Jpn. J. Hosp. Pharm.
21(3) 200 - 202 (1995)

小容量注射剤の不溶性微粒子品質試験

久澄礼子, 藤下 修, 大坪健司, 大石了三*
九州大学医学部附属病院薬剤部†

Evaluation of Some Small Volume Injections
by Particle Counter Method

AYAKO HISAZUMI, OSAMU FUJISHITA, KENJI OTSUBO and RYOZO OISHI*

Department of Hospital Pharmacy, Faculty of Medicine, Kyushu University†

(Received January 6, 1995)
(Accepted January 24, 1995)

Small volume injections (SVIs) of NaHCO_3 and heparin used in the United States have been reported to contain 60–70% of the maximum allowable number of particles described in United States Pharmacopeia (USP). We evaluated SVIs of KCl , CaCl_2 , NaHCO_3 and heparin used in Japan using the electronic liquid-borne particle system. All SVIs examined showed remarkably lower numbers of particles than the limits described in USP. Even if several injections of each preparations are used together, the particle number may not exceed the USP limits.

Keywords—small volume injection, particle counter, United States Pharmacopeia, particulate matter

はじめに

注射剤中の微粒子は静脈炎や血栓をもたらすなど臨床上の問題点が数多く報告されている^{1,2)}。これらの副作用を回避するため日本薬局方 (JP) では、注射剤中の不溶性微粒子について大きさおよび数について限度を記載しているが、測定法については顕微鏡法のみであり、再現性や簡便性の点で優れた機械的測定法については記載されていない³⁾。米国薬局方 (USP) では、100ml 以下の製剤を小容量注射剤、それより大きい容量のものを大容量注射剤と定義し、機械的測定法によるそれぞれの基準値を記載している⁴⁾。

Oxborrow⁵⁾ は、米国で使用されている小容

量注射剤中の微粒子数を測定し、 KCl 注射液および CaCl_2 注射液中の微粒子数は容器あたりの USP 基準値の20%以内であるが、 NaHCO_3 注射液 (50ml) およびヘパリン注射薬 (1ml) では基準値の60–70%の値であると報告している。これらの小容量注射剤はしばしば大量に用いられる可能性があり、微粒子数が基準値を超えてしまう危険性がある。本研究では、Oxborrow らが報告した小容量注射剤と同一成分のわが国における市販製剤を対象に不溶性微粒子数の機械的測定法を行った。

方 法

1. 対象注射剤

評価を対象とした小容量注射剤は次の7種類である。塩化カリウム (KCl アンプル, 20ml, K : 40

† 福岡市東区馬出 3-1-1; 3-1-1, Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka, 812 Japan

mEq, Lot No. 2064819, 丸石, 大阪), 塩化カルシウム (CaCl_2 アンプル, 20ml, $\text{Ca} : 7.2\text{mEq}$, Lot No. 1L82, 大塚, 東京), 炭酸水素ナトリウム (NaHCO_3 アンプル, 20ml, $\text{Na} : 20\text{mEq}$, Lot No. 4B94, 大塚, 東京), ヘパリンナトリウム (バイアル, 1000u/ml, 5ml, Lot No. 2637687, ノボインダストリー, デンマーク), (アンプル, 1000u/ml, 5ml, Lot No. 40031, 清水, 静岡), (バイアル, 1000u/ml, 10ml, Lot No. 588HI, ミドリ十字, 大阪), ヘパリンカルシウム (バイアル, 1000u/ml, 10ml, Lot No. 2437635, ノボインダストリー, デンマーク).

2. 測定方法

USPおよび英国薬局方 (BP)で指定された光遮断液中微粒子カウンターを用いた, 機種は Particle measuring system (PMS) 社 (米国) および HIAC/Royco 社 (米国) 製の 2 種とし, 機器の構成を Table 1 に示した. 粒子径の設定は $10\mu\text{m}$ および $25\mu\text{m}$ とし, それぞれのサイズ以上の総粒子数を計測した. 1 回の測定量は, 対象製剤の容量が 20ml のものは 5ml, 容量が 10ml および 5ml のものは 1ml とした. 同一測定試料につき 4 回連続測定し, 最初の値を除いた 3 回の測定値の平均を求めた. 同一製剤についてこの操作を 3 回繰り返し, その平均値を微粒子数とした. なお, アンプル製剤はカッターで傷を付け, エタノールで清拭したのちカットし, またバイアル製剤はゴム栓を外し, いずれも容器から取り出

すことなく直接測定した.

