

注射用バイアルのゴム栓に関する品質評価 —注射用ゴム栓品質基準の必要性について—

平川雅章*, 立石真理, 牧野和隆, 千堂年昭, 伊藤善規, 大石了三
九州大学医学部附属病院薬剤部†

Problems in the Quality of Rubber Closures for Vials

Masaaki Hirakawa*, Mari Tateishi, Kazutaka Makino, Toshiaki Sendo,
Yoshinori Itoh and Ryoza Oishi
Department of Hospital Pharmacy, Faculty of Medicine, Kyushu University†

[Received May 7, 2002
Accepted October 14, 2002]

Although the standards for the quality of rubber closures on injectable glass vials were specified in USP 24 in the U.S. and BP 2001 in the U.K., no such guidelines for quality control exist in Japan. In the present study, we investigated the quality of rubber closures on glass vials of frequently-used anti-biotic and anti-viral injections in our hospital, according to the quality control method of rubber closures for aqueous infusion that was standardized in JP14. Sufficiently washed rubber closures were immersed in distilled water, and test solutions were prepared after gently shaking them for 5 min or heating them at 121°C under high-pressure steam for 60 min. The optic transmittance in the resultant solutions was measured at 430nm and 650nm, and the findings were compared with those for the standard values in JP14 for rubber closures on aqueous infusions. Of 23 different rubber closures tested, only one showed a lower transmittance at 430nm when the solution was prepared by gentle shaking. Under the condition of heating with high-pressure steam, 15 products did not reach the criteria at both wavelengths, 3 did not meet the standards set at either of the wavelengths, but 5 had no qualitative problems. We also checked the materials stuffed in 0.45μm membranes after filtration with an injection by microscopic observations using scanning electron microscopy and by an element analysis with an X-ray energy dispersive microanalyzer. A number of micro-particles were observed and they were found to be composed of silicon, aluminium and titanium.

These results indicate that the quality of rubber closures of injectable glass vials varies among products. Therefore, the standards and guidelines for the quality control of rubber closures of injectable glass vials should be established in JP.

Keywords — quality control, rubber stopper, injectable glass vial, scanning electron microscopy, X-ray energy dispersive microanalyzer

緒 言

1966年にFDA(米国食品医薬品局; Food and Drug Administration)によって開催されたシンポジウム“Safety

of large volume parenteral”において, 注射用バイアルゴム栓表面のコーティングに用いられているプラスチック, ろ紙繊維, ガラス粒子などの異物が静脈内投与時に混入することによって生じる副作用が詳細に報告され

† 福岡市東区馬出3-1-1; 3-1-1, Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka-shi, 812-8582 Japan

た¹⁾。その後、注射剤に用いるバイアル用ゴム栓の使用に関して薬剤の適正使用の観点から厳しい品質基準が設定された。

1973年に英国薬局方（以下、BPと略す）において、大容量（100mL以上）注射剤の不溶性微粒子に関する規制がなされ、さらに、1984年には米国薬局方（以下、USPと略す）において、小容量注射剤（100mL以下）にも不溶性微粒子に関する規制が適用された。その後、わが国においても1997年、小容量注射剤に関する不溶性微粒子数の基準が、第十三改正日本薬局方第一追補（施行平成10年1月1日）に新たに記載された²⁾。

注射剤に使用されるゴム栓は物理的、化学的および生物学的な検討が必要とされ、BP2001やUSP24には、注射用ゴム栓試験法が、第十四改正日本薬局方（以下、JPと略す）には輸液用ゴム栓試験法が記載されている。しかし、英国や米国とは異なり、わが国では注射剤の品質に影響を与えるバイアル用ゴム栓の品質評価のための試験法はない。

通常、バイアル用ゴム栓はゴム栓から逸脱した微粒子や溶質物と内容医薬品の相互作用を防ぐため、内溶液との接触面をフッ素樹脂あるいはポリエチレンでラミネートコーティングした製品が使用されている。しかし、ゴム栓にかかるコストが高くなることから、すべてのバイアル用ゴム栓に適用されているかどうかは不明である。一般には、抗菌薬注射剤中の不溶性微粒子はほとんどが基準値以下であると考えられているが、基準値を超える注射剤も実際に存在するという報告がなされている^{3,4)}。そこで、本研究では、当院で使用されている主な抗菌薬および抗ウイルス薬のバイアル用ゴム栓についての品質試験を実施した。

