(Jpn. J. Hosp. Pharm.)
(25/3) 307 - 318 (1999)

高カロリー輸液キット製剤の外包装開封後および隔壁開通後の溶液の安定性

山岡桂子, 中島康雄

帝京大学医学部附属病院薬剤部†

Stability of Various Compositions in the Solution after being Excluded the Plastic Exterior Bag for TPN Kit and after being Broken Kit's Partition

KEIKO YAMAOKA and YASUO NAKAJIMA

Department of Pharmacy, Teikyo University Hospital†

(Received October 9, 1998)
(Accepted February 12, 1999)

We evaluated the stability of various compositions after the plastic exterior bag of the TPN kit leaked out and the kit's partition broke.

PN-twin-2 and Aminotripa 2 leaked out of the plastic exterior bag in the double chambered type TPN kit, after being stored at room temperature for 14 days, a slight degree of coloration was noticed on the amino acid layer, while the A_{350} level (index for tryptophan degradation) was increasing.

Coloration was evident after the kit's partition broke, and the residual rate of glucose and amino acids were over 95%.

As for Unicaliq N, the residual glucose and amino acid rates were also over 95%.

Key words — stability, double-chambered type TPN kit, one bag type TPN kit, amino acid, glucose

緒 言

高カロリー輸液療法 (TPN) は, 腸管からの栄養摂取が不可能あるいは困難な患者に対し不可欠な栄養療法として, 幅広く普及している. ここ数年来, 糖・電解質液とアミノ酸液を用時開通する隔壁で仕切ったダブルバッグ型 TPN 製剤や, 還元糖とアミノ酸の配合によるメイラード反応を製剤技術により軽減して糖・電解質液とアミノ酸液を一液中に混合したワンバッグ型 TPN 製剤が相

次いで市販されている. これら製剤の使用により無菌性の優れた TPN の調製が簡便に行えるようになってきている¹⁾.

これらの TPN キット製剤はいずれもプラスチック製のソフトバッグを使用しており, 製品の安定性を保持するために脱酸素剤を封入して酸素透過性の低いフィルムでバッグを包んでいる. そのため, 外包装は使用直前まで開封しないこととされているが, 臨床現場では点滴の準備作業としてあらかじめ外包装を開封して保存しておいたり, 開封後に使用中止となることがしばしばある. また, ダブルバッグ型製剤の隔壁を開通して

† 東京都板橋区加賀2-11-1; 2-11-1, Kaga, Itabashi-ku, Tokyo, 173-0016 Japan

おきながら、使用中止となる場合も想定される。

筆者らは以前、ダブルバッグ型 TPN 剤のピーエヌツイン®について外包装開封後および隔壁開通後の安定性試験を行い、室温保存 1 週間、冷所保存 4 週間程度は品質に影響はないとの結論を出した²⁾。ピーエヌツイン®のアミノ酸液層中に添加されている亜硫酸水素ナトリウムは酸化防止の役割を持っているが、一方ではビタミン B₁ を容易に分解することが知られている^{3,4)}。その影響を少なくするために亜硫酸水素ナトリウム量を従来の 1/3 に減量した改良型が製品化されたが⁵⁾、逆に外包装開封後の安定性が従来よりも低下するのではないかと懸念される。そこで今回は、改良型ピーエヌツイン®および他の TPN キット剤について前回と同様の安定性試験を行い、比較検討したので報告する。

方 法

ダブルバッグ型 TPN 剤としてピーエヌツイン®-2 号 (混合後 1100mL, Lot.No. 7 J09A, 日本ヘキスト・マリオンセル, 以下 PN-2 と略) およびアミノトリバ®-2 号 (混合後 900mL, Lot.No. M 6 A73, 大塚製薬, 以下 AT-2 と略) を、ワンバッグ型 TPN 剤としてユニカリック®N (容量 1000mL, Lot.No. 970701NA, テルモ, 以下 UC-N と略) を用いて試験を行った。表 1 に各剤の組成を示した。

測定項目、測定条件は表 2 に示した。機器は下記のものを用いた。

pH メーター (DELTA METTER) 分光光度計 (島津製作所 SIPPER160) アミノ酸分析計 (日本電子 JLC-500V)

