阪大病院における高カロリー輸液用微量元素注射剤の調製と品質試験

山路 昭, 倉田義昭, 藤井康子, 笠原伸元

紀氏汎恵, 大西 昇, 平岡栄一

大阪大学医学部附属病院薬剤部*

Preparation and Quality Tests of Trace Element
Injections for Intravenous Hyperalimentation

AKIRA YAMAJI, YOSHIAKI KURATA, YASUKO FUJII, NOBUYUKI KASAHARA

HIROE KISHI, NOBORU ONISHI, and EIICHI HIRAOKA

Department of Pharmacy, Osaka University Hospital*

(Received May 19, 1978)

At Osaka University Hospital, trace element injections for intravenous hyperalimentation (IVH) were prepared and quality tests were conducted on their content uniformity and sterility. The composition of the injections was: IVH-Zn: Zn 20 μ mol; IVH-M: Zn 20 μ mol, Mn 40 μ mol, Cu 5 μ mol, I 1 μ mol. The ingredients were filtrated through 0.45 μ m membrane filter, filled and wet-sterilized at 121° for 20 minutes. The content uniformity was determined by Atomic Absorption Spectrophotometry. The standard contents of the elements in the injections were determined in the range of 90 to 110 w/v%. All lots were negative to Sterility Test (J. P. IX).

Dudrick ら¹⁾ によって臨床応用が確立された高カロリー輸液法 (Intravenous Hyperalimentation, 以下 IVH と略す) は, 近年日本においても急速に発展普及してきたが, 本法では輸液のみで長期間患者の生命を維持し, さらに栄養状態の改善を目的としているために, 投与される薬剤は糖, 電解質, アミノ酸からなる基本液のほかに, ビタミン, 微量元素 (ミネラル) などの必須栄養素の供給が不可欠である。

阪大病院薬剤部では, IVH 療法の進展とともに臨床面での要望にこたえるべく, 簡便性と安全性を兼ね備えた IVH 製剤の開発を検討し, すでに糖・電解質基本液²⁾, IVH 専用ビタミン注射剤³⁾について報告してきた。

微量元素 (亜鉛, 銅, マンガン, 鉄 など) については, 米国の高カロリー輸液用製剤特にアミノ酸製剤中に亜鉛含量が高く, その生体必要量が供給されるとの報告⁴⁾もある。しかし日本における高カロリー輸液製剤全

般にわたる著者らの実験結果⁵⁾では, これら微量金属の含量はきわめて少く, 生体必要量の供給には不十分であり, さらに臨床的にも亜鉛欠乏症⁶⁾などの微量金属の欠乏にもとづく症例が報告されており, これらの微量金属の投与が必須であることが明らかとなった。このような見地から阪大病院薬剤部では医師の要請のもとに昭和49年から IVH 専用の微量元素注射剤を院内製剤化し, 医師により患者の体内レベルを追跡しながら適切な投与がルーチンに行われている。しかしこれらの微量元素の生体必要量はきわめて少量であり, かつその過剰投与は体組織への蓄積により中毒症をきたすおそれもあるので, その投与量を厳重にコントロールする必要がある。そこでこれら微量元素注射剤 (院内製剤名: IVH-Zn および IVH-M) の品質管理を目的として, 原子吸光分析法による簡便かつ正確な含量試験法を検討した。また IVH 施行患者へのリン酸イオンの補給を目的とするリン酸二カルシウム注射剤 (院内製剤名: IVH-P) の含量試験についてもあわせて報告する。

* 大阪市福島区福島 1 丁目 1-50; 1-50, Fukushima 1-chome, Fukushima-ku, Osaka, 553 Japan

実験方法

1. 試薬

製剤用の原料試薬として $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, KI , K_2HPO_4 は和光純薬試薬特級を, $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ は石津製薬試薬特級を用いたが, その表示純度はいずれも 99% 以上であった. 定量分析用標準試薬としては, 和光純薬製原子吸光分析用標準液 (亜鉛, マンガン, 銅, カリウムいずれも 1,000 ppm) を使用した. リン酸イオンの滴定には容量分析用 1/10 N 塩酸 (和光純薬製) を用いた.

