静注用 γ -グロブリン製剤の検討 —主として溶解時における起泡の比較

西谷篤彦, 牛久幸泰, 中野孝志, 沢井とし, 岩崎由雄
東京大学医学部附属病院分院薬剤部*

Evaluation of Intravenous γ -Globulin Preparation —Comparison of Effervescence on Dissolution

ATSUHIKO NISHITANI, YUKIYASU USHIKU, TAKASHI NAKANO,
TOSHI SAWAI, and YOSHIO IWASAKI
Pharmacy, Tokyo University Branch Hospital*

(Received December 8, 1980)

Recently, different kinds of intravenous γ -globulin are introduced to medical field, where they are used in combination with antibiotics for infections, autoimmune disease, malignant tumors and so forth. γ -Globulin preparations are manufactured by various pharmaceutical companies in different prescription, method of preparation and reconstruction, and kits and containers for reconstruction.

Considering the safety of drug in use, we investigated the stability and effervescence at dissolution of 5 commercial intravenous γ -globulin products, change with time in effervescence volume as well as sensitive manual test method on product handling from the standpoint of the drug management. In addition, problems related to intravenous γ -globulin in use were studied to make an overall evaluation of γ -globulin.

近年, 各種静注用 γ -グロブリン製剤が市販され, 感染症, 自己免疫疾患, 悪性腫瘍などに抗生物質と γ -グロブリン製剤の併用がなされている¹⁾. 市販 γ -グロブリン製剤には各社製品があり, 製品によって処方内容, 製造方法, 溶解用セット, 容器などが異なっている.

今回著者らは, 病院における薬品使用上の安全性を考慮して, 薬剤管理の立場から市販静注用 γ -グロブリン製剤 5 品目につき, 溶解時における起泡性と安定性並びに泡の体積の経時変化, および官能検査手法による製剤の使い易さと製品試験を行い, 各社静注用 γ -グロブリン製剤の使用上の問題点について²⁾ 検討し, 総合的に γ -グロブリン製剤の評価を行った.

実験の部

試料

ガンマベニン (Lot No. 364BC32), グロブリン V

* 東京都文京区目白台 3 丁目 28-6; 28-6, Mejirodai 3-chome, Bunkyo-ku, Tokyo, 112 Japan

(Lot No. 11), 静注用グロブリン (Lot No. 52), グロベニン (Lot No. 045), ヴェノグロブリン (Lot No. 144) の 5 品目を使用した. なお試料は各製品とも 1 バイアル中 2.5 g 製剤である.

実験方法

試料を各添付文書の操作指示に従い, 溶解液 50 ml を注入し, 泡をたてないように静かに振り, 内容物を溶解する. その時の溶解性, 溶解時間, 起泡性を測定検討し, あわせてセット操作方法, 注入方法の良否, 沈殿の有無を官能検査により検討した.

泡の体積の測定

各試料バイアル中の空間部をヘリウムガスと置換し, 起泡に含まれた部分の空気の量をガスクロマトグラフィーにより定量し, 全体の体積から泡の体積を測定した.

泡の体積の経時変化

各試料における泡の体積の経時変化は, 共栓付試験管に溶液 2 ml をとり振とう器で一定条件で泡立て, 泡の体積を測定した.

官能検査

パネル：薬剤業務に従事しているものの中から選び、訓練を行い、識別可能な5名を選びパネルとし、官能検査手法の常法³⁻⁶⁾により溶液2 mlを一定条件で振り、沈殿物、起泡性、溶解性など外観変化について総合判定した。

結果および考察

図1は各 γ -グロブリン製剤の溶解用セットを示したもので、図で示すように一般に注射剤は同じ主薬の製品

でも各メーカーによって処方内容、製造方法、溶解用セット、溶解方法、容器などが異なることがしばしばある。したがって製品の保存などを正しく守ることと同様に、溶解方法についても十分に考慮する必要があると思われる。

表1は各 γ -グロブリン製剤の溶解方法について比較した結果を示した。セットの操作方法、セット時には両頭針を使って溶解する製品、針さし込み部分のゴム幅のせまい製品は比較的取扱いにくいという評価を示す。

図1. 各社 γ -グロブリン製剤 (溶解用セット)

セットの操作方法中、注入時においては、D社の製品はバイアルが回転しやすく、二つのバイアルを保持しながら操作する必要があるので、操作しにくいという評価を示す。セットの操作方法中、溶解時にはB, C, E社の各製品に難溶性粒子が浮遊し、器壁固着が認められた。

セット操作方法中、注入時の起泡についてはA社の製品が注入の速度調節が可能のため比較的起泡が少なく、B, C, E社の製品は溶解液が急激に注入されて非常に多くの起泡が認められた。D社の製品は注入の速度調節が可能であるが、チューブ中央部分の圧縮のくり返しによって注入するため、慣れないと溶解時間のバラツキが大きく、起泡など各社製品間で差が認められた。なお溶解時間は平均値で単位は秒である。

表2は溶解時の泡の体積を測定した結果を示す。D, E 2社は泡の体積が最小4 ml, 最大7 mlとなり、A, B, C 3社では最大1.5 mlであり、ほとんど1 ml以下で各社製品間に差が認められた。また起泡の状態は、

A社は溶解時には起泡が見られず最も良好な結果を得た。B, C社はバイアル内圧が減圧になっており、注入時には大きな起泡がバイアル全体に観察された。D, E社はバイアル内が常圧のため注入後の泡の減少はみられなかった。なおE社の起泡の体積は補正した値を示す。

