薬 学 雑 誌
YAKUGAKU ZASSHI
110 (1) 1-15 (1990)

輸液関連システムと注射剤の配合変化

幸保文治

日本大学医学部, 〒173 板橋区大谷口上町 30-1

Intravenous (I.V.) Fluid Administration Systems and Incompatibility of Injection

Bunji KOBO

*School of Medicine, Nihon University, 30-1,
Oyaguchi Kamimachi, Itabashi-ku,
Tokyo 173, Japan*

The safety of the injection therapy has to be secured including that of the injection itself as well as that of the equipment used for injection, *i.e.* i.v. fluid administration systems. The contamination of insoluble particulate matter ascribed to coating of silicone oil over disposable syringe is being solved by the development of syringe using fluoro-resin laminated rubber. In the case of blood administration set and blood bag system, there are some in which the solvent used for adhesion has been eluted. Further, the relationship between the quality of materials of administration set and the adsorption of drugs has become clear. As regards the plastic container for infusion, insoluble particulate matter and adsorption of drugs have become a problem in connection with the quality of materials used and yet the structure of plastic/rubber combined cap is related to the formation of core, thereby making the improvement. In the case of plastic bag, that made of polyethylene does not adsorb drugs so much and the formation of insoluble particulate matter is a little. For the measures of drug interaction of injection, i.v. fluid administration systems have been applied and the safe and effective method of administration of injection will be established along with the development of I.V. delivery system.

Keywords—disposable syringe; blood bag system; administration set; plastic container; plastic/rubber combined cap; adsorption; I.V. delivery system; incompatibility

注射剤を体内に注入するに際して、シリンジ、注射針、輸液セット等注射用の器具を必要とする。注射剤の安全性は注射剤そのものは言うに及ばず、注射に使用する器具すなわち輸液関連システムを含めてその安全性が確保されねばならない。プラスチックの進歩は輸液関連システムの急速な発展を促し、数多くの便利な器具が開発され医療の場で使用されてきた。一方、高カロリー輸液の普及により、より一層注射剤の併用が多くなり、微生物汚染、異物汚染、配合変化が問題となっている。そこで注射療法の安全性を確保する目的で輸液関連システムそのものについてはシリンジ、血液バッグ、輸液セットをとりあげてその問題点をさぐり、次いで現在繁用されるようになった輸液用プラスチック容器の材質と不溶性微粒子、薬剤の吸着との関係について検討し、更に栓体部の構造とコアの発生との関係について考察した。I.V. delivery system は注射療法を合理的且安全有効に行うために開発されたもので、最近ではこれに経済性、使用性が加わって発展してきた。

注射剤の配合変化には治療学的配合変化と薬剤学的配合変化があり、薬剤学的配合変化は物理学的配合変化と化学的配合変化に分けられる。また、薬剤学的配合変化には pH 依存性の変化と pH 非依存性の変化があり、その対策として混合順序、混合方法が考えられている。ベッドサイドでの注射剤の投与には輸液セットをはじめとする輸液関係システムが使用される。したがって輸液関連システムは注射剤の配合変化の対策の 1 つとして応用することができる。本稿では輸液関連システム、輸液用プラスチック容器、I.V. delivery system、注射剤の配

本総説は平成元年度日本薬学会年会特別講演者に薬誌編集委員会より執筆を依頼したものである。

Fig. 1. Particle Counts in Commercial Disposable Syringe

Company: , TE; , NI; , JA; , TO; , new product. Equipment: Rion KL-01.

Fig. 2. Particle Counts in Commercial Disposable Syringe

Company: , TE; , NI; , JA; , TO; , new product. Equipment: Rion KL-01.

合変化の要因と対策について述べる。

1. 輸液関連システム

輸液関連システムはシリンジ、注射針、翼付静注針、両頭針、静脈留置カテーテル、輸液セット、定量輸液セット、延長チューブ、連結管、三方活栓、フィルター、輸液ポンプ、シリンジポンプ、輸液コントローラー等があり、輸液ポンプ、シリンジポンプ、輸液コントローラーを除き、ほとんどがプラスチック製で使い捨て製品である。

ディスポーザブル・シリンジ 感染症の予防のためディスポーザブル・シリンジの使用が極めて多くなった。プラスチック製のシリンジの問題点は吸子の先端についているゴム製ガスケットの組成中に加硫促進剤として 2-mercaptobenzothiazole (MBT) が含まれている場合、ethylene oxide (EO) ガス滅菌により MBT が 2-(2-hydroxyethylmercapto) benzothiazole (HMBT) に変化し細胞毒性を示すこと¹⁻⁴⁾と、ガスケットの滑りをよくするため微量のシリコン油が塗布されており、微粒子汚染の原因となっていることである。⁵⁾ 前者については米国では既に FDA が HMBT の発癌性を問題として MBT の使用禁止を提案した。⁶⁾ 今井ら⁴⁾は我国で市販の 4 社のディスポーザブル・シリンジの細胞毒性を調べ、その中の 1 社の製品についてシリンジ内側部の浸漬液に強い細胞毒性をみつけ、ガスクロマトグラフにて HMBT を確認している。γ 線滅菌の製品では細胞毒性はみられなく、EO ガス滅菌でも他のものは細胞毒性はほとんどみられない。後者のシリコン油の汚染については青山⁵⁾の報告がある。最近フッ素樹脂をラミネートした合成ゴムをガスケットに使用したシリンジが開発され、シリコン油を全く含まず滑りもよく、微粒子汚染も極めて少ないことが報告された。⁷⁾ 今回、追試の意味で各社の市販ディスポーザブル・シリンジを用い、無塵水 10 ml をとり、1 回、3 回、5 回と吸引、排出をかきながら、その都度微粒子数をリオン KL-01 型にて測定した。Fig. 1 は 1 回の無塵水の吸引・排出による発生微粒子数で、フッ素樹脂をラミネートしたゴムを使用した新製品では明らかに他の製品より微粒子数が少ない。これは Ishibashi らの報告⁷⁾で引用した青山のデータと同様な結果を示している (Fig. 1)。