2. 製剤の調製法

IVH-Zn: $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 5.75 g を注射用蒸留水 (大塚製薬) で全量 1,000 ml に溶解し, 0.45 μm のセルロースアセテート製メンブランフィルター (ミリポア社, 直径 25mm) を通してろ過し, 1 ml ずつ分注後, 121°, 20 分間高圧蒸気滅菌した.

IVH-M: $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 2.875 g, $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 3.958 g, $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 0.426 g, KI 0.083 g を注射用蒸留水にて溶解し全量を 1,000 ml とし, 0.45 μm メンブランフィルターでろ過し, 2 ml ずつ充填したのち, 121°, 20 分間高圧蒸気滅菌した.

IVH-P (phosphate 16 mEq/20ml): K_2HPO_4 139.3 g を注射用蒸留水にて 2,000 ml とし, 0.45 μm メンブランフィルターで減圧ろ過し, 20 ml ずつ充填後, 121°, 20 分間高圧蒸気滅菌した.

3. 原子吸光分析

装置は日立 170-50 型を用い, フレーム方式により測定した. 測定波長は亜鉛 213.9 nm, 銅 324.8 nm, マンガン 279.5 nm で原子吸光分析を行い, 測定値は 3 回の平均値として求めた. カリウムは 766.5 nm の測定波長で炎光法により測定した.

4. 含量試験

IVH 用微量元素注射剤 (IVH-Zn, IVH-M) の含量試験は各ロットの検体 1 ml を注射用蒸留水で 1,000 倍希釈 (10 倍希釈を 3 回) し, 亜鉛, マンガン, 銅を前述の原子吸光法で測定し, 標準液の検量線より各元素の濃度を求めた. カリウムの測定には検液を 10 倍希釈し炎光法で求めた.

IVH-P のリン酸イオン (PO_4^{3-}) の定量には検体 5 ml を 2% 塩化ナトリウム液で全量 20 ml とし, メチルオレンジを指示薬として 1/10 N 塩酸で滴定し, 次の計算式より求めた⁷⁾.

1 アンブルあたりの K_2HPO_4 の量 (g)

$$= 1/10\text{N 塩酸滴定量} \times 17.4 \times 10^{-3} \times 20/5$$

5. 無菌試験

第 9 改正日本薬局方に準じて行った. 細菌試験にはチオグリコール酸培地 I を, 真菌試験にはブドウ糖, ペプトン培地を使用した.

結果および考察

1. IVH 用微量元素注射剤の処方

亜鉛などの重金属の生体必要量については不明な点が多く, 特に IVH のような非経口投与量については現在まだ研究中であるが, 阪大病院では Wretling⁸⁾ の提唱している必要量を参考として, 表 1 に示す含量の製剤を調製している. また, 比較資料として Dudrick⁹⁾, Shils¹⁰⁾ の処方案および治験薬 (ミドリ十字製) の処方を記した. 現在, 阪大病院第一外科の岡田らにより IVH 施行時における微量元素の投与量に関して詳細な研究がなされているが, 亜鉛については血清レベルの解析, 病態所見などより成人患者 1 日あたり 60 μmole が必要であるとの結果であり¹¹⁾, 亜鉛欠乏患者には IVH-Zn (20 μmole) を 1 日 3 本投与している. また日本薬学会の「Hyperalimentation 用輸液に関する実態調査報告」(1978)¹²⁾ によると 5 大学病院でトレースエレメントが製剤または処方されているが, その処方是一般に亜鉛, マンガン, 銅, ヨードを含み, 含量, 濃度は各大学によりそれぞれ異なっているのが現状である. 鉄については患者の貧血症状により市販の静注用鉄剤が投与されるが, IVH 専用鉄注射剤の検討は未だなされていない. 本院では 1 日必要量の鉄 (1~2 mg) を含む IVH 用鉄注射剤の開発を目的として, 種々の鉄コロイドを調製し, 輸液中での安定性と bioavailability について現在検討中である.