方 法

1. ゴム栓試験の対象注射剤

バイアル用ゴム栓試験の対象注射剤は、当院で使用されている主な抗菌薬および抗ウイルス薬であり、表1に示した。

2. ゴム栓試験試料の調製および評価

1) 調製

各注射用バイアルから得られたゴム栓試料の調製はJPの輸液用ゴム栓試験の方法に準じて行った。すなわち、注射用のゴム栓をバイアルから取り外し、超純水で洗浄後、クリーンベンチ内で乾燥した。乾燥したゴム栓を硬質ガラス製容器に入れ、試料重量の10倍量の超純水を正確に加えて栓を施した後、以下の3通りの方法で試験液を調製した。

- ①振盪器を用いて穏やかに5分間振盪した後、速やかにゴム栓を除き、この液を試験液とした。
 - ②高圧蒸気滅菌器を用いて121℃で1時間加熱処理した。硬質ガラス容器を取り出して室温になるまで放置し、速やかにゴム栓を除き、この液を試験液とした。
 - ③別に水（超純水）を用いて、①および②と同様の方法で空試験液を調製した。
- 試験は各製剤1個とした（n=1）。

2) 評価

ゴム栓の評価は、JPの輸液用ゴム栓試験法の溶出物試験の(i)性状試験により判定した。それによると、「試験液は無色透明で、空試験液を対照とし、波長430nmおよび650nmの透過率を測定するとき、それぞれ99.0%以上である」と規定されている。

3. 走査型電子顕微鏡 (Scanning electron microscopy : SEM) およびエネルギー分散型 X 線分析装置 (X-ray energy dispersive microanalyzer : EMAX) による解析

透過率測定用試料を0.45μmのメンブレンフィルター (HA type ; Nihon Millipore, 東京) を用いて吸引ろ過し、さらに可溶性の物質を除くため注射用水で軽く洗浄した。フィルターは乾燥後、両面テープでアルミニウム台 (1×1cm) に固定し、超真空 (5 GB 型, 日立製作所, 東京) 状態でカーボン蒸着し SEM (S-510型, 日立) の試料とした。SEMで微粒子の観察を行い、EMAXにより組成元素を分析した。同様の方法を用い、溶解したファンギゾン注射剤10mLを5%ブドウ糖液500mL (5% Glucose Injectin®, Lot no.9L75P, 大塚製薬(株), 東京) に希釈した液中の微粒子の組成元素を分析した。本剤はフィルターの種類によっては目詰まりをおこすことがあるため⁵⁾、孔径1.2μmのメンブレンフィルター (RA タイプ, 日本ミリポア, 東京) を用いて吸引ろ過した。

結 果

バイアル用ゴム栓試験液の透過率を表2に示す。

5分間穏やかに振盪した場合、ファンギゾン注射剤を除く22品目のゴム栓は、波長430nmおよび650nmのいずれの透過率の基準にも準拠していた。一方、121℃で1時間の高圧加熱処理した場合には、23品目中15品目のゴム栓 (ファンギゾン, アラセナ-A, カルベニン, ジフルカン, シプロキササン, セファメジンα, セフメタゾン, チエナム, ピクシリンS, ファーストシン, プロアクト, ペントシリン1g, ペントシリン2g, ホスミシンおよびマキシピーム) は、波長430nmおよび650nmのいずれの透過率の基準にも準拠しなかった。また、3品目のゴム栓 (アミカシン, ミノマイシンおよびモダシン) は波