Fig. 2 は吸引・排出の回数による影響を調べた結果で、回数が多くなると微粒子数は多くなっており、一回の吸引・排出で洗い出されてしまうのではないことを示している。この例においても新製品では微粒子の発生は極めて少ない (Fig. 2)。このことはフッ素樹脂ラミネートゴム使用のシリンジが微粒子汚染の対策として極めて有効であることを示唆している。

血液バッグ、輸液セット 血液バッグ、輸液セットについては現在市販されている製品はニトログリセリン用輸液セットを除き、すべて polyvinyl chloride (PVC) 製で、微粒子汚染と可塑剤の溶出、そして血液バッグでは血液成分の安定性、輸液セットでは薬剤の吸着が問題となっている。微粒子汚染については青山⁵⁾がその実態と原因について報告しているが、最近の市販品について調べた結果を Table I に示した。⁸⁾

メーカー間の明らかな差はみられず、1988 年 10 月より医療器具についての good manufacturing practice

TABLE I. Insoluble Particulate Matter Test for Blood Bag System and Administration Set of Each Manufacturer

(Mean±S.E.)

Manu- facturer	Blood bag system		Administration set	
	The number of particles		The number of particles	
	Larger than 10 μm	Larger than 25 μm	Larger than 10 μm	Larger than 25 μm
A	N.T.	N.T.	17.2± 8.2	2.2±1.6
B	15.8±3.3	2.8±0.4	10.8± 2.6	3.4±1.1
C	22.4±9.5	4.6±2.7	35.0± 8.7	3.4±0.9
D	11.2±6.7	3.0±2.5	25.0±13.2	4.4±2.6

N.T., not tested.

TABLE II. The Quantity of Elution from Blood Bag System of Each Manufacturer

(Mean±S.E.)

Manu- facturer	The volume filled in (ml)	Cyclohexanone		Tetrahydrofuran		Methylethylketone	
		Concentra- tion ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	The quantity of elution per set (μg)	Concentra- tion ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	The quantity of elution per set (μg)	Concentra- tion ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	The quantity of elution per set (μg)
A	63	0.81±0.05	51± 3	Trace	—	24.64±4.91	1552±309
B	28	70.10±2.46	1963±69	Trace	—	2.96±0.18	83± 5
C	28	4.32±0.30	121± 8	24.64±1.37	690±38	6.64±0.65	186± 18
D	28	Trace	—	0.21±0.004	6± 0.1	0.18±0.01	5± 0.2

TABLE III. The Quantity of Elution from Administration Set of Each Manufacturer

(Mean±S.E.)

Manu- facturer	The volume filled in (ml)	Cyclohexanone		Tetrahydrofuran		Methylethylketone	
		Concentra- tion ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	The quantity of elution per set (μg)	Concentra- tion ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	The quantity of elution per set (μg)	Concentra- tion ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	The quantity of elution per set (μg)
A	16	22.13±2.16	354.0±34.5	N.D.	—	0.05±0.01	0.8±0.2
B	13.5	N.D.	—	Trace	—	Trace	—
C	14	35.42±6.00	495.8±84.0	Trace	—	0.56±0.08	7.9±1.1
D	14	N.D.	—	Trace	—	Trace	—

N.D., not detected. The limits of detection: cyclohexanone, 1.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$; tetrahydrofuran, 0.02 $\mu\text{g}/\text{ml}$; methylethylketone, 0.02 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

(GMP) が実施されたので、不溶性異物、不溶性微粒子数は一層減少するものと思う。

次に血液バッグや輸液セットを製造する際の部品の接合には溶剤を用いた接着剤を使用する方法と熱で接着する方法とがある。現在、接着用に使用されている溶剤はシクロヘキサノン、テトラヒドロフラン、メチルエチルケトンの3種で、その毒性についての報告⁹⁻¹²⁾がある。市販4社のCPD (citrate phosphate dextrose) 液入り血液バッグ並びに輸液セットについて、これら3種の有機溶剤をガスクロマトグラフにて調べた結果⁹⁾を Table II, III に示した。

血液バッグでは1社のみ溶出溶剤量がほとんど検出されず、他の製品では3種の溶剤のいずれかが使用されていることが判明した。輸液セットではA, C 2社のものから溶剤が検出され、B, D の2社の製品では溶剤は検出されなかった。この実測値は安全性の上からみて問題となる量とは考えられないが、残留溶剤はなるべく少な

い方がよく、今後残留量の限度を設ける必要があると思われる。

輸液セットへの薬剤の吸着については、はじめインスリンの吸着が報告され、¹³⁻¹⁵⁾ 次いでニトログリセリン注射液、^{16,17)} 硝酸イソソルビド、^{18,19)} シクロスポリン²⁰⁾ についての報告がある。輸液セットの材質は PVC が主であり、PVC の薬剤の吸着が問題となっている。そして輸液用プラスチック容器を主とし、ガラスを含めた輸液用容器への薬剤の吸着と併行して検討がなされている。薬剤の輸液セットへの吸着は輸液セットの材質、長さ、内径すなわち接触面積と点滴速度（接触時間）、薬剤の濃度、輸液の組成・pH が影響する。これは輸液の容器についても同様である。したがって輸液用プラスチック容器に吸着される薬剤では輸液セットやフィルターへの吸着も考慮しなければならない。ニトログリセリン注射液及び硝酸イソソルビド注射液では注入速度の遅い程、含量低下が著しい。ニトログリセリン注射液を含量低下を起こさずに注入するため吸着のみられない polyethylene (PE) を主材料とした輸液セット及びそれに輸液ポンプ作動部にシリコンゴム製のチューブを用いた輸液セットが開発され市販されている (JMS: ニトログリセリン F-01, F-02, 定量筒付, I, E, H, G, D, ニプロ: 定量筒付, 精密輸液セット, MIS-TNG-212, 同 202, MIS-APC-201T, MIS-202)。PE 製チューブは硬いので、PVC の性状に近いある程度柔軟で輸液ポンプにそのままセットできるものが望まれていたが、最近フッ素樹脂を主原料とした輸液セットが市販された (テルモ: テルフェュジョン・ニトログリセリン用輸液セット)。また、ニトログリセリンの吸着と可塑剤の量とが関係するとの報告もあり、可塑剤を含まない PVC 製品としてエスメディカ V²¹⁾ が開発され、そのチューブの提供を受けたので、チューブそのものを用いて市販品と比較検討した。その結果は Fig. 3 に示すごとく、ニトログリセリン専用の PE 製輸液セットがもっとも吸着が少なく、次いでフッ素樹脂を主材料としたもの及び無可塑塩ビエスメディカ V 製で、これらは実際に使用して充分良好な結果が得られるものと考えられる。PVC 製は既報の通り著しい吸着がみられた (Fig. 3)。

