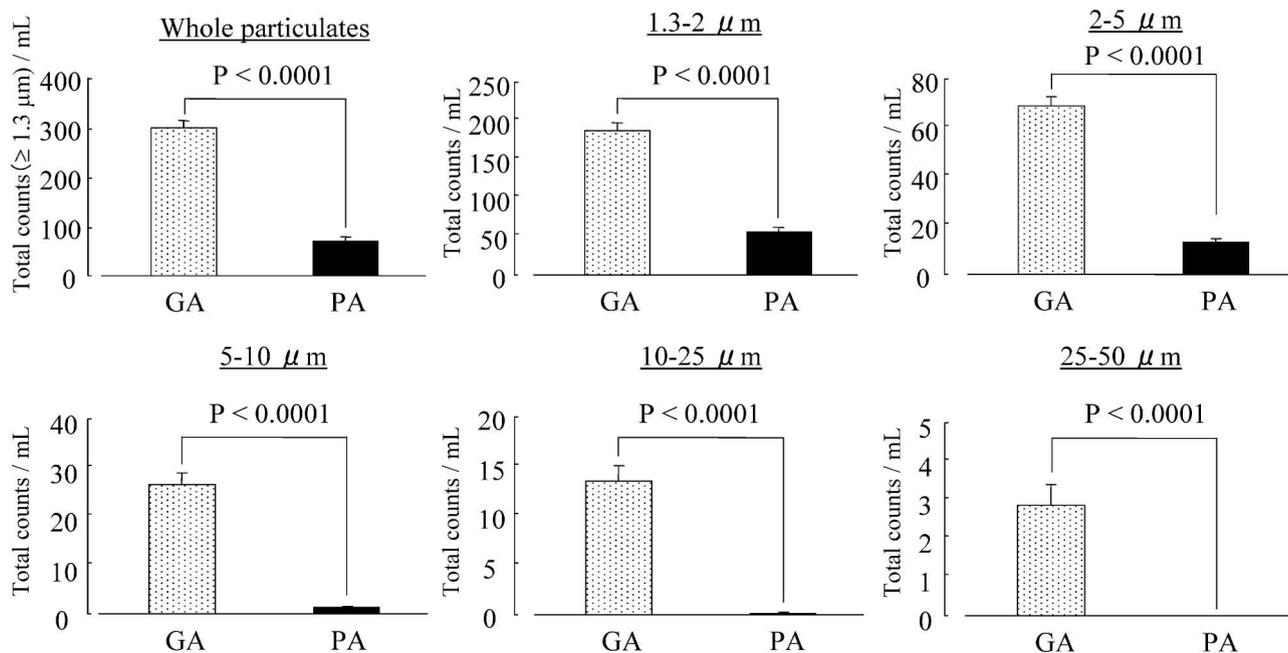


Fig. 6. Comparison of Glass Ampoule with that of Plastic on Particulate Contamination after Ampoule Opening
 GA: Glass ampoule, PA: Plastic ampoule, $n = 15$.

与における安全性を裏付けるデータが存在しないのも事実である。フィルター使用の推奨を提唱する研究者は、いくつかのフィルター使用に関する利点を挙げている。^{16,17-19)}しかし、反面インラインフィルターが閉塞する可能性があり、さらにライン操作件数が増大し、投与される薬剤数が制限されることが指摘されている。²⁰⁾したがって、かならずしもすべてにおいてインラインフィルターの使用を強く推奨することはできないと考える。また、フィルターへの吸着（セルシン®など）、フィルターの変性（ペブシド®など）及び投与量が非常に少ない薬剤（G-CSF 製剤）については、注射剤を投与する際にフィルターを使用することができない。これらのことから、不溶性微粒子の体内への混入防止策は、経験的にフィルターを使用すれば解決する問題ではなく、アンプルカット等に伴い混入する不溶性微粒子をいかに防止するかを発生要因毎に証明し、防止対策上のエビデンスを構築していくことが重要であると考える。

謝辞 本研究は、平成 19 年度科学研究費補助金（奨励研究 [課題番号：19923023]）の交付を受けて行った研究の成果である。本稿で紹介しました研究において、ご指導並びにご協力を賜りました千堂年昭先生（岡山大学）、五味田裕先生（就実大学）、松香直行先生（岡山大学）、北川紀子先生（岡山大学）、川島理恵子先生（岡山大学）、岡田健男先生（岡山大学）並びに岡山大学病院薬剤部の諸先生方に、この場をお借りして感謝申し上げます。

REFERENCES

- 1) FDA National Symposium on Safety of Large Volume Parenteral Solutions, Washington DC, July, 1966.
- 2) Brewe J. H., Dunning J. H. F., *J. Am. Pharm. Assoc.*, **36**, 289-293 (1947).
- 3) DeLuca P. P., Rapp R. P., Bivins B., McKean H. E., Griffen W. O., *Am. J. Hosp. Pharm.*, **32**, 1001-1007 (1975).
- 4) Schroeder H. G., DeLuca P. P., *Am. J. Hosp. Pharm.*, **33**, 543-546 (1976).
- 5) Falchuk K. H., Peterson L., McNeil B. J., *N. Engl. J. Med.*, **312**, 78-82 (1985).
- 6) Nabeshima T., Nakanishi H., Hashida T., Sugiura S., Tanimura M., Syoji T., Nakano M., *J. Jpn. Hosp. Pharm.*, **42**, 89-94 (2006).
- 7) “Chushayakuchouzaijissen-manual,” ed. by Japan Pharmaceutical Association, Jiho, Tokyo, 2003, p. 25.
- 8) Sabon R. L. Jr., Cheng E. Y., Stommel K. A., Hennen C. R., *Anesthesiology*, **70**, 859-862 (1989).
- 9) Giambone A. J., *AANA. J.*, **59**, 225-228 (1991).
- 10) Kawasaki Y., Matsuka N., Okada T., Kawashima R., Kitagawa N., Sendo T., Gomita Y., *J. Jpn. Hosp. Pharm.*, **43**, 927-930 (2007).
- 11) Kawasaki Y., Matsuka N., Okada T., Kawashima R., Kitagawa N., Sendo T., Gomita Y., *J. Jpn. Hosp. Pharm.*, **43**, 1198-1201 (2007).
- 12) Ishihara N., Kawauchi N., *J. P. S. T. J.*, **39**, 14-19 (1979).
- 13) Kawasaki Y., Matsuka N., Okada T., Kawashima R., Kitagawa N., Sendo T., Gomita Y., *J. Jpn. Hosp. Pharm.*, **44**, 140-143 (2008).
- 14) Kawasaki Y., Matsuka N., Okada T., Kawashima R., Kitagawa N., Sendo T., Gomita Y., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **34**, 1032-1036 (2008).
- 15) Kawasaki Y., Matsunaga H., Sendo T., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **35**, 286-290 (2009).
- 16) Maddox R. R., John J. F. Jr., Brown L. L., Smith C. E., *Clin. Pharm.*, **2**, 58-61 (1983).
- 17) Rusho W. J., Bair J. N., *Am. J. Hosp. Pharm.*, **36**, 1355-1356 (1979).
- 18) Turco S. J., Davis N. M., *Am. J. Hosp. Pharm.*, **30**, 611-613 (1973).
- 19) Baumgartner T. G., Schmidt G. C., Thakker K. M., Sitren H. S., Cerda J. J., Mahaffey S. M., Copeland E. M. 3rd, *Am. J. Hosp. Pharm.*, **43**, 681-684 (1986).
- 20) Butler D. L., Munson J. M., DeLuca P. P., *Am. J. Hosp. Pharm.*, **37**, 935-941 (1980).