表 1. 対象注射剤

商品名	規格	一般名	会社名(販売)	製造番号
アミカシン	0.1g	硫酸アミカシン	萬有製薬(株)	6NA04P
アラセナ-A	0.3g	ビダラビン	持田製薬(株)	812
塩酸バンコマイシン	0.5g	塩酸バンコマイシン	塩野義製薬(株)	WN11102
カルベニン	0.5g	パニペネム・ベタミプロン	三共(株)	MX649
ジフルカン	0.1g	フルコナゾール	ファイザー製薬(株)	1923046
シプロキシサン	0.3g	シプロフロキサシン	バイエル薬品(株)	B046
セファメジン α	1g	セファゾリンナトリウム	藤沢薬品工業(株)	1591
セフメタゾン	1g	セフメタゾールナトリウム	三共(株)	MK132
チエナム	0.5g	イミペネム・シラスタチン	萬有製薬(株)	6AB22P
パンスポリン	1g	塩酸セフォチアム	武田薬品工業(株)	HL824
ビクシリンS	0.5g	アンピシリン・クロキサシリン	明治製菓(株)	PFMD208
ファーストシン	1g	塩酸セフォゾプラン	武田薬品工業(株)	HK667
ファンギゾン	50mg	アムホテリシンB	ブリistol製薬(株)	FZV2060
ブロアクト	1g	硫酸セフピロム	塩野義製薬(株)	1H179A
ペントシリン	1g	ピペラシリンナトリウム	三共(株)	H08211
ペントシリン	2g	ピペラシリンナトリウム	三共(株)	H06201
ホスミシン	1g	ホスホマイシン	明治製菓(株)	1904
マキシピーム	1g	塩酸セフェピム	ブリistol製薬(株)	MXV8320
ミノマイシン	0.1g	塩酸ミノサイクリン	日本ワイスレダリー(株)	887-1
メロペン	0.5g	メロペネム	住友製薬(株)	CU135
モダシン	1g	セフトジジム	グラクソ・スミスクライン(株)	DG5P1
ユナシンS	1.5g	スルバクタム・アンピシリン	ファイザー製薬(株)	239D011
ロセフィン	1g	セフトリアキソンナトリウム	日本ロシュ(株)	K0521Y1

長430nmでの基準にのみ準拠していなかった。一方、他の5品目のゴム栓（塩酸バンコマイシン、パンスポリン、メロペン、ユナシンSおよびロセフィン）では両波長での基準に準拠していた。

特にファンギゾン注射剤に使用されているゴム栓の場合には、試験液は無色透明であったが、波長430nmにおける透過率が振盪後において98.8%と基準値以下であったことから、このゴム栓の品質についてさらに詳細に調査した。加熱処理した試験液中の微粒子をフィルター（孔径：0.45μm）で捕集し、SEMおよびEMAXを用いてゴム栓状態と組成元素分析を行った（図1）。試

験液は7mLで目詰まりを起こし、それ以上はろ過できなかった。試験液（図1-A）および空試験液（図1-B）中の微粒子をSEMにより観察した結果、空試験液と比較して試験液では明らかに多くの微粒子が観察された。さらに、試験液を拡大し、その全面をEMAXにより組成元素を分析した（図1-C）。その結果、多くの元素が確認できた。また、試験液および空試験液の微粒子観察面積の約1/10についてシリコン分布を調べた。試験液は空試験液と比較し、明らかに多量のシリコンにより汚染されていた。次に、臨床で用いられるファンギゾン注射剤を5%ブドウ糖液500mLに希釈した液（ファンギ