このほか、輸液セットの機能の中で問題となるのが点滴速度を調節するクランプで、点滴時間の経過と共に点滴速度が低下する。市販の輸液セットのクランプについて、その構造と点滴速度についての報告²²⁾がある。現在ではスクリュタイプとローラータタイプの 2 種が使用されており、その中でもローラータタイプが主流を占めている。点滴速度を正確に調節する場合、特に微量点滴の場合には輸液ポンプや輸液コントローラーが用いられる。また、小容量注射剤の定量的注入にはシリンジポンプが使用され、最近では患者自身が注入をコントロールできる PCA (patient-controlled analgesia) が話題となっている。その 1 例にバルーンを用いたインフューザー (バックスター) がある。

2. 輸液用プラスチック容器

輸液剤の容器の材質はガラスから徐々にプラスチックに代ってきている。プラスチック製容器の問題点は可塑剤の溶出（経時的不溶性微粒子の増大）、透明性、配合薬剤のプラスチックへの吸着、通気性、栓体部については取り扱い易さ、無菌性、瓶針又は注射針の穿刺による不溶性異物の混入などである。

我国で市販されているプラスチック容器入り輸液について、これらの問題のうち、不溶性微粒子数、薬剤の吸着、栓体部への針の穿刺による不溶性異物の混入と使用性について調べた。

輸液用プラスチック容器は形態からプラスチックボトルとプラスチックバッグに分けられる。プラスチックボトルはポリオレフィン製で polypropylene (PP) 及び PE が用いられ、柔軟性から rigid type と semirigid type がある。Semirigid type のものでは通気針を必要とせず、closed system にて投与できる特徴を有している。プ

Fig. 3. Effect of Administration Set on Loss of Nitroglycerin at 20°C

Drip rate, 0.6 ml/min; initial concentration, 52 µg/ml; intravenous fluid: 0.9% NaCl. ○, PVC set from T (2 mm i.d.); ●, PE set from J (2 mm i.d.); ●, non plasticizer PVC set from S (1.8 mm i.d.); ●, FR set from T (3 mm i.d.). Length of set, 130 cm.

Fig. 4. Effect of Containers on Insoluble Particulate Matter

Intravenous fluid, 0.9% NaCl; apparatus, HIAC method.

□, initial; ■, preservation for 3 month at 40°C and 75%.

A, PVC bag from T; B, EVA bag from T; C, PE bag from F; D, PVC bag from KA.

プラスチックバッグは PVC 製とポリオレフィン系の ethylene vinylacetate co-polymer (EVA) 製, PE 製の 3 種があり, flexible type で, いずれも通気針を必要としない closed system で, 空気の混入の心配もなく, 微生物汚染が少ない。

プラスチック製容器入り輸液の微粒子汚染については青山⁵⁾の報告にもあるごとく, 特に PVC 製容器入りの輸液では微粒子が多い。市販生理食塩液を用いて不溶性微粒子数を HIAC にて測定した結果を Fig. 4 に示した。

A, D では明らかに他の B, C より微粒子数が多く, しかも 40°C, RH 75% で 3 カ月保存した場合, 同じく PVC 製容器入りのものに微粒子数の増大がみられた。これは可塑剤の溶出のためと考えられる。B, C は EVA 及び PE 製バッグ入りで微粒子数も PVC 製より明らかに少なく, しかも経時変化も少ない。

輸液用プラスチック容器への薬剤の吸着 薬剤の医療用プラスチックへの吸着について D'Arcy²⁸⁾の総説があり, PVC に吸着する薬剤としてジアゼパム, ヒトラジン, インスリン, ニトログリセリン, フェノチアジン系薬剤, ワルファリンをあげており, PE 及びガラスに吸着するものとしてインスリンをあげている。薬剤の輸液容器への吸着については多くの報告がある。インスリンがガラス容器に吸着されることが報告^{24,25)}され, 次いで PVC への吸着についての報告²⁶⁻²⁸⁾ またこれが低濃度で吸着が大であること,²⁹⁾ 容器の材質や輸液の種類の影響,³⁰⁻³²⁾ そして吸着防止対策についての報告³³⁻³⁵⁾がある。インスリンがガラス, PP, PE, PVC, EVA すべての材質に吸着が認められることで報告が多い。

ニトログリセリンの輸液容器への吸着については輸液セットやフィルターを含めての報告^{16,36)}やプラスチックバッグに対する吸着についての報告³⁷⁾がある。硝酸イソソルビドもニトログリセリンと同様な結果が報告³⁸⁾されている。