3. 評価基準

評価の基準としては USP の小容量注射剤の基準, すなわち容器当たりの微粒子数が $10\mu\text{m}$ 以上は 6000 個, $25\mu\text{m}$ 以上は 600 個を用いた.

結果および考察

対象とした注射剤中の $25\mu\text{m}$ 以上および $10\mu\text{m}$ 以上の微粒子数をそれぞれ Fig. 1 に示した. 測定したすべての製剤で, いずれの粒子径においても USP 基準値よりも極めて低い値が得られた.

2 種の測定機器での測定結果は, 全般的に特に大きな差はなかったが, NaHCO_3 注射液では PMS による測定値がやや高めであり, 1 本の製剤の測定における標準偏差が小さいにも関わらず, 3 本の標準偏差は大きかった. この傾向は, 違うロット 4G70 を使用した場合にも同様に観察された. データのばらつきに関しては, 微小気泡やアンプルカット時のガラス破片の混入などが考えられるが¹⁾, 機械間の差については原因は不明である.

ヘパリン注射薬については, アンプル製剤とバイアル製剤間に微粒子数の差は認められなかった.

微粒子数が Oxborrow⁵⁾ の報告した米国で使用されている製剤の値よりはるかに低いことが明らかとなり, 今回の実験で国産の KCl , CaCl_2 , NaHCO_3 およびヘパリン注射薬中の微粒子に関

Table 1. Particle Counter Systems

Manufacturer	HIAC/Royco	PMS
System	8003	APSS - 200
DATA system	Model 8000A	IBM compatible 386 PC with APS-VIEW software
Sampler	Model 3000	LS - 200
Sensor	HRLD - 150	LiQuilaz - E20
Flow path dimensions	$150 \times 1,000 \mu\text{m}$	$500 \times 1,000 \mu\text{m}$
Light source	laser diode (5mW, 780nm)	laser diode (12mW, 780nm)

Fig. 1. Particle Counts A : $\geq 25 \mu\text{m}$ B : $\geq 10 \mu\text{m}$ in the Small Volume Injections
 , USP standard (1995); ■, HIAC; ▨, PMS; A, KCl (20ml); B, CaCl₂ (20ml); C, NaHCO₃ (20ml); D-1, Heparin Na (Novo) (5ml); D-2, Heparin Na (Shimizu) (5ml); D-3, Heparin Na (Green Cross)(10ml); D-4, Heparin Ca (Novo) (10ml). Each column and verticle bar represent the mean $\pm$ SD (n=3).

するこれら国産品の品質の良さを示した。しかし、NaHCO₃注射液などは小容量注射剤でありながら大容量の注射剤が準備されていない場合には、大量に用いられる可能性もある。わが国では500mlおよび1000mlのNaHCO₃製剤が市販されているので、小容量注射剤を大量に使用する場合には、微粒子数の増加も考慮して、これらの製剤を使い分けていく必要がある。

謝辞 本研究の遂行にあたり、ご協力いただきました野崎産業株式会社、ニッタ株式会社に感謝の意を表します。

引用文献

- 1) 青山敏信, 月刊薬事, 16, 1847-1861 (1974)
- 2) 丹野慶紀, 月刊薬事, 34, 1013-1018 (1992).
- 3) 日本公定書協会監修, “第12改正日本薬局方解説書”, 廣川書店, 1991, A-119-A-136.
- 4) “The United States Pharmacopeia”, 23ed. 1995, pp. 1813-1819.
- 5) G. S. Oxborrow, “International Conference on Liquid Borne Particle Inspection and Metrology”, 1987, pp. 482-494.