表 2. バイアル用ゴム栓試験液の透過率

商品名	会社名(販売)	ゴム栓平均重量(g)	ゴム栓番号	ゴム栓の素材	コーティング	振盪後の透過率(%)		加熱滅菌後の透過率(%)	
						430nm	650nm	430nm	650nm
ファンギゾン	プリストル製薬(株)	2.33	-	ブチルゴム	なし	<u>98.8</u>	100.0	<u>96.7</u>	<u>98.5</u>
アラセナ-A	持田製薬(株)	1.53	-	-	-	100.0	99.8	<u>98.5</u>	<u>98.7</u>
カルベニン	三共(株)	1.61	-	ブチルゴム	フッ素	99.3	99.5	<u>98.9</u>	<u>98.8</u>
ジフルカン	ファイザー製薬(株)	5.27	J 041	ブチルゴム	テフロンラミネート(足部・天面)	99.7	99.9	<u>98.5</u>	<u>98.6</u>
シプロキシサン	バイエル薬品(株)	6.49	-	クロロブチルゴム	フッ素加工	99.0	99.5	<u>98.7</u>	<u>98.1</u>
セファメジン α	藤沢薬品工業(株)	1.52	8-136	ブチルゴム	なし	100.2	100.0	<u>98.9</u>	<u>98.7</u>
セフメタゾン	三共(株)	1.58	-	ブチルゴム	フッ素	99.7	99.5	<u>98.4</u>	<u>98.5</u>
チエナム	萬有製薬(株)	5.41	A 110	ブチルゴム	フッ素	99.5	99.7	<u>97.7</u>	<u>98.1</u>
ビクシリンS	明治製菓(株)	1.35	3-063	ブチルゴム	なし	99.8	99.8	<u>95.7</u>	<u>96.5</u>
ファーストシン	武田薬品工業(株)	2.02	D 70	ブチルゴム	フッ素樹脂系(内側), シリコン(天面・外側)	99.7	100.0	<u>96.2</u>	<u>97.2</u>
プロアクト	塩野義製薬(株)	1.61	A 165	ブチルゴム	フッ素樹脂ラミネート	100.6	100.0	<u>97.8</u>	<u>98.1</u>
ベントシリン 1g	三共(株)	1.88	-	塩素化ブチルゴム	なし(シリコン処理)	99.7	99.7	<u>98.2</u>	<u>98.5</u>
ベントシリン 2g	三共(株)	1.94	-	塩素化ブチルゴム	なし(シリコン処理)	99.4	99.8	<u>98.1</u>	<u>98.3</u>
ホスミシン	明治製菓(株)	1.11	-	ブチルゴム	フッ素樹脂ラミネート	100.9	100.4	<u>97.0</u>	<u>97.8</u>
マキシピーム	プリストル製薬(株)	1.12	-	イソブチレン・イソプレンゴム	フッ素樹脂ラミネート	99.5	99.7	<u>98.4</u>	<u>98.9</u>
アミカシン	萬有製薬(株)	1.40	I 77	ブチルゴム	フッ素	100.1	100.3	<u>98.9</u>	99.2
ミノマイシン	日本ワイスレダリー(株)	2.16	-	ブチルゴム	フッ素ポリエチレン	99.7	99.8	<u>98.7</u>	99.2
モダシン	グラクソ・スミスクライン(株)	1.19	-	ブチルゴム	フッ素樹脂フィルム(足部), シリコン(天面)	100.2	100.4	<u>98.5</u>	99.0
塩酸バンコマイシン	塩野義製薬(株)	1.52	-	塩素化ブチルゴム	フッ素樹脂系	100.2	100.0	99.4	99.0
パンスポリン	武田薬品工業(株)	1.48	G 170	ブチルゴム	フッ素樹脂系(内側), シリコン(天面・外側)	100.5	99.9	99.0	99.0
メロペン	住友製薬(株)	1.53	-	ブチルゴム	フッ素樹脂ラミネート	99.6	99.7	99.1	99.2
ユナシンS	ファイザー製薬(株)	1.49	05-109	ブチルゴム	シリコン処理	99.7	99.7	99.1	99.2
ロセフィン	日本ロシュ(株)	1.55	-	ブチルゴム	なし	100.6	100.0	99.2	99.3

