HPN 用高カロリー輸液製剤の処方設計(第5報) —高カロリー輸液に添加されたインスリンの残存率に及ぼす 亜硫酸水素ナトリウムおよび糖質の影響—¹

木村美智男*, 一川悦子, 石井紀江, 森 博美, 山崎 太
大垣市民病院薬剤部²

Prescription Design for Total Parenteral Nutrition for HPN (V) —Effects of Sodium Bisulfate and Saccharides on Residual Insulin Ratio in High-Calorie Infusions—¹

Michio Kimura*, Etsuko Ichikawa, Norie Ishii, Hiromi Mori and Futoshi Yamazaki

Department of Pharmacy, Ogaki Municipal Hospital²

[Received June 23, 2003
Accepted September 21, 2003]

We previously reported that in long-term studies on residual ratios of insulin added to high-calorie infusions, the ratio decreased daily in some formulations but did not in other formulations.

In the present study, the reasons for the above difference were investigated by measuring long-term residual insulin ratios in specimens that contained sodium bisulfate and saccharides in the same ratios as in high-calorie infusions (Unicaliq[®] L, Unicaliq[®] N, Aminotripa[®] No.1 and Aminotripa[®] No.2), those in which glucose, fructose or xylitol was substituted for the saccharides in these infusions and those in which substitute saccharides were added in the same ratios as the saccharides in Aminotripa[®] No.1 and Aminotripa[®] No.2 (glucose : fructose : xylitol = 4 : 2 : 1).

The results indicated that the residual ratio of insulin added to high-calorie infusions was not influenced by types of saccharides or their combination ratios but by the relative quantities of sodium bisulfate and saccharides. The residual insulin ratio decreased when the gram amount of saccharide per 1 g of sodium bisulfate (G/g) was 364.8 or below and there was a marked decrease when G/g was particularly small. There was no decrease in residual insulin ratio when G/g was 466.0 or above.

The above results could be used as reference indices in the selection of high-calorie infusions for HPN that will demonstrate high stability when insulin is added.

Key words — insulin, total parenteral nutrition, sodium bisulfate, saccharide, home parenteral nutrition (HPN), long-term test

はじめに

われわれは、薬剤部であらかじめ HPN 用高カロリー輸液にインスリンを添加したものを投薬するという症例を経験した。そして、これまでに製剤の安定性を確認するために、高カロリー輸液へのインスリン添加時におけるその残存率の長期試験を行った。その結果、ハイカリック[®]液—2号+プロテアミン[®] 12X+10%NaCl、およびユニカリック[®]L・N においては経日的なインスリ

ンの残存率の低下を認めたが、アミノトリパ[®]1号・2号においては、7日間ともほぼ85%を維持していた^{1,2)}。

ところで、インスリンは亜硫酸イオンの存在によって分解が促進されるが、そこに glucose が共存するとこの反応は抑制されるという報告³⁾がある。また、糖質として、ユニカリック[®]L・N では glucose を使用し、アミノトリパ[®]1号・2号では glucose, fructose, xylitol を使用している。したがって、われわれは、高カロリー輸液中の亜硫酸水素ナトリウム量と糖質量、糖質の種類、およびその配合比が、インスリンの残存率に影響を及ぼすの

¹ 本論文の要旨は第12回日本医療薬学会年会(2002年10月, 福岡)において発表した。

² 岐阜県大垣市南頬町 4-86; 4-86, Minaminokawa-cho, Ogaki-shi, Gifu, 503-8502 Japan

ではないかと推測した。
そこで今回は、これを検証すべく各種の検体を調製し、インスリンの長期残存率に対する亜硫酸水素ナトリウムおよび糖質の影響を検討した。

材料および方法

今回、実験に用いた材料と方法を下記に示す。

1. 材料

インスリンはヒューマリン®R 注-U40(インスリン)(日本イーライリリー(株), Lot No. 5 MJ79MAA)を使用した。試薬として HPLC 用アセトニトリル(和光純薬工業(株)), 60%過塩素酸(和光純薬工業(株))を使用した。さらに、試薬特級の亜硫酸水素ナトリウム, Xylitol, D-(+)-

Glucose, D-(+)-Fructose(和光純薬工業(株))および注射用蒸留水(大塚製薬(株))を用いた。試験管はニプロ真空採血管(ニプロ(株)NP-PN0909)を使用した。