結 果

1. 外包装開封後の安定性試験

PN-2 の外包装開封後の安定性試験結果を表 3, 4 に示した。室温保存での外観は糖・電解質液層 (I 層), アミノ酸液層 (II 層) とともに外包装開封 7 日後まで無色清澄であったが, II 層は 14 日後で微黄色清澄となった。T₄₃₀% は I 層, II 層ともに 14 日後まで 98% 以上あり, 経時的な変動は認められなかった。pH は I 層が約 4.6, II 層が約 6.0 で, とともに変動は認められず, I 層の A₂₈₄ も約 0.1 で変動は認められなかった。II 層の A₃₅₀ は開封直後が 0.14 であったのが, 14 日後では 0.237 とわずかに上昇していた。冷暗所保存での外観は, I 層, II 層ともに 28 日後まで無色清澄で着色は認められず, T₄₃₀%, pH とも 28 日後まで経時的な変動は認められなかった。I 層の A₂₈₄ も 28 日後まで変動は認められなかったが, II 層の A₃₅₀ は若干の上昇傾向がみられた。

AT-2 の外包装開封後の安定性試験結果を表 5, 6 に示した。室温保存での外観は, 糖・電解質液層 (下室), アミノ酸液層 (上室) とともに外

表 1. 高カロリー輸液キット剤の組成

品 名	バッグの形式	容量 (mL)	糖 (g)	アミノ酸 (g)	添加物 (mg)	バッグの材質
ピーエヌツイン®-2号	ダブルバッグ	1100	ブドウ糖 180	30.0	亜硫酸水素 Na45	外層ポリエチレン 内層ポリエチレン +ポリプロピレン
アミノトリバ®-2号	ダブルバッグ	900	ブドウ糖 100.2 果糖 49.8 キシリトール 25.2	30.0	亜硫酸水素 Na360	ポリエチレン 隔壁部を高密度化
ユニカリック®N	ワンバッグ	1000	ブドウ糖 175	29.98	亜硫酸水素 Na480 L-塩酸システイン 150	エチレン酢酸ビニル 共重合体

表2. 試験方法・試験条件

試料	PN-2、AT-2				UC-N	
保存条件	外包装開封後		隔壁開通後		外包装開封後	
	室温（22～26℃） 蛍光灯500lux 1日10時間照射	冷暗所5℃	室温（22～26℃） 蛍光灯500lux 1日10時間照射	冷暗所5℃	室温（22～26℃） 蛍光灯500lux 1日10時間照射	冷暗所5℃
測定時点	開封直後、1、3、7、14日後	開封直後、3、7、14、28日後	隔壁開通後、1、3、7、14日後	隔壁開通後、3、7、14、28日後	開封直後、1、3、7、14日後	開封直後、3、7、14、28日後
試験項目	1) 外観（白色光源1000luxにて肉眼観察） 2) pH 3) T430%（波長430nmにおける透過率；薬液澄明性の指標） 4) A284（波長284nmにおける吸光度；ブドウ糖分解物5-ヒドロキシメチルフルフラール類の指標） 5) A350（波長350nmにおける吸光度；トリプトファンの分解指標）		1) 外観 2) pH 3) T430% 4) ブドウ糖含量（グルコースオキシダーゼ法による測定キットを用いて、分光光度計で測定） 5) アミノ酸含量[アミノ酸分析計で測定。 カラム：強酸性陽イオン交換樹脂LCR-6 4mml.D.×145mm カラム温度：37～71℃、 分析時切り替え ポンプ：送液ポンプ（クエン酸緩衝液） flow rate 0.40mL/min ：試薬ポンプ（ニンヒドリン） flow rate 0.22mL/min 測定波長：440、570、690nm]		1) 外観 2) pH 3) T430% 4) ブドウ糖含量 5) アミノ酸含量	

表 3. 外包装開封後の安定性—室温保存 (蛍光灯500lux 1日約10時間照射)
ピーエヌツイン®-2号

n=3

		開封直後	1日後	3日後	7日後	14日後
I 層	外観	無色清澄	無色清澄	無色清澄	無色清澄	無色清澄
	T ₄₃₀ %	99.5	98.8	99.5	99.6	99.8
	pH	4.55	4.55	4.55	4.56	4.60
	A ₂₈₄	0.099	0.095	0.101	0.095	0.097
II 層	外観	無色清澄	無色清澄	無色清澄	無色清澄	微黄色清澄
	T ₄₃₀ %	98.3	98.8	98.7	99.0	98.7
	pH	5.99	5.98	5.96	6.00	6.00
	A ₃₅₀	0.140	0.130	0.161	0.196	0.237