下線:基準値以下

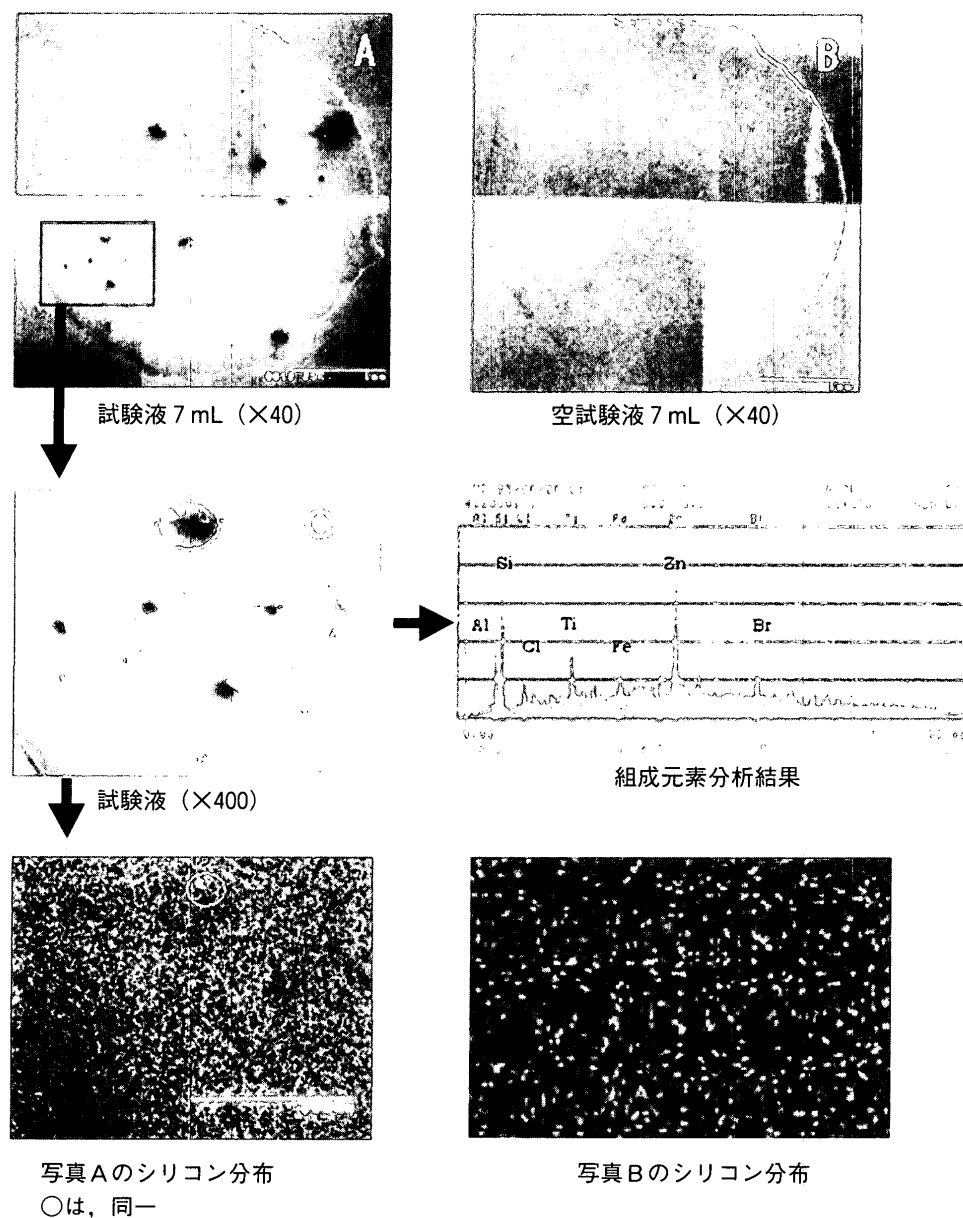


図1. ゴム栓より溶出した微粒子とシリコン分布

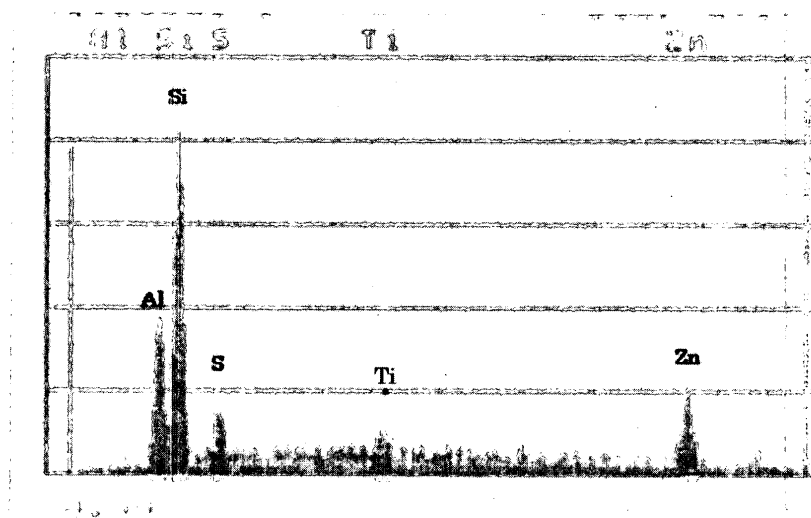


図2. ファンギゾン輸液中の不溶性微粒子の組成元素

ゾン輸液)中の微粒子を同様に組成元素を分析した(図2)。その結果、アルミニウム、シリコン、チタンおよび亜鉛の元素が分析された。それらは、ゴム栓由来の元素と類似していた。また、ゴム栓には、多くの亀裂が生じていることが観察された(図3)。

考 察

注射剤には溶液状態で目視しうる異物が存在しないことは必須条件である。通常、目視できるものを異物と呼ぶことが多いが、目視できない微粒子も広義には異物である。異物は大きさによって巨大異物と微小異物とに分類される(図4)。外因性の微粒子の発生は、製造段階に起因することが多く、医療現場からのクレームに対して企業側で原因を究明し発生を防止する対策がとられるため、その工程が公開されることはほとんどない。もちろん、薬剤師による日常的な医薬品管理がその品質向上に大きな役割を果たしていることも事実である。内因性の不溶性微粒子に関しては、使用段階での発生要因(溶解、混合、希釈、保存等の条件)が予測される場合は、試験結果を含む情報提供により防止可能である。防止対策としてインラインフィルターを使用し、副作用を回避したという報告がいくつかなされており、それらを表3にまとめた。