2. 方法

表1に示すワンバッグ製剤のユニカリック®L・N(1000mL), およびツインバッグ製剤のアミノトリバ®1号(850mL)・2号(900mL)の下室に含まれる亜硫酸水素ナトリウム量と糖質量を、これらの製剤と同じ割合で注射用蒸留水に溶かした検体(YL, YN, A1, A2)をそれぞれ表2のごとく100mLずつ調製した。そして、試験管内に各検体を取り出し、インスリン濃度が0.01単位/mLとなるように、オートピペット(PIPET-MAN®P, GILSON 社)を用いてインスリンを添加して、1, 3, 5, 7日

表1. 既製高カロリー輸液の組成

輸液 内容	ユニカリック®L	ユニカリック®N	アミノトリバ®1号	アミノトリバ®2号
容量	1000mL	1000mL	上室液(アミノ酸液) 250mL 下室液(糖・電解質液) 600mL	上室液(アミノ酸液) 300mL 下室液(糖・電解質液) 600mL
NaHSO ₃	0.48g/L	0.48g/L	上室 0.2g/L 下室 0.5g/L	上室 0.2g/L 下室 0.5g/L
Glu	125g	175g	79.8g	100.2g
Fru	—	—	40.2g	49.8g
Xyl	—	—	19.8g	25.2g
*G/g	260.4	364.6	466.0	584.0

NaHSO₃:亜硫酸水素ナトリウム、Glu:glucose、Fru:fructose、Xyl:xylitol

* G/g:亜硫酸水素ナトリウム1gに対する糖質のグラム数

表2. ユニカリック®L・Nおよびアミノトリバ®1号・2号をモデルにした各検体の組成

対象		*ユニカリック®L	*ユニカリック®N				*アミノトリバ®1号				*アミノトリバ®2号
検体	コントロール	YL	YN	YN-A	YN-Fru	YN-Xyl	A1	A1-Glu	A1-Fru	A1-Xyl	A2
NaHSO ₃ (g/100mL)	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05 *(+0.02)	0.05 *(+0.02)	0.05 *(+0.02)	0.05 *(+0.02)	0.05 *(+0.02)
Glu(g/100mL)	—	13.02	18.23	10.41	—	—	13.3	23.3	—	—	16.7
Fru(g/100mL)	—	—	—	5.21	18.23	—	6.7	—	23.3	—	8.3
Xyl(g/100mL)	—	—	—	2.61	—	18.23	3.3	—	—	23.3	4.2
計		13.02	18.23	18.23	18.23	18.23	23.3	23.3	23.3	23.3	29.2
G/g	0	260.4	364.6	364.6	364.6	364.6	466.0	466.0	466.0	466.0	584.0

* 今回の実験において、ユニカリック®L・Nおよびアミノトリバ®1号・2号に含まれる電解質や有機酸による亜硫酸水素ナトリウムへの影響は考慮しなかった

* * 投薬日毎に添加した上室液に含まれる亜硫酸水素ナトリウム量
NaHSO₃:亜硫酸水素ナトリウム、Glu:glucose、Fru:fructose、Xyl:xylitol

YL,YN : ユニカリック®L・Nに含まれる亜硫酸水素ナトリウムと糖質量をそれぞれ同じ割合に配合したもの
YN-A : YNに含まれるglucose量をアミノトリバ®1号・2号に含まれるglucose・fructose・xylitol量に換算して調製したもの
YN-Fru : YNに含まれるglucoseをfructoseに置き換えたもの
YN-Xyl : YNに含まれるglucoseをxylitolに置き換えたもの
A1,A2 : アミノトリバ®1号・2号の下室に含まれる亜硫酸水素ナトリウムと糖質量をそれぞれ同じ割合に配合し、投薬日毎に上室液を添加したもの
A1-Glu : A1に含まれる糖質をglucoseに置き換え、投薬日毎に上室液を添加したもの
A1-Fru : A1に含まれる糖質をfructoseに置き換え、投薬日毎に上室液を添加したもの
A1-Xyl : A1に含まれる糖質をxylitolに置き換え、投薬日毎に上室液を添加したもの

目分の検体を1 mLずつ調製した。なお、A1とA2には、投薬日毎にアミノトリパ®1号・2号の上室に含まれる亜硫酸水素ナトリウムと同じ濃度の溶液(以下、上室液と略す)を、それぞれに0.42mLおよび0.50mL添加しよく混合した。次に、コントロール、YN中の糖質の種類とその配合比を変化させたYN系3種類(YN-A, YN-Fru, YN-Xyl), およびA1中の糖質の種類とその配合比を変化させたA1系3種類(A1-Glu, A1-Fru, A1-Xyl)についても同様に調製した。