表 4. 外包装開封後の安定性—冷暗所保存 ピーエヌツイン®-2号

n=3

		開封直後	3日後	7日後	14日後	28日後
I 層	外観	無色清澄	無色清澄	無色清澄	無色清澄	無色清澄
	T ₄₃₀ %	99.5	99.8	99.3	98.3	98.7
	pH	4.55	4.55	4.56	4.58	4.57
	A ₂₈₄	0.099	0.090	0.103	0.110	0.097
II 層	外観	無色清澄	無色清澄	無色清澄	無色清澄	無色清澄
	T ₄₃₀ %	98.3	98.8	98.9	98.7	98.8
	pH	5.99	5.95	5.97	6.05	6.01
	A ₃₅₀	0.140	0.148	0.161	0.163	0.179

包装開封7日後まで無色清澄であったが、上室は14日後に微黄色清澄となった。T₄₃₀%とpHは上室、下室ともに経時的な変動は認められず、下室のA₂₈₄も変動は認められなかったが、上室のA₃₅₀は開封直後の0.037から14日後では0.24にまで上

昇していた。冷暗所保存では、下室については何ら経時的な変動は認められなかったものの、上室は外包装開封28日後で微黄色澄明となり、A₃₅₀が0.159にまで上昇していた。

表5. 外包装開封後の安定性—室温保存 (蛍光灯500lux 1日約10時間照射)
アミノトリパ®2号

		n=3				
		開封直後	1日後	3日後	7日後	14日後
下室	外観	無色清澄	無色清澄	無色清澄	無色清澄	無色清澄
	T ₄₃₀ %	99.1	99.1	99.4	99.6	99.8
	pH	4.54	4.55	4.54	4.55	4.50
	A ₂₈₄ 10倍希釈	0.474	0.478	0.474	0.453	0.437
上室	外観	無色清澄	無色清澄	無色清澄	無色清澄	微黄色清澄
	T ₄₃₀ %	98.8	99.1	99.1	98.8	98.4
	pH	6.97	6.95	6.92	6.97	6.97
	A ₃₅₀	0.037	0.080	0.118	0.199	0.230

表6. 外包装開封後の安定性—冷暗所保存 アミノトリパ®2号

		n=8				
		開封直後	3日後	7日後	14日後	28日後
下室	外観	無色清澄	無色清澄	無色清澄	無色清澄	無色清澄
	T ₄₃₀ %	99.1	99.6	99.7	99.3	99.6
	pH	4.54	4.55	4.54	4.58	4.59
	A ₂₈₄ 10倍希釈	0.474	0.473	0.476	0.477	0.481
上室	外観	無色清澄	無色清澄	無色清澄	無色清澄	微黄色清澄
	T ₄₃₀ %	98.8	98.8	99.2	99.1	98.1
	pH	6.97	6.92	6.94	7.01	6.99
	A ₃₅₀	0.037	0.073	0.084	0.125	0.159

2. 隔壁開通混合後の安定性

PN-2の隔壁開通混合後の安定性試験結果を表7, 8に示した. 外観は室温保存7日後までは無色清澄であったのが, 室温保存14日後では微黄色清澄となった. しかし, T₄₃₀%は99%以上あり変

動は認められなかった. pHは5.1で変動は認められず, ブドウ糖残存率も室温保存14日後で98%以上, 各アミノ酸の残存率もすべて95%以上であった. PN-2の冷暗所保存での外観は28日後まで無色清澄であり, 着色は認められなかった. T₄₃₀%,