ジアゼパムも PVC 容器に吸着されることが明らかである。^{39,40)} そのほかインターフェロン β もプラスチック容器に吸着される。⁴¹⁾ 輸液容器の切片を用いて薬剤との吸着を調べた報告として PVC でのデータ,⁴²⁾ PP がビタミン類を吸着しないとの報告⁴³⁾がある。また, 輸液用プラスチック容器では表面 (薬液の接触する面) を加工したものがあ, プラスチック片を用いた吸着実験は実際のプラスチック容器入り輸液中での吸着とは必ずしも一致しない。⁴¹⁾ 最近, プラスチック容器入りの輸液が新たに市販されてきたので, これら各種材質の市販のプラスチ

ックバッグ入り生理食塩液 500 ml を用い、対照として米国製ミニバッグ (PVC 製 100 ml) 及びガラスボトル入り 500 ml のものを用いて、これにジアゼパム注射液を混合し吸着の有無を調べた。⁴⁴⁾ その結果は米国製ミニバッグがもっともよく吸着がみられ、次いで PVC バッグ、EVA 製バッグの順に吸着が少なくなり、ガラス及び PE 製容器では吸着は極めて少ない (Fig. 5)。

したがって材質から考察するとジアゼパムの吸着は $\text{PVC} > \text{EVA} > \text{PE} \cdot \text{ガラス}$ となる。フェノチアジン系薬剤として塩酸クロルプロマジン、塩酸クロミプラミン、メタンスルホネート・プロクロルペラジン、塩酸プロメタジン、塩酸レボメプロマジンの吸着を調べたところ生理食塩液そのものではいずれも吸着はみられないが、液性を pH 6.0—7.0 とアルカリ側に移動させることにより吸着が明らかに現れる。このことは既報⁴²⁾と一致している。材質では PVC が吸着が大で、PP がもっとも少ない。その裏付けとして市販のハルトマン液 pH 8 を用いて同様実験したところ一層はっきりした結果が得られた。⁴⁵⁾ 塩酸クロルプロマジンの例を Fig. 6 に示した。

このようにフェノチアジン系薬剤では輸液の pH が吸着に影響を与える。次に高カロリー輸液中での複合ビタミン剤の安定性を検討している中に遮光下におけるビタミン A (VA) の含量の低下があることが分かり、⁴⁶⁾ その理由が輸液容器に用いられているプラスチックへの吸着によるのではないかと考えた。そこで材質の異なるプラスチック容器入りの生理食塩液を用い、これに VA パルミテート、VA アセテート、VA アルコールの 3 種をそれぞれ混合し経時変化を調べたところ、VA パルミテートではいずれの材質でも含量低下はみられず (Fig. 7)、VA アセテートでは PVC 及び EVA 製容器で 10—20% 程度の含量低下がみられ (Fig. 8) VA アルコールではさらに低下が著しい (Fig. 9)。このことは VA アルコールは PVC 及び EVA 製容器に吸着されるが、VA パルミテートは吸着されないことを示唆している。

これらの結果を総合するとプラスチックバッグの材質は PE がもっとも良いと判断する。

栓体部の構造と使用性及び不溶性異物 プラスチック容器入り輸液の栓体部にはプラスチックボトル、プラスチックバッグともゴムが使用されているが、直接薬液に接触していない。米国においてはプラスチックバッグ

Fig. 5. Effect of Containers on Loss of Diazepam at 20°C

○, PVC bag (500 ml) from T; ●, EVA bag (500 ml) from T; ○, PVC bag (500 ml) from KA; ●, PVC bag (100 ml) from TV; ●, PE bag (500 ml) from F; ○, glass (500 ml) from F. Intravenous fluid, 0.9% NaCl.

Fig. 6. Effect of Containers and pH on Loss of Chlorpromazine HCl at 20°C

○, PVC bag from T; ●, EVA bag from T; ●, PE bag from F; ○, PVC bag from KA; ○, PP bottle from M. Initial concentration, 25 mg/container.

Fig. 7. Effect of Containers on Loss of Vitamin A Palmitate in the Dark at 20°C

●, PVC bag (500 ml) from T; ○, EVA bag (500 ml) from T; ●, PVC bag (500 ml) from KA; ●, PE bag (500 ml) from F; ○, glass (500 ml) from F. Intravenous fluid, 0.9% NaCl.

Fig. 8. Effect of Containers on Loss of Vitamin A Acetate in the Dark at 20°C

●, PVC bag (500 ml) from T; ○, EVA bag (500 ml) from T; ●, PVC bag (500 ml) from KA; ●, PE bag (500 ml) from F; ○, glass (500 ml) from F. Intravenous fluid, 0.9% NaCl.

入りの輸液が主流を占めているが、輸液セットを刺しこむ部分はプラスチック膜でシールされておりゴム栓は使用されていない。輸液に使用するゴム栓は直接薬液に接触しない限り、日本薬局方輸液用ゴム栓試験法の適用をうけないので、現在輸液用プラスチック容器に使用されているゴム栓は日本薬局方の適用外である。輸液を点滴注入するためには必ず輸液セットを接続する。また混注のため他の注射剤をシリンジを使用して栓体部より注入する。これらの操作により、ゴムの小片（コア）やプラスチック小片が不溶性異物として輸液中に混入する。その要因としてゴムの品質と栓体部の構造と使用する輸液セットの瓶針又は注射針の形態、太さをあげることができる。そこでまず我国で市販のプラスチック容器入り輸液について各社の製品を用いて刺通抵抗、保持力をコアの発生の最も少ないとされる金属製横穴瓶針と直径の大なるプラスチック瓶針を用いて測定し、使用性についての評価を行い、次いで各種の注射針及び輸液セットの瓶針を用いて、オートグラフとマニュアルの2つの方法で針刺しによる異物の発生個数を調べた。刺通抵抗及び保持力の測定には島津オートグラフ AG-100B を用い、200 mm/min の速度で試験した。その結果使用した針の影響が著しく、プラスチック製瓶針の場合は明らかに刺通抵抗が大であり、特に T 社のバッグが高い値を示していることは、栓体部の径が小さいためと思われる。保持力についてはいずれも使用上適当な値を示した (Fig. 10—13)。