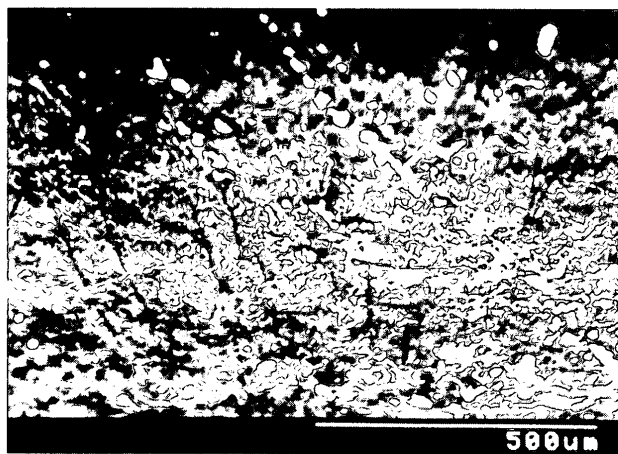


図3. ファンギゾン注射剤のゴム栓写真(×100)

注射剤の容器はアンプルの他にバイアルが多用されており、バイアルにはゴム栓が用いられる。ゴム栓は、ゴム原料の他、可硫剤、加硫促進剤、補強剤、着色剤、劣化防止剤などが配合されている(パラフィンワックス、ステアリン酸亜鉛、亜鉛華、イオウ等)。古くからゴム栓による注射剤汚染については報告されているが、注射剤の微粒子の問題はガラス表面のSO₂処理、硫酸アンモニウム処理、ゴム栓の改良、ろ過技術の進歩、GMP実施、バリデーションの定着などにより急速に改善されてきた。しかし、今回の輸液用ゴム栓試験に準じた試験では、多くのバイアル用ゴム栓の品質に問題がある可能性が示唆された。また、ファンギゾン輸液には、微量ながらもゴム栓由来と思われる数種の組成元素(シリコン、イオウおよび亜鉛)が検出された。これらの元素の混入により、実際に人体にどのような影響を及ぼすかについては今回の結果からは明らかでない。

今回のバイアル用ゴム栓試験結果から、振盪後の緩やかな品質評価試験でさえ透過率が基準値以下のものが見出されたこと、また、1時間の高圧加熱処理といったより過酷な条件下でも両波長での透過率がともに基準値を満たしたもののまであり、各注射用バイアルのゴム栓の品質にはかなりのばらつきがあることが明らかとなった。製造会社およびそれらの委託会社は価格などを考慮し、製品に見合ったゴム栓を輸入品も含めた多種類のゴム栓の中から決定する。したがって、同一企業の製品でも、パンスポリンやファーストシン注のように形状および重量の異なるゴム栓が使用される場合がある。

現在、最も簡便で効果的な防止法であるフィルターの使用は米国においては一般的である。日本ではTPN以外の注射剤をろ過して使用することがないため、不溶性微粒子のみならず微生物に関しても潜在的な危険性が存在すると考えられる。したがって、国際的調和も考慮し、わが国においても輸液用ゴム栓だけでなくバイアル用ゴム栓も含めた試験法、品質基準が必要であると考えられる。