なお, 日本における糖電解質製剤, アミノ酸製剤などに不純物として含まれる微量元素 (亜鉛, 銅, マンガン, 鉄) の含量は著者らの測定結果ではすべて 0.1 ppm 以下であり, 米国の製剤⁴⁾ (特にアミノ酸製剤) にくらべると約 1/100~1/10 であった. また IVH 施行に使用する点滴セット, フィルターからの溶出も全く認められなかったため, これら重金属が不純物として混入, 供給される量は無視でき, したがって生体への投与量は微量元素注射剤に含まれる量に限定されるとみてよい.

2. 品質試験

病院における院内製剤は少量, 多品目生産に特徴があり, これらをすべて品質試験することは容易ではない. しかし近年 GMP 実施にみられるごとく, 製剤の品質向上が強く要求され, 院内製剤にも GMP の概念の導入と

表 1. IVH 用微量元素注射剤の処方

	院内製剤 (阪大病院)		治 験 薬 (ミドリ十字)	DUDRICK ⁹⁾ *	SHILS ¹⁰⁾ *
	IVH-Zn	IVH-M			
Zn	1.3mg (20 μ mol)	1.3mg (20 μ mol)	1.012mg	2.8mg	2~4mg
Mn		2.2mg (40 μ mol)	1.341mg	2.8mg	1~2mg
Cu		0.32mg (5 μ mol)	0.534mg	1.54mg	1 mg
I		0.13mg (1 μ mol)			70~140 μ g
Fe				1.4mg	1 mg
Cr					15 μ g
F					1~2mg
Co			0.399mg		

* 体重70kgのIVH施行成人患者の1日必要量(案)

実施が必要であろう。特に微量金属のような有効量と中毒量の幅の小さい薬物では、正確な含量と均一性が保証された製剤が要求される。この点より昭和52年5月から10月まで阪大病院で製剤化した微量元素注射剤 (IVH-M, IVH-Zn) の全ロット (約1年分の使用量) について含量試験および無菌試験を試みた。

亜鉛、マンガン、銅の定量法としては EDTA 滴定法、比色定量法などが一般的であるが、簡便かつ感度の高い原子吸光分析法の適用を検討した。原子吸光法では各金属濃度が 10 ppm 以上では良好な検量線が得られず、含量試験には検体を注射用蒸留水で 1,000 倍希釈して測定した。各元素の標準液の検量線は、図 1 に示す濃度範囲内では吸光度と濃度の間に原点を通る良好な直線性を示し、製剤希釈液の定量が可能となった。なおヨード含量については製剤原料として KI を用いているため、カリウムを測定することにより、間接的にヨードを定量することとしたが、カリウムについては原子吸光法では再現性が悪く、炎光法を用いた結果 0.1~0.5 ppm の濃度範囲で定量可能であった。

院内製剤 IVH-Zn および IVH-M 注射剤の各ロットの原子吸光法による含量試験の結果を表 2 に示した。IVH-Zn については 91.8~102.5% と比較的良好な結果であったが、IVH-M では特にマンガンの含量が前者 3 ロットでやや低く、ロット番号 107725 では 88.7% の値を示した。著者らは院内製剤の含量規格を一応、90~110% (w/v) と定めたが、1 ロットが院内規格で「不適」と判定された。このマンガンの含量の低値の原因として試薬の $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ の吸湿による純度低下が考えられたので、新たに試薬を購入し、開封後直ちに製剤に使用しその後はデシケーター内に保管した。その結果ではロット番号 107726, 107731 にみられるごとく、105.6%,

110% の含量を示し院内規格に適合した。

IVH-P についてはリン酸含量を滴定法で測定したが、表 3 に示すように 94.0~95.5% と非常に均一性のある製剤含量が確認された。これは原料である K_2HPO_4 の秤取量が多いので、その点での誤差が少いためと考えられる。

IVH-Zn, IVH-M, IVH-P の製剤工程における分解などによる含量低下は認められず、さらに保存中における安定性試験でも、6 カ月室温保存の結果では 3 製剤ともに含量低下は認められなかった。

なお無菌試験については全ロットが「適」と判定された。

以上のように、阪大病院薬剤部では IVH 用微量元素

表 2. 微量元素注射剤の含量試験の結果

IVH-Zn 注

ロット番号	含量(W/V%)	ロット番号	含量(W/V%)
057725	101.0	077725	101.0
067707	102.5	087711	97.9
077702	101.0	087722	91.8
077706	97.9	097701	96.4