不溶性異物の試験には実際使用されている注射針及び輸液セットの瓶針を用いた。その形状を Fig. 14 に示した。実験方法はオートグラフ法とマニュアル法の2つの方法を用いた。オートグラフ法ではテルモ製 18G 注射針と JMS 輸液セット 200 型を用いたが、この方法ではマニュアル法に比べてコアやプラスチック片の発生が著しく少なく、メーカー間の差異は明らかではない (Fig. 15, 17)。

マニュアル法では使用した針により多少の差はあるにせよボトルのすべての例でコアやプラスチック片が認められた。バッグでは一般的にボトルより少ないが、T 社の例のごとく逆に多いものもある。O 社、N 社の改良品は明らかに少なくなっており、改良の効果が歴然としている (Fig. 16, 18)。そこで各社の容器の栓体部の構造を

Fig. 9. Effect of Containers on Loss of Vitamin A Alcohol in the Dark at 20°C

●, PVC bag (500 ml) from T; ○, EVA bag (500 ml) from T; ●, PVC bag (500 ml) from KA; ●, PE bag (500 ml) from F; ○, glass (500 ml) from F. Intravenous fluid, 0.9% NaCl.

Fig. 10. Force Required to Penetrate and Retract (Bottle) (Hakko 1.6 mm Toper Downed Needle)

Hakko 1.6 mm toper downed needle.

■, penetrate; ▨, retract. Equipment: Shimadzu Autograph type AG-100B.

O, F, K, N, M, company.

Fig. 11. Force Required to Penetrate and Retract (Bag) (Hakko 1.6 mm Toper Downed Needle)

Hakko 1.6 mm toper downed needle.

■, penetrate; ▨, retract. Equipment: Shimadzu Autograph type AG-100B.

O, F, K, T, M, company.

Fig. 12. Force Required to Penetrate and Retract (Bottle) (JMS I.V. Set 200 Type)

■, penetrate; ▨, retract. Equipment: Shimadzu Autograph type AG-100B.

O, F, K, N, M, company.

Fig. 13. Force Required to Penetrate and Retract (Bag) (JMS I.V. Set 200 Type)

■, penetrate; ▨, retract. Equipment: Shimadzu Autograph type AG-100B.

O, F, K, T, M, company.

調べた (Fig. 19—21).

栓体部の構造は各社によって異なっているがいずれもゴムの部分とプラスチックの部分との間に空間があり、しかもプラスチックが厚いため、マニュアル法での針の穿刺により、ゴム及びプラスチックを切りとり、液中に排出されるか、又は針の目づまりとなって現れることが明らかとなった。この改善策は O 社の例にみられるようにプラスチックを薄くするため膜状とするか、N 社の例のごとくプラスチックをラミネートしたゴム栓を栓体部に組みこむことによる。栓体部を切りとり裏面よりプラスチックの表面を観察したところ、注射針ではその径に相当する穴が生じており、切りとられたプラスチックの破れ目がみられる (Fig. 22)。またプラスチック瓶針では穿刺部に大きな亀裂がみられ、はぎとられたプラスチック片が内部の輸液中に混入することが確認された (Fig. 23)。これらの粒子は比較的大きいので、静脈針を通じて体内に入ることはほとんどないと思われるが、品質管理上よいとは言えない。また、プラスチックのさけ目より輸液が栓体部に入り、ゴムと直接接触することも考えられるので、このようなタイプの輸液容器に用いられるゴムは輸液用ゴム栓試験法に適合するゴムを使用すること

が望ましい。

以上、輸液関連システムと輸液用プラスチック容器について、微粒子汚染、異物混入、薬剤の吸着をテーマとして我が国で市販されているプラスチック容器入り輸液の現状と問題点を考察した。輸液用プラスチック容器は

PP, PE 製ボトルは rigid type から semirigid type に, PVC 製バッグは EVA からさらに PE 製バッグに移行してゆくであろう。その際栓体部の構造と使用ゴムの品質が問題であり, 穿刺により不溶性異物の混入の全くみられないことが必要となる。その対策はすでに完成しているもので, 市販品に逸早くこれらの対策がなされることを希望する。

Terumo needle type 18G

Nipro needle type 18G

JMS I.V. set 200 type (plastic)

JMS I.V. set 500 type (plastic)

Terumo I.V. set plastic type

Terumo I.V. set metal type

Fig. 14. Types of Spike

Fig. 15. Coring Test Results (Bottle) (Autograph Operation)

Needle used: Terumo 18G; JMS IV 200.
Equipment: Shimadzu Autograph type AG-100B.

O, F, K, N, M, company.

Fig. 16. Coring Test Results (Bottle) (Manual Operation)

Needle used: Terumo 18G; Nipro 18G; JMS IV 200; JMS IV 500; Terumo PLA Stic type; Terumo MET AL type.

O, F, K, N, M, company.

3. I.V. Delivery System

注射剤の静脈内投与の方法には直接シリンジで注入する方法 (direct push injection) と持続的点滴注入法 (continuous drip) と間歇的点滴注入法 (intermittent infusion) の3種があり、薬剤によりいずれかの方法が選ばれる。一方、患者のベッドサイドでの点滴静注時の注射剤の混合方法には輸液セットのゴム管の部分あるいはY字管 (混注口) からシリンジを用いて注入する方法 (I.V. push, 管注又は側注ともいう), piggyback, 定量輸液セット (Burrett set) の混注口から他の注射剤を注入する方法, tandem, 三方活栓・延長チューブを用いる方法がある。Piggyback は主たる輸液と併用して用いる注射剤 [通常, 50—100 ml の溶解液 (5% ブドウ糖

Fig. 17. Coring Test Results (Bag) (Autograph Operation)

Needle used: Terumo 18G; JMS IV 200.
Equipment: Shimadzu Autograph type AG-100B.

O, F, K, T, M, company.