図2は溶解した各社 γ -グロブリン製剤と0.5%サポニン溶液について一定条件で泡立てた時の泡の体積の経時変化を示す。縦軸は泡の高さ4h, 横軸は時間を示す。またここで0.5%サポニン溶液を同じ条件で対象試料として経時的に観察した。図に示すとおり各社製品間に差があることが定性的に認められた。

表3は各 γ -グロブリン製剤の溶解時における沈殿物の有無、起泡性、溶解性などの外観変化について官能検査を行った結果を示す。判定は3段階として、+3, +2, +1の評価を与え、また判定は1検査員が1試料につきランダムに5回くりかえし、その平均値を判定データとした。その結果について実験計画法にもとづき各試料間の平均値を分散分析した結果、本実験の範囲では試料の間

表1. 各社 γ -グロブリン製剤 (溶解方法の比較)

試料	セ ッ ト の 操 作			泡 立 ち (注入時)	溶解時間 (秒)	備 考
	セ ッ ト 時	注 入 時	溶 解 時			
A	△	○	○	○	120~150	有
B	△	○	×	×	120~290	無
C	△	○	×	×	120~270	無
D	○	×	△	△	バラツキ大	有
E	○	○	×	×	180~390	無

評価: ○良好, △中間, ×不良

備考: 注入速度調節の有無

表2. 各社 γ -グロブリン製剤 (溶解時の泡の量)

試料	項目	Vial体積	注 入 量	Vial内圧	気泡の体積	泡 立 ち の 状 態
A		106	51	減圧	0.1~0.4 ml	ほとんど泡立ちがない
B		122	49	減圧	0.1~0.4 ml	注入時は大きな気泡が Vial 全体に広がるが常圧にもどると消える.
C		93	50	減圧	0.3~1.5 ml	〃
D		124	51	常圧	4.3~7.0 ml	注入時から大きな泡が立ち注入後泡は減少しない
E		138	51	常圧 (N ₂ 置換)	(4.0~5.3*) ml	〃

表3. 各社 γ -グロブリン製剤 (官能検査値)

試料	A	B	C	D	E	計
パネル						
1	3	3	1.8	2.2	1.2	11.2
2	3	3	1.6	2.0	1.4	11.0
3	3	3	1.8	2.4	1.2	11.4
4	3	3	2.0	2.2	1.2	11.4
5	3	3	1.6	2.0	1.2	10.8
計	15	15	8.8	10.8	6.2	55.8

には危険率1%で差があり, またパネル間には差がないことが認められた.

総 括

一般にタンパク質を変性させる要因は多数考えられているが, タンパク質を泡立たせると変性することは知ら

れているところである^{7,8)}. その起泡性のために, 静注として投与することはあまり好ましいことではないので, 泡の体積はできるかぎり少なくすることが必要であると考えられる. また溶解の際の装置も各社異なっているが, なるべく泡を少なくするために操作が容易で, かつ溶解時の溶解液の流速を調節することができれば使用

図2. 各社 γ -グロブリン製剤 (泡の量の経時変化)

に便利であると考えられる。今後さらに粉末注射剤自身の異物、ゴム栓のコアリング^{9,10)}、ファイナルフィルター、補体結合性^{11,12)} など、あるいは臨床的な使用上の問題点について検討を加える必要があると思われる。

参考文献

- 1) 早川 浩：最新医学，34 (7)，1442～1448 (1979)。
- 2) 吉成昌郎：薬事新報，1040，68～70 (1979)。
- 3) 野呂影勇：工場技術者のための官能検査入門，日本規格協会，1976。
- 4) 三浦新監修：官能検査ハンドブック，日科技連，

1969。

- 5) 三浦新監修：工場における官能検査の進め方，日科技連，1969。
- 6) 情報処理学会編：情報処理ハンドブック，オーム社，1975。
- 7) 志村憲助著：蛋白質生化学，170～173，朝倉書店，1955。
- 8) 安藤鋭一郎：タンパク質化学，521～525，共立出版，1948。
- 9) 井上良則：薬局，30 (5)，37～42 (1979)。
- 10) 寺尾求馬：薬局，30 (5)，1～6 (1979)。
- 11) 尾上 薫：最新医学，32，396～559 (1977)。
- 12) 山村雄一：日本臨牀，35，1577～1719 (1977)。

Cepharanthin

セファランチン

【健保適用】

セファランチンは、ツツラフジ科植物タマサキツツラフジから発見されたビスコクラウリン型アルカロイドで、多年にわたる基礎的、臨床的研究により広く臨床面に応用されています。特に最近では、生体膜や免疫の分野での研究が進められています。

《作用》

●生体膜の安定化

放射線、重金属、蛇毒など種々の膜の不安定化物質により亢進した白血球や赤血球膜の透過性を低下させ、膜を安定化させることによってK⁺の遊出や溶血現象を抑制する。

アレルギーにおける肥満細胞からのヒスタミンの遊離を抑制する。

●脂質過酸化反応抑制

老化に伴い増加する脂質過酸化反応や、放射線のラジカル反応による細胞

障害を抑制する。

●免疫機能の促進

放射線および抗腫瘍剤などによる細胞障害を予防し、障害された網内糸の賦活・骨髄幹細胞の増加、ならびに脾の造血を促し抗体産生を回復させる。

《適応症》

放射線による白血球減少症
円形脱毛症・乾癬性脱毛症
滲出性中耳カタル
気管支喘息
咬傷

化研生薬株式会社

本社 東京都中央区日本橋室町2-1 三井ビル
東京営業所 東京都三鷹市下連雀3-37-10
大阪営業所 大阪府東区瓦町2-55 三和ビル