IVH-M 注

ロット番号	含 量 (W/V %)			
	Zn	Mn	Cu	K
057727	96.4	91.9	91.9	99.2
087709	94.8	91.9	98.2	94.7
107725	96.7	88.7	102.0	97.5
107726	107.1	105.6	107.7	96.7
107731	91.8	110.0	100.8	107.9

図 1. 原子吸光法での各元素の検量線

表 3. IVH-P の含量試験の結果

ロット番号	含量 (w/v%)
057718	95.5
057730	94.5
077704	94.0
087703	95.5
087704	94.5
087710	95.5
087719	95.0
087724	95.0
087731	95.0

注射剤の製剤化とその品質試験を実施している。本院では1年間の製剤計画に基づき、安定性の高いこれら注射剤については約1年分の使用量をできるだけまとめて製剤化し、全ロットの品質試験を一度に実施できる方針で行っているが、原子吸光法は非常に短時間(2~4時

間)に全検体中の4元素の定量が可能であり、その簡便性もあわせて院内製剤の含量試験法としては最適であると考えられる。

阪大病院薬剤部注射剤室では現在、前述の注射剤以外に約10品目の注射剤と7品目の点眼剤および約10品目の外用滅菌液剤を院内で製剤化している。それらの品質試験として定期的に無菌試験を実施し、さらに必要なものについては主薬の含量試験を高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、分光光度法などにより定量または半定量を実施もしくは検討中である。

文 献

- 1) S. J. Dudrick, D. W. Wilmore, H. M. Vars, J. E. Rhoads: Surgery, 64, 134 (1968).
- 2) 笠原伸元, 岡田 正: 医学のあゆみ, 86, 198 (1973).
- 3) 山路 昭, 藤井康子, 佐藤健太郎, 笠原伸元, 紀氏汎恵, 平岡栄一: 薬剤学, 投稿中.

- 4) C. A. Shearer, R. C. Bozian : Drug Intell. Clin. Pharm., 11, 465 (1977).
- 5) 山路 昭, 倉田義昭, 藤井康子, 笠原伸元, 紀氏汎恵, 平岡栄一, 高木洋治, 板倉丈夫, 岡田 正 : 医学のあゆみ, 105, 934 (1978).
- 6) A. Okada, Y. Takagi, T. Itakura, M. Satani, H. Manabe, Y. Iida, T. Takagi, M. Iwasaki, N. Kasahara : Surgery, 80, 629 (1976).
- 7) 高木誠司 : 定量分析の実験と計算, 共立出版, 第2巻, p153 (1961).
- 8) A. Wretling : Nutr. Metabol., 14, 1 (1972).
- 9) S. J. Dudrick, J. E. Rhoads : J. Amer. Med. Ass., 215, 939 (1971).
- 10) M. Shils : Drug Intell. Clin. Pharm., 6, 385 (1972).
- 11) 岡田 正, 池田義和, 亀頭正樹, 宗田滋夫, 高木洋治, 板倉丈夫, 金 昌雄, 中川公彦, 山下 裕, 笠原伸元, 紀氏汎恵 : 外科治療, 38, 177 (1978).
- 12) 日本薬学会薬剤学委員会 : Hyperalimentation 用輸液に関する実態調査報告 (1978).

《健保適用》

急性副腎皮質機能不全症及び ショック等の急性期に！

SAXIZON

水溶性ヒドロコルチゾン製剤

サクシゾン

適応症

急性および慢性リウマチ性疾患、急性副腎皮質機能不全症、急性過敏症、喘息、播種性紅斑性狼瘡、各種アレルギー性疾患、ショック状態における救急、各種急性中毒（薬物、自家中毒等）、多形滲出性紅斑、アジソン氏病

《使用上の注意》

用法、用量、使用上の注意などは製品添付文書をご参照下さい。

※医師等の処方せん指示により使用すること。

あしたの健康を考える

日研化学株式会社

本社 東京都中央区築地5-4-14