Fig. 18. Coring Test Results (Bag) (Manual Operation)

Needle used: Terumo 18G; Nipro 18G; JMS IV 200; JMS IV 500; Terumo PLA Stic type; Terumo MET AL type.

O, F, K, T, M, company.

Fig. 19. Plastic/Rubber Combined Cap for Plastic I.V. Bottles Cross Section

company K, M company F
Fig. 20. Plastic/Rubber Combined Cap for Plastic I.V. Bottles Cross Section

company N company N (improvement)
Fig. 21. Plastic/Rubber Combined Cap for Plastic I.V. Bottles Cross Section

18G metal needle is used.
Dia of punched out cavity, 1 mm

JMS I.V. set 200 type needle is used.
Dia of punched out cavity, 3.6 mm
The plastic opened cracked.

Fig. 22. After Penetration (of Needle), Inside View of the Cap

fragments of plastic
Dia of 1.2 mm × 3 pcs

plastic fragments and
rubber fragments

Fig. 23. Foreign Matter Dropped in the Solution after Fragmentation Test

注射液、生理食塩液など)にて溶解又は希釈した注射剤(抗生物質など)をスタンドに同じ高さでつるし、2本の輸液セットで連結する場合と、逆流防止弁付輸液セットを用い、主たる輸液を低く、落差をつけてスタンドにつるして注入する方法とがあり、連結には三方活栓を用いる場合と一方の輸液セットのゴム管又はY字管の部分に他の輸液セットの静脈針を刺す方法とがある。落差をつけ、逆流防止弁付輸液セットを用いた場合には高くつるされた併用薬剤の方が先に注入され、それが終了すると低くセットされた主たる輸液が注入されることから、両者が一緒にまざる機会はプライミング時に輸液セットに満たされた輸液が最初押し出される間と併用薬剤の注入が終了し、主たる輸液がこれを出す間のみである。米国では piggyback が間歇的点滴静注法の主流を占め、メーカー製の piggyback 用 100 ml 容量のボトル入り粉末注射剤や 50—100 ml 溶解液入りミニバッグに粉末注射剤を溶解して用いるケースが多く、この操作を簡便化した wet-dry system が開発された。キット製品の一種で同一のバッグに粉末薬剤と溶解液を別々に封入し、用時これを接続して溶解して使用するものと add-vantage のごとく、専用のバイアル入り粉末注射剤とプラスチックバッグ入り溶解液とを別々にセットし、用時これを接続して溶解するものとがある。前者は溶解液が固定されており、後者は溶解液を選択することができる。また米国で開発された I bag device は我国で改良がなされその使用性についての報告^{47,48)}がある。I bag device は溶解操作中何ら液が外部にもれることがないので、用時溶解して用いる抗悪性腫瘍剤の溶解法としてもっとも安全なものと考えられる。さらに使用性を高めた市販の製剤として予め希釈した製剤 (premixed admixture, 塩酸ドパミン、シメチジンなどがその例) 及びあらかじめ抗生物質などをミニバッグを用いて溶解して凍結した製剤 (frozen admixture) があり、米国では繁用されている。Premixed admixture はキット製品として我国でも最近発売になった。Frozen admixture については我国では未だ承認されていない。高カロリー輸液については電解質に糖を加えた基礎液に高張アミノ酸輸液が配合されて用いられるが、これを1つのバッグに組みこんだ double bag 製剤が欧米では市販されているが、我国では目下検討中であり、このものもキット製品である。小容量の注射剤を piggyback にて定量的に輸液と併用して投与する方法にシリンジポンプを用いる方法がある。これに対し、シリンジポンプを用いず、自然落下で同様投与する方法として add-vent が用いられる。これには add-vent 専用の輸液セットが使用される。ミニバッグを用いた piggyback が米国ではもっとも多く使用されており、piggyback 用の輸液ポンプも市販されているが、これと同等な機能を有し、しかも取り扱いの安易な器具が開発された。Cris (controlled release infusion system) アダプタがそれである。そのほか、特種な膜を使用した Micros なる器具も開発されているが評価は未だ充分ではない。Cris アダプタについては米国ではかなり使用されてきているようである。Tandem は rigid type のガラス又はプラスチック容器入りの輸液を連結管でつなぐ方法で長時間の点滴静注が可能であるが、輸液の比重とガラスボトルにおいてはエア管の有無によりその取り扱いが異なる。すなわち、輸液容器にエア管のある場合には比重の小なる輸液に輸液セットをつけ、比重の大なる輸液には連結管、エア針をつけ、比重の小なる輸液のエア管にこの連結管の他の先端の針をさしこむ。エア管のないガラス容器及びプラスチック容器を用いた輸液の場合にはこの逆とする。このようにすれば静置状態において、よく混合することができる。バッグを用いた輸液ではこの方法は用いられない。

I.V. delivery system, その新しい器具や投与方法の開発は機能と経済性が主な目標となっている。

4. 注射剤の配合変化の要因と対策

注射剤の配合変化の要因として pH 及び pK_a 、等電点、結合性、希釈度、時間、輸液の組成・イオン強度、温度、緩衝能、混合順序、混合方法があげられ、そのうち混合順序、混合方法は配合変化の対策として考えられる。

1) pH 外観変化の原因としてもっとも多いのは pH の移動によるものである。難溶性薬物を可溶化するため酸又はアルカリ塩としたものではその逆の pH を有する注射剤を混合するとまた元の難溶性物質に変化し、混濁、沈殿、油状物質や結晶の析出など外観変化が現れる。一般的に酸性の注射剤とアルカリ性の注射剤の直接の混合はさけるべきである。pH の移動による外観変化を予知する方法として pH 変動試験があり、2剤配合時においてよく適合する。外観変化は誰でもすぐ見つけることができるので、そのまま投与することは極めて少ない。外観変化には前述のほか、ゲル化や着色、増色、変色といった色調の変化、乳濁剤では粒径の増大、クリーム化、分離といった現象がみられることがある。pH 依存性の外観変化では輸液など希釈された場合には起こりにくくなる。 pK_a 、等電点を有する薬物ではその pH において溶解度が減少する。