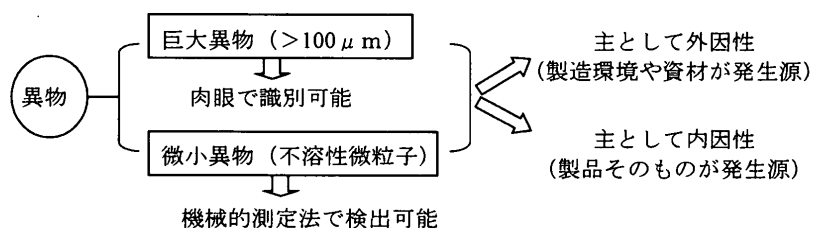


図4. 注射剤中の微粒子の分類

表3. 微粒子より誘発された有害作用の回避方法

対象	注射剤	有害作用	予防対策	効果	文献
ラット心臓	心灌流保護液 (St. Thomas Hospital Cardioplegic solution)	冠血流低下	0.8 μ m インラインフィルター (Millipore Millifilter)	血流改善率 フィルターなしで 75% 減少したがフィルター 使用で有意に改善	6)
患者 541 名 フィルター使用: 277 名 フィルターなし: 264 名	セファゾリン, オキサリリン, アムピシリン, セフトキシム, トブラマイシン, ペニシリン セフトロキム, ケンタマイシン, クリンダマイシン セフトラマン, セカシリン, メトロニダゾール スルファメトキサゾールトリメトプリム ドキシサイクリン, バンコマイシン, アモキシシリン クロラムフェニコール, ナジリン	静脈炎 (痛み, 紅斑, 浮腫, 硬結)	0.22 μ m インラインフィルター (Millipore IVEX-HP)	発現率 (全注射剤) フィルターなし (1日目: 14.3%, 2日目: 31.1%, 3日目: 27%) 0.22 μ m ($p < 0.001$) (1日目: 6.8%, 2日目: 9.7%, 3日目: 11.3%)	7)
患者 194 名 フィルター使用: 101 名 フィルターなし: 93 名	抗生物質	静脈炎	0.2 μ m インラインフィルター (Pall Biomedical)	点滴中止率 フィルター使用により有意に抑制	8)
術後患者 266 名 フィルター使用: 75 名 フィルターなし: 71 名 予防薬: 120 名	セフトラキサム	静脈炎 (痛み, 紅斑, 浮腫) (白血球数)	0.22 μ m, 0.45 μ m インラインフィルター (規格名記載なし) 予防薬投与 (ヘパリン, ヒトコルチゾン)	発現率 フィルターなし (62%) 0.45 μ m (25.3%, $p < 0.001$) 白血球数増加 ($> 3,000/\text{cu}$) フィルターなし (62%) 0.45 μ m (34.7%, $p < 0.01$) ヘパリン-ヒトコルチゾン併用により フィルター (0.22 μ m) 使用時と同等効果	9)
術後患者 150 名 0.45 μ m フィルター使用: 50 名 5 μ m フィルター使用: 50 名 フィルターなし: 50 名	セフトラキサム	静脈炎 (痛み, 紅斑)	0.45 μ m, 5 μ m インラインフィルター (Millipore Swinnex)	発現率 フィルターなし (27%) 0.45 μ m (6%, $p < 0.05$) 5 μ m (22%, 有意差なし) 入院期間 フィルターなし (13.6 日) 0.45 μ m (3.3 日, $p < 0.01$) 5 μ m (3.4 日, $p < 0.01$)	10)

引用文献

- 1) FDA National Symposium on Safety of Large Volume Parenteral Solutions, *Washington DC*, July (1966).
- 2) First Supplement to the Japanese Pharmacopoeia Thirteenth Edition. *JP Forum*, p.5(1996).
- 3) M. Hirakawa, T. Sendo, Y. Kataoka, S. Imafuku, K. Futagami, R. Oishi, Particulate matter analyses after dissolution of powder antibiotic injections used in the pediatric ward, *病院薬学*, **24**, 389-392(1998).
- 4) T. Sendo, M. Hirakawa, K. Makino, K. Nakashima, Y. Kataoka, R. Oishi, Particle contamination of lyophilized amphotericin B preparation during reconstitution process, *J. Clin. Pharm. Ther.*, **26**, 87-91 (2001).
- 5) M. Hirakawa, K. Makino, K. Nakashima, Y. Kataoka, R. Oishi, Evaluation of the in-line filters for the intravenous infusion of amphotericin B fluid, *J. Clin. Pharm. Ther.*, **24**, 387-392(1999).
- 6) L.A. Robinson, M.V. Braimbridge, D.J. Hearse, Impairment of myocardial function induced by particulate contamination of cardioplegic solutions, *Advances in Myocardiology*, **6**, 503-512(1985).
- 7) K.H. Falchuk, L. Peterson, B.J. McNeil, Microparticle-induced phlebitis. Its prevention by in-line filtration, *N. Engl. J. Med.*, **312**, 78-82(1985).
- 8) D.A. Allcutt, D. Lort, C.N. McCollum, Final inline filtration for intravenous infusions: a prospective hospital study, *Br. J. Surg.*, **70**, 111-113(1983).
- 9) B.A. Bivins, R.P. Rapp, P.P. DeLuca, H. McKean, W.O. Griffen, Final inline filtration: A means of decreasing the incidence of infusion phlebitis, *Surgery*, **85**