コントロール：亜硫酸水素ナトリウムを0.05g/100mL含む水溶液

YN-A：YNに含まれるglucose量をアミノトリパ®1号・2号に含まれるglucose・fructose・xylitol量に換算して調製したもの

YN-Fru：YNに含まれるglucoseをfructoseに置き換えたもの

YN-Xyl：YNに含まれるglucoseをxylitolに置き換えたもの

A1-Glu：A1に含まれる糖質をglucoseに置き換え、投薬日毎に上室液を添加したもの

A1-Fru：A1に含まれる糖質をfructoseに置き換え、投薬日毎に上室液を添加したもの

A1-Xyl：A1に含まれる糖質をxylitolに置き換え、投薬日毎に上室液を添加したもの

検体の採取は、YLとYN系4種類(YN, YN-A, YN-Fru, YN-Xyl)においては、第1日目はインスリン添加直後、12, 24時間後に、3, 5, 7日目は1, 12, 24時間後に行った。一方、A1系4種類(A1, A1-Glu, A1-Fru, A1-Xyl)とA2においては、第1日目は上室液の添加直後、12, 24時間後に、3, 5, 7日目は上室液添加、1, 12, 24時間後に行い、HPLCにてそれぞれの検体のインスリン残存量を測定した。

なお、結果は、第1日目のインスリン添加直後、および上室液添加直後のインスリン残存率を100%とし、以下それに対する割合で示した。また、既報¹⁾と同じく、インスリン残存量の測定実験に用いた試験管へのインスリン吸着の影響はないものとした。

さらに、亜硫酸水素ナトリウムと糖質の含有量の比率を分かりやすくするため、亜硫酸水素ナトリウム1gに対する糖質のグラム数をG/gとして表した。今回の実験において、A1系4種類とA2では、アミノトリパ®1号・2号の下室にあらかじめ7日分のインスリンを添加して、投薬日毎にその上室と下室の隔壁を開通混和することを想定した。この際、前報²⁾において、上室と下室の内容を投薬日毎に混和した場合、その24時間後にもインスリン残存率は低下しないことが確認されている。したがって、表2におけるA1系4種類とA2のG/gは、アミノトリパ®1号・2号の下室に含まれる亜硫酸水素

ナトリウム量と糖質量にて、算出した。

3. インスリン定量法

インスリンの定量は峯本ら⁴⁾の方法を参考にして、以下の条件でピーク面積を測定した。なお、結果は理論濃度に対する割合で示した。

HPLC装置として、ポンプはLC-10A(株式会社島津製作所)、カラムはShim-pack CLC-ODS(M)4.6×150mm(株式会社島津製作所)を用い、カラム温度は40℃とした。移動相は1.4%過塩素酸とアセトニトリル(70:30v/v)の混液を用い、室温下、流量1.0mL/minで検出した。検出器はSPD-M10A(株式会社島津製作所)を用い、検出波長はUV210nmとした。なお、採取した検体からマイクロシリッジにて100μLを秤取し、HPLC装置に注入した。

統計処理

第1日目のインスリン添加直後のインスリン残存率とその後の残存率との有意差検定には、分散分析およびFisher's PLSDを用いた。

結果

図1にコントロールにおけるインスリン残存率の経日の推移を示した。コントロールでは、インスリン残存率の経日の低下が認められ、7日目の24時間後には、 $68.3 \pm 2.5\%$ となった。これは、1日目のインスリン添加直後と比較して有意($P < 0.05$)なインスリン残存率の低下を示した。

図2にYLにおけるインスリン残存率の経日の推移を示した。YLでは、インスリン残存率の経日の低下が認められ、7日目の24時間後には、 $77.8 \pm 2.8\%$ となった。これは、1日目のインスリン添加直後と比較して有意($P < 0.05$)なインスリン残存率の低下を示した。

図3にYN系(YN, YN-A, YN-Fru, YN-Xyl)における

図1. コントロールにおけるインスリン残存率の経日の推移

インスリン残存率の経日的推移を示した。YN, YN-Aでは、ともにインスリン残存率の経日的な低下が認められ、7日目の24時間後には、それぞれ $83.9 \pm 1.9\%$, 84.2