2) 結合性 イオン結合、キレート結合など化学的な結合により水に難溶性の化合物が生じたり、薬効が低

下したりする。主薬同士の結合のほか、添加剤と主薬、添加剤同士の反応によりこの現象が起こる。リン酸イオンや硫酸イオンを含む注射剤とカルシウムイオンを含む注射剤の配合がその例で、この場合 pH も大きく影響する。例えばリン酸水素カルシウムは酸性では溶解し、アルカリ性では難溶となる。

3) 希釈度 小容量注射剤 2 剤配合で混濁等外観変化がみられる場合、輸液中で別々に混合すると外観変化がみられなくなる場合が多い。輸液を介する注射剤の混合では、個々の注射剤が輸液により希釈されて pH の変動が少なくなると同時に安定 pH 域も増大する。しかし、逆に水溶性の非水性溶剤を用いて主薬を溶解している場合には希釈により非水性溶剤の濃度が低下し、主薬が析出する。輸液による希釈効果には pH、組成が影響する。また、混合により外観変化が認められず、含量・力価の低下のみみられる場合には輸液で希釈されると含量・力価の低下の速度が増大する。すなわち濃度がうすくなるに従って分解も早くなる。抗生物質やウロキナーゼ製剤でこの現象がみられている。

4) 時間 配合変化はすべて混合直後に起こるものばかりではなく、一般的には徐々に起こる。すなわち、経時変化としてみられる。混合直後に外観変化のみみられる場合には注入を中止する。しかし経時的に混濁や結晶が生ずる場合には点滴中に起こり危険である。配合変化を経時変化としてとらえると、外観変化のみみられない間又は含量・力価の残存率 90% 以上を保っている間は混注は可で注入してもよい。

5) 輸液の組成、イオン強度 輸液中に他の注射剤を混合する場合、pH、電解質の種類（特に Ca, Mg, リン酸塩）、濃度（イオン強度）、糖類では糖の種類、濃度、アミノ酸輸液や高カロリー輸液用基礎液では安定化剤として使用している抗酸化剤の含量が配合変化に影響を与える。亜硫酸塩によるビタミン B₁ の分解などその 1 例である。

6) 温度 反応速度は温度が高い程大である。配合変化を少なくするため混合した注射剤の保存には必ず冷蔵庫を使用する、frozen admixture もその例であるが、抗生物質すべてが溶解後冷凍保存可能ではない。ペニシリン系薬剤やチエナマイシンなど冷凍保存しても力価は低下する。

7) 緩衝能 アミノ酸輸液や緩衝剤を添加した水溶性副腎皮質ホルモン剤などでは pH の移動が少ない。また電解質輸液については単一電解質では緩衝性がないが、複合電解質では緩衝能が現れる。

8) 光 個々の薬剤の光に対する安定性が問題で、配合によって起こる変化とはいえないが実際に点滴中に含量低下のみみられるものがある。その良い例がビタミン剤で、ビタミン A, B₂, B₁₂, K₁, K₂ が光に対して不安定であり、点滴静注時には必ず遮光カバーを使用する。ビタミン以外でも塩酸クロルプロマジン注射液など光に対し不安定な注射剤は少なくない。

9) その他 物理的配合変化の要因に塩析があり、化学的配合変化には結合のほか、酸化、還元、加水分解、エピマー化など化学反応により含量・力価の低下が起こる。

配合変化の防止対策として光が原因の場合には前述のごとく遮光カバーを使用すればよい。混合順序はなるべく pH の近いものからまぜること、pH 値の離れたものは別々に輸液に加えれば配合変化は少なくなる。混合直後に外観変化はなく、含量・力価の低下する場合には piggyback にて投与すればよい。特に混合直後の含量の低下が極めて著しい場合には逆流防止弁付輸液セットを用い落差をつけて、piggyback にて投与すればほとんど含量低下がみられずに注入することができる。混合後 30 分—1 時間後に外観変化の起こる場合でも同様に、piggyback 又は I.V. push にて投与すれば可である。ただ問題となるのは混合直後に混濁、沈殿等の外観変化のみみられる場合で、これには主なる輸液の組成、pH、配合薬剤、点滴速度、さらに I.V. push 又は piggyback で投与すべき配合薬剤の濃度、注入量、注入速度から配合可の条件を決めることができる。2 個の三方活栓を用いる方法もこの対策として考えられ、配合変化のみみられない輸液でチューブを洗い流すことにより混合可となるが、いずれも熟練した術者によって操作がなされねばならない。

5. 結語

プラスチックの進歩は輸液関連システムを急速に発展させ、その機能も一段と向上した。これからはさらに材質の改良と安全性について一層の配慮がなされるべきである。一方、輸液剤については容器がガラスボトルからプラスチックボトルへ、さらにプラスチックバッグへと移行している。プラスチックバッグの材質としては現在 PE が最良であると思われるが、しかし問題はないわけではない。プラスチック容器の栓体部の研究は緒についたばかりで、これから現実となることが望まれる。安全性の上からみても注射用ゴム栓の材質はすべて日本薬局

方の条件を満たす必要があろう。

注射剤の配合変化は配合される注射剤の数が多くなる程複雑となる。配合変化は個々のデータより推測することが多い。注射剤は輸液関連システムによって投与される。その選択は有効且安全で、しかも経済的であることによる。注射剤は容器を含めて一層進歩してゆくだらう。I.V. delivery system は機能と経済性から発展してきたが、さらに有効で安全性の高い器具・器械が開発されることを期待する。