表 7. 隔壁開通後の安定性—室温保存 (蛍光灯500lux 1日約10時間照射)
ピーエヌツイン®-2号

n = 3

	開封直後	1日後	3日後	7日後	14日後
外観	無色清澄	無色清澄	無色清澄	無色清澄	微黄色清澄
T ₄₃₀ %	99.3	99.1	99.5	99.3	99.1
pH	5.10	5.08	5.06	5.08	5.08
ブドウ糖残存率 (%)	100	101.6	97.3	97.9	98.1
アミノ酸残存率 (%)					
アスパラギン酸	100	100.2	98.3	99.9	99.5
トレオニン	100	99.9	98.0	99.2	98.4
セリン	100	101.1	98.9	100.6	99.3
グルタミン酸	100	99.8	98.0	99.6	98.7
プロリン	100	98.6	99.0	100.5	98.5
グリシン	100	99.6	98.8	100.1	98.9
アラニン	100	99.8	98.2	99.7	98.8
バリン	100	99.8	97.9	99.3	98.2
メチオニン	100	99.9	98.4	99.0	97.9
イソロイシン	100	99.8	97.9	99.0	97.1
ロイシン	100	99.9	97.8	99.2	99.0
チロシン	100	98.9	99.5	98.7	98.9
フェニルアラニン	100	99.9	97.5	99.5	98.0
ヒスチジン	100	98.9	99.5	100.2	98.1
リジン	100	99.8	100.8	101.5	99.3
トリプトファン	100	98.5	99.3	96.8	95.8
アルギニン	100	99.2	100.2	100.5	100.1

pH, ブドウ糖残存率, アミノ酸残存率はいずれも変動は認められなかった。

AT-2の隔壁開通混合後の安定性試験結果を表9, 10に示した。外観は無色清澄であったのが, 室温保存7日後では微黄色清澄となったが, T₄₃₀%

は14日後でも98%以上あり変動は認められなかった。pHは5.5と変動は認められなかった。ブドウ糖残存率は室温保存14日後でも98%, アミノ酸残存率もすべて99%以上であった。AT-2の冷暗所保存での外観は28日後まで無色清澄であり, 着色

表8. 隔壁開通後の安定性—冷暗所保存ビーエヌツイン®-2号

n = 3

	開封直後	3日後	7日後	14日後	28日後
外観	無色清澄	無色清澄	無色清澄	無色清澄	微黄色清澄
T ₄₃₀ %	99.3	99.3	99.7	99.6	99.5
pH	5.10	5.07	5.08	5.11	5.11
ブドウ糖残存率 (%)	100	102.9	98.8	98.9	97.9
アミノ酸残存率 (%)					
アスパラギン酸	100	99.3	99.1	99.2	99.3
トレオニン	100	99.4	99.2	98.3	98.7
セリン	100	100.4	100.4	100.0	101.0
グルタミン酸	100	98.9	98.9	98.7	99.4
プロリン	100	99.2	99.5	97.6	98.3
グリシン	100	99.9	99.8	100.1	99.7
アラニン	100	99.6	99.8	99.4	99.0
バリン	100	99.5	99.7	98.3	99.5
メチオニン	100	100.2	99.8	97.7	98.6
イソロイシン	100	100.2	99.7	98.4	98.6
ロイシン	100	99.5	100.0	98.4	99.2
チロシン	100	98.4	97.6	97.9	96.4
フェニルアラニン	100	98.9	99.2	97.9	98.9
ヒスチジン	100	100.5	101.6	100.2	100.3
リジン	100	102.3	103.8	101.1	101.7
トリプトファン	100	99.5	100.0	96.7	97.2
アルギニン	100	100.6	102.6	100.4	100.9

は認められなかった。pH、ブドウ糖残存率、アミノ酸残存率はいずれも冷暗所保存28日後まで変動は認められなかった。

ワンバッグ型製剤である UC-N の外包装開封後の安定性試験結果を表11, 12に示した。UC-N の

外観は開封直後から微黄色澄明であったが、室温保存、冷暗所保存ともに変色は認められなかった。T₄₃₀%は室温保存14日後、冷暗所保存28日後でも98%以上あり、変動は認められなかった。pHは4.3と他の2製剤に比べると低めであるが、