YL: ユニカリック®Lに含まれる亜硫酸水素ナトリウムと糖質量をそれぞれ同じ割合に配合したもの

図2. YLにおけるインスリン残存率の経日的推移

YN : ユニカリック® Nに含まれる亜硫酸水素ナトリウムと糖質量をそれぞれ同じ割合に配合したもの
 YN-A : YNに含まれるglucose量をアミノトリパ®1号・2号に含まれるglucose・fructose・xylitol量に換算して調製したもの
 YN-Fru : YNに含まれるglucoseをfructoseに置き換えたもの
 YN-Xyl : YNに含まれるglucoseをxylitolに置き換えたもの

図3. YN系(YN, YN-A, YN-Fru, YN-Xyl)におけるインスリン残存率の経日的推移

A1 : アミノトリパ® 1号の下室に含まれる亜硫酸水素ナトリウムと糖質量をそれぞれ同じ割合に配合し、投薬日毎に上室液を添加したもの
 A1-Glu : A1に含まれる糖質をglucoseに置き換え、投薬日毎に上室液を添加したもの
 A1-Fru : A1に含まれる糖質をfructoseに置き換え、投薬日毎に上室液を添加したもの
 A1-Xyl : A1に含まれる糖質をxylitolに置き換え、投薬日毎に上室液を添加したもの

図4. A1系(A1, A1-Glu, A1-Fru, A1-Xyl)におけるインスリン残存率の経日的推移

$\pm 1.9\%$ となった。これは、1日目のインスリン添加直後と比較して有意($P < 0.05$)なインスリン残存率の低下を示した。また、YN-Fru, YN-Xylでも、ともにインスリン残存率の経日的な低下が認められ、7日目の24時間後には、それぞれ $88.7 \pm 5.3\%$, 86.3 ± 3.6 となった。これも、1日目のインスリン添加直後と比較して有意($P < 0.05$)なインスリン残存率の低下を示した。

図4にA1系(A1, A1-Glu, A1-Fru, A1-Xyl)におけるインスリン残存率の経日的推移を示した。A1系では、いずれもインスリン残存率の低下はほとんど認められず、投薬日毎のインスリン残存率には、添加直後と比較して有意な差は認められなかった。

図5にA2におけるインスリン残存率の経日的推移を示した。A2では、インスリン残存率の低下はほとんど認められず、投薬日毎のインスリン残存率には、添加直

A2: アミノトリパ®2号の下室に含まれる亜硫酸水素ナトリウムと糖質量をそれと同じ割合に配合したものを

図5. A2におけるインスリン残存率の経日的推移

図6. コントロールと検体 YL, YN, A1, A2 におけるインスリン残存率の比較(7日目の24時間後)

図7. G/g とインスリン残存率の相関

後と比較して有意な差は認められなかった。

以上の結果を比較検討するために、図6にコントロールと YL, YN, A1, A2 における7日目の24時間後のインスリン残存率の比較を示した。その結果、コントロール, YL, YN 間では残存率に有意差($P < 0.05$)が認められた。また、これらはいずれも A1 に対して、有意差($P < 0.05$)が認められた。一方、A1, A2 間ではインスリ

ン残存率に、有意差が認められず約90~100%を維持していた。なお、図7に G/g とインスリン残存率の相関を示した。G/g はコントロール, YL, YN, A1 の値を用い、インスリン残存率はそれらの7日目の24時間後のデータを用い比較検討した。その結果、相関係数 $R = 0.961$ と有意な相関($P < 0.05$)が認められた。

考 察

ユニカリック®L・Nに含まれる亜硫酸水素ナトリウムと糖質量をそれと同じ割合に配合した検体 YL と YN では、経日的なインスリン残存率の低下を認め、前者は後者に比べより低い残存率であった(図2, 3)。また、既報¹⁾より、インスリン残存量の測定実験に用いた試験管へのインスリン吸着の影響はない。したがって、この残存率の低下は、浅原らの報告³⁾のようにインスリン自体の分解と思われる。一方、アミノトリパ®1号・2号に含まれる亜硫酸水素ナトリウム量と糖質量をそれと同じ割合に配合した検体 A1 と A2 では、7日間残存率の低下は認められなかった(図4, 5)。