引用文献及び注

- 1) K. L. Garver, S. L. Marchese, E. G. Boas, *N. Engl. J. Med.*, **295**, 286 (1976).
- 2) M. C. Peterson, J. Vine, J. J. Ashley, R. L. Nation, *J. Pharm. Sci.*, **70**, 1139 (1981).
- 3) 石川安信, 川影逸郎, 藤井喜一郎, 服部秀樹, 鈴木 修, 病院薬学, **11**, 307 (1985).
- 4) 今井弘一, 中村正明, 中村不二, 垣内英也, 医学のあゆみ, **146**, 821 (1988).
- 5) 青山繁信, 月刊薬事, **16**, 1685 (1974).
- 6) Quality Control Report, The Gold sheet, **17**, 6 (1983).
- 7) M. Ishibashi, M. Uchiyama, Conference Proceedings, International Conference on Liquid Borne Particle Inspection and Metrology, Arlington, Virginia, May, 1987, pp. 580-616.
- 8) 幸保文治, 医薬ジャーナル, **24**, 2693 (1988).
- 9) 片平卓男, 寺本敬子, 堀口俊一, 産業医学, **24**, 373 (1982).
- 10) 堀口俊一, 寺本敬子, 脇谷扶美子, 蔭山 充, 中世古博幸, 住友産業衛生, **19**, 93 (1983).
- 11) 内藤裕史, 中外医薬, **40**, 414 (1987).
- 12) W. N. Albrecht, J. M. Boiano, R. D. Smith, *Ind. Health*, **25**, 157 (1987).
- 13) S. Weisenfeld, S. Podolsky, L. Goldsmith, L. Ziff, *Diabetes*, **17**, 766 (1968).
- 14) E. T. Kamon, *Pediatrics*, **50**, 342 (1972).
- 15) C. Petty, N. L. Cunningham, *Anesthesiology*, **40**, 400 (1974).
- 16) D. M. Baaske, A. H. Amaan, D. M. Wagenknecht, M. Mooers, J. E. Carter, H. J. Hoyt, R. G. Stou, *Am. J. Hosp. Pharm.*, **37**, 201 (1980).
- 17) 日本薬学会第 101 年会, 熊本, 1981 年 4 月に発表.
- 18) 中島新一郎, 河野健治, 中澤一純, 薬剤学, **45**, 285 (1985).
- 19) 中島新一郎, 河野健治, 中澤一純, 金川久美子, 松村行栄, 吉田 豊, 栢野正則, 病院薬学, **12**, 316 (1986).
- 20) 中島新一郎, 河野健治, 中澤一純, 寺田公紀, 病院薬学, **14**, 335 (1988).
- 21) 小河原宏, 松宮俊治, 医科学, **59**, 257 (1989).
- 22) 加藤克己, 二宮 英, 上園てる代, 森 和美, 星野洋子, 病院薬学, **1**, 11 (1975).
- 23) P. F. D'Arey, *Drug Intell. Clin. Pharm.*, **17**, 726 (1983).
- 24) J. B. Hill, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **94**, 751 (1957).
- 25) 浅川直樹, 津野昌紀, 佐伯保治, 柿本文雄, 服部禎一, 上山政昭, 篠田愛信, 三宅康夫, 薬誌, **103**, 518 (1983).
- 26) L. Peterson, J. Caldwell, J. Hoffman, *Diabetes*, **25**, 72 (1976).
- 27) S. S. Weber, W. A. Wood, E. A. Jackson, *Am. J. Hosp. Pharm.*, **34**, 353 (1977).
- 28) J. J. Hirsch, M. J. Fratkin, J. H. Wood, R. B. Thomas, *Am. J. Hosp. Pharm.*, **34**, 583 (1977).
- 29) F. J. Whalen, W. K. LeCain, C. J. Latiolais, *Am. J. Hosp. Pharm.*, **36**, 330 (1979).
- 30) 岡本博夫, 菊地武夫, 谷沢久之, 薬剤学, **39**, 107 (1979).
- 31) 小川尚徳, 麻酔, **14**, 581 (1980).
- 32) 吉田浩幸, 内藤重穂, 田中彦衛, 医薬ジャーナル, **24**, 107 (1988).
- 33) J. R. Wiseman, B. E. Baltz, *Endocrinology*, **68**, 354 (1961).
- 34) 浅川直樹, 薬誌, **104**, 311 (1984).
- 35) 峯本正夫, 浅原稔生, 前田宏子, 野田浩司, 病院薬学, **11**, 431 (1985).
- 36) A. W. Malick, A. H. Aman, D. M. Baaske, R. G. Stolle, *J. Pharm. Sci.*, **70**, 798 (1981).
- 37) W. G. Crouthamel, B. Dorsh, R. Shangraw, *N. Engl. J. Med.*, **293**, 262 (1978).
- 38) 幸保文治, 李 順實, 李 恵淑, 医薬ジャーナル, **23**, 1435 (1987).
- 39) W. A. Parker, M. E. Morris, C. M. Shearer, *Am. J. Hosp. Pharm.*, **36**, 505 (1979).

-
- 40) J. C. Cloyd, C. Vezean, K. W. Miller, *Am. J. Hosp. Pharm.*, **37**, 492 (1980).
 - 41) 幸保文治, 藤井登茂子, 大谷美絵, 田島好恵, 早川尚美, 成瀬紀男, 医薬ジャーナル, **22**, 1017 (1986).
 - 42) 矢内原洋, 村上克幸, 内田研三, 病院薬学, **11**, 328 (1985).
 - 43) 市川和恵, 羽田真佐子, 香西典子, 病院薬学, **2**, 88 (1976).
 - 44) 幸保文治, 医薬ジャーナル, **24**, 2257 (1988).
 - 45) 幸保文治, 医薬ジャーナル, **25**, 99 (1989).
 - 46) 幸保文治, 横山俊夫, 佐藤英弘, 医薬ジャーナル, **23**, 1023 (1987).
 - 47) 島田慈彦, 石射正英, 新薬と臨床, **37**, 2335 (1988).
 - 48) 石射正英, 島田慈彦, 新薬と臨床, **37**, 2342 (1988).