表9. 隔壁開通後の安定性—室温保存（蛍光灯500lux 1日約10時間照射）
アミノトリバ®2号

n = 3

	開封直後	1日後	3日後	7日後	14日後
外観	無色清澄	無色清澄	無色清澄	微黄色清澄	微黄色清澄
T 430%	98.8	99.0	99.0	98.8	98.3
pH	5.57	5.52	5.50	5.50	5.50
ブドウ糖残存率 (%)	100	102.3	99.5	98.6	98.4
アミノ酸残存率 (%)					
アスパラギン酸	100	99.1	99.2	99.2	100.7
トレオニン	100	99.5	99.2	98.9	99.6
セリン	100	99.3	99.3	99.2	100.7
グルタミン酸	100	99.2	99.6	99.2	99.9
プロリン	100	100.6	100.6	100.4	100.8
グリシン	100	99.0	99.0	98.8	99.5
アラニン	100	99.0	99.1	99.2	99.7
バリン	100	99.1	98.8	98.8	100.7
メチオニン	100	99.5	99.4	98.2	99.3
イソロイシン	100	99.2	99.5	99.0	100.3
ロイシン	100	99.2	99.7	98.8	100.8
チロシン	100	99.2	100.8	101.8	102.5
フェニルアラニン	100	99.0	98.1	98.3	100.3
ヒスチジン	100	99.9	100.2	97.8	99.3
リジン	100	99.0	100.4	97.4	100.6
トリプトファン	100	101.4	101.9	100.4	99.6
アルギニン	100	100.3	101.1	99.0	102.4

経時的な変動は認められなかった。ブドウ糖残存率は室温保存14日後、冷暗所保存28日後でも99%以上であった。アミノ酸残存率もすべて低下は認められなかった。

考 察

ダブルバッグ型製剤の PN-2 および AT-2 の外包装開封後の安定性試験で、アミノ酸液層に着色が認められた。着色はトリプトファンの酸化分

表10. 隔壁開通後の安定性—冷暗所保存 アミノトリパ®2号

n = 3

	開封直後	3日後	7日後	14日後	28日後
外観	無色清澄	無色清澄	無色清澄	無色清澄	無色清澄
T ₄₃₀ %	98.8	99.1	99.2	98.4	99.1
pH	5.57	5.52	5.53	5.53	5.53
ブドウ糖残存率 (%)	100	104.8	102.1	99.1	101.4
アミノ酸残存率 (%)					
アスパラギン酸	100	101.9	102.3	101.7	100.9
トレオニン	100	101.3	101.7	100.5	99.8
セリン	100	101.5	102.1	101.6	101.2
グルタミン酸	100	101.6	102.6	100.8	100.1
プロリン	100	99.7	101.4	99.8	99.9
グリシン	100	100.2	101.2	100.2	99.3
アラニン	100	100.1	100.7	100.1	99.6
バリン	100	100.7	101.8	100.8	100.6
メチオニン	100	101.0	102.0	100.6	99.6
イソロイシン	100	101.7	102.6	101.2	100.5
ロイシン	100	101.5	102.3	100.8	100.3
チロシン	100	100.8	102.3	100.4	100.4
フェニルアラニン	100	100.8	101.4	99.9	99.8
ヒスチジン	100	100.6	102.1	100.9	100.6
リジン	100	100.5	100.9	101.5	100.5
トリプトファン	100	102.9	103.3	102.9	99.5
アルギニン	100	101.3	102.6	102.9	102.1

解により黄色のキヌレニンが生成してくるために起こるものであり⁶⁾, トリプトファンの分解指標である A₃₅₀にも経時的な上昇が認められた。しかしキヌレニンは微量でも黄色が強くなり、A₃₅₀:0.875でもキヌレニン水溶液濃度は0.005W/V%に

過ぎないため⁷⁾, トリプトファンの分解は問題とならない。

ブドウ糖の加熱による分解物5-ヒドロキシメチルフルフラールの指標となる A₂₈₄は、日本薬局方医薬品各条「ブドウ糖注射液」の純度試験で

表11. 外包装開封後の安定性—室温保存（蛍光灯500lux 1日約10時間照射）
ユニカリック®N

n=3

	開封直後	1日後	3日後	7日後	14日後
外観	微黄色清澄	微黄色清澄	微黄色清澄	微黄色清澄	微黄色清澄
T 430%	98.1	98.6	98.9	98.6	98.4
pH	4.32	4.32	4.31	4.30	4.31
ブドウ糖残存率 (%)	100	101.8	99.8	100.2	99.6
アミノ酸残存率 (%)					
アスパラギン酸	100	98.2	100.4	97.9	98.5
トレオニン	100	98.8	100.5	98.4	99.1
セリン	100	98.5	100.3	97.7	98.8
プロリン	100	100.7	100.6	99.5	99.7
グリシン	100	100.0	101.5	99.2	100.2
アラニン	100	100.4	102.2	99.9	101.1
バリン	100	99.5	101.2	99.2	100.0
メチオニン	100	98.4	100.3	97.9	98.1
イソロイシン	100	99.5	101.1	98.6	99.2
ロイシン	100	98.3	100.1	98.1	98.6
チロシン	100	97.0	98.7	95.6	97.2
フェニルアラニン	100	98.4	100.5	98.4	99.5
ヒスチジン	100	99.2	101.3	99.1	99.4
リジン	100	98.5	100.0	97.7	98.2
トリプトファン	100	100.4	104.3	100.4	96.8
アルギニン	100	100.1	101.1	100.5	101.0

0.80以下と規定されている。今回の試験ではPN-2およびAT-2のいずれも規定数値以下であり、経時的な変動も見られなかったことから外包装開封によるブドウ糖への影響はないと考えられる。

PN-2 および AT-2 の隔壁開通後の安定性試験

ではわずかに着色が見られたものの、ブドウ糖残存率やアミノ酸残存率の低下はほとんどみられなかったことから、臨床的には問題はないと言える。ワンバッグ型製剤である UC-N の外包装を開封するとダブルバッグ型製剤の隔壁を開通した場合と同じ条件になるので、隔壁開通後の試験と同

表12. 外包装開封後の安定性—冷暗所保存 ユニカリック®N

n=3

	開封直後	3日後	7日後	14日後	28日後
外観	微黄色清澄	微黄色清澄	微黄色清澄	微黄色清澄	微黄色清澄
T 430%	98.1	98.1	98.5	98.5	98.2
pH	4.32	4.31	4.34	4.34	4.33
ブドウ糖残存率 (%)	100	104.1	100.3	100.6	100.1
アミノ酸残存率 (%)					
アスパラギン酸	100	98.3	97.5	99.4	100.6
トレオニン	100	99.1	98.5	101.4	100.4
セリン	100	99.0	98.0	101.0	100.4
プロリン	100	98.7	98.0	100.9	100.2
グリシン	100	98.6	98.5	101.8	99.3
アラニン	100	98.4	98.5	102.2	99.6
バリン	100	100.1	98.8	101.9	101.9
メチオニン	100	99.3	98.3	101.8	100.0
イソロイシン	100	99.5	99.0	101.8	100.4
ロイシン	100	98.7	97.8	99.9	98.4
チロシン	100	99.3	97.9	102.7	99.9
フェニルアラニン	100	99.5	98.4	101.3	99.8
ヒスチジン	100	100.3	99.1	101.4	99.9
リジン	100	97.8	98.1	101.4	99.2
トリプトファン	100	100.9	101.3	103.9	102.0
アルギニン	100	100.5	100.6	102.0	101.7

様の試験項目を設定した。UC-N は試験前から微黄色清澄の外観であったため、外観上の変化は確認できなかったが、ブドウ糖残存率、アミノ酸残存率ともに低下はなかったことから、やはり臨床上は問題とならないと思われる。

以上のことから、亜硫酸水素ナトリウム添加量を減らした改良型ピーエヌツイン®の外包装開封

後および隔壁開通後の安定性は従来と変わらず、他の TPN キット製剤のアミノトリパ®やユニカリック®についても安定性はほぼ同等であることがわかった。外包装開封後あるいは隔壁開通後の TPN キット製剤はただちに使用するべきではあるが、やむを得ない場合は室温保存で14日以内、冷暗所保存で28日以内に使用すれば品質に影響は

ないと考えられる。

引用文献

- 1) 浜田康次, 井口理恵, 吉原貴子, *JPEN*, **18**, 557-565 (1996).
- 2) 山岡桂子, 中島康雄, *JJSH*, **31**, 717-724 (1995).
- 3) 第13改正日本薬局方解説書, 廣川書店, 東京, C 613-619, (1996).
- 4) J.L.Smith, J.E.Canham and P.A.Wells, *JPEN*, **12**, 394-402 (1988).
- 5) 日本ヘキストマリオンセル社, ピーエヌツイン®添付文書改訂のお知らせ (1996).
- 6) 石黒伊三雄, 長村洋一, 生化学, **44**, 22-31 (1972).
- 7) 日本ヘキストマリオンセル社内資料