次に、ユニカリック®Nに含まれる glucose を fructose, および xylitol に置き換えた検体 YN-Fru と YN-Xyl, そしてアミノトリパ®1号・2号に含まれる glucose, fructose, xylitol の配合比(4:2:1)に換算して調製した検体 YN-A では、インスリン残存率はいずれも YN とほぼ同様な経日的推移を示し、7日目には大きく残存率が低下した(7日目の24時間後のインスリン残存率は、YN が約84%, YN-A が約84%, YN-Fru が約89%, YN-Xyl が約86%である)(図3)。一方、アミノトリパ®1号に含まれる glucose・fructose・Xylitol の総量を glucose 量, fructose 量, xylitol 量に置き換えた検体 A1-Glu, A1-Fru, A1-Xyl では、いずれも A1 と同様に7日間残存率の低下を認めなかった(図4)。なお、YL と A2 に含まれる糖質の種類、およびその配合比を変えた YL 系と A2 系については、実験を行わなかった。なぜならば、YN 系における YN-A, YN-Fru, YN-Xyl および A1 系における A1-Glu, A1-Fru, A1-Xyl は、それぞれ糖質の種類およびその配合比を変えたものがインスリン残存率に影響を及ぼすかどうかを検討したものであるからである。すなわち、YN 系および A1 系においてインスリン残存率に差がない場合には、YL 系および A2 系についても同様のことが推察されるからである。

これらのことより、高カロリー輸液に添加されたインスリンの残存率には、糖質の種類、およびその配合比は関与せず、亜硫酸水素ナトリウム量と糖質量が影響を及ぼすことが検証された。

浅原ら³⁾は、インスリンは亜硫酸イオンの存在により分解が促進されるが、glucose を添加することにより濃

度依存的に分解が抑制されるとしている。すなわち、このことは亜硫酸イオン量に対し glucose 量が多ければ、インスリンの分解が抑制されることを意味する。したがって、われわれは、このことを検証すべく G/g を用いて本実験結果の解析を行った。まず、各検体の G/g はコントロールが 0, YL が 260.4, YN 系が 364.6, A1 系が 466.0, A2 が 584.0 であった。これらの中で、コントロール, YL, YN, A1 の 7 日目の 24 時間後のインスリン残存率を比較すると、それらの間には有意差が認められた(図 6)。また、それらのインスリン残存率と G/g の間には有意な相関関係が認められた(図 7)。これらのことより、G/g の上昇とともにインスリンの分解が抑制されたことが窺える。さらに、A1 と A2 におけるインスリン残存率は 90% 超であり有意差が認められず、G/g が少なくとも 466.0 以上であるとインスリンは 7 日間安定であった。なお、コントロールの実験からインスリンは亜硫酸水素ナトリウム中においても丸一日(24h)では、その残存率は 90% 超である。したがって、A1 系・A2 においては 3 日, 5 日, 7 日にそれぞれ上室液を加えても、インスリンの残存率に変化が起らないのは当然である。ゆえに、A1 系 4 種類と A2 において G/g は下室内の亜硫酸水素ナトリウム量で算出した。

ところで、アルデヒド基をもつ glucose を含む多くの輸液剤では、亜硫酸水素ナトリウムの存在下で bisulfite-glucose 付加物を形成する。それゆえ、glucose が亜硫酸水素ナトリウム存在下でのインスリンの安定化に関与していると考えられている³⁾。また、前述の結果より、糖

質の種類の違いは、インスリン残存率に影響を及ぼさないことから、fructose と xylitol も glucose と同様に、亜硫酸水素ナトリウムと付加物を形成し、インスリンの安定化に間接的に関与していることが推測される。

以上のことより、溶液中の G/g が 364.6 以下の場合、インスリン残存率は低下し、さらに G/g が小さいとその低下に及ぼす影響も大きくなる。一方、少なくとも、G/g が 466.0 以上の場合にはインスリン残存率は低下を示さない。この事実は、今後、HPN 用高カロリー輸液にインスリンを添加して投薬せざるを得ない場合に、より安定性の高い製剤を選択する上で、ひとつの指標になると考える。

引用文献

- 1) 木村美智男, 一川悦子, 森博美, 山崎太, HPN 用高カロリー輸液製剤の処方設計—インスリン添加時の残存率の長期試験と患者の血糖コントロール—, 医療薬学, **28**, 108-115(2002).
- 2) 木村美智男, 一川悦子, 森博美, 山崎太, HPN 用高カロリー輸液製剤の処方設計(第 4 報)—ワンバッグ・ツインバッグ TPN 製剤におけるインスリン残存率の長期試験—, 医療薬学, **29**, 230-236(2003).
- 3) K. Asahara, H. Yamada, S. Yoshida, Stability of human insulin in solutions containing sodium bisulfite, *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 2662-2666(1991).
- 4) 峯本正夫, 浅原稔生, 前田宏子, 野田浩司, インシュリンのソフトバッグ輸液容器への吸着とその防止の試み, 病院薬学, **11**, 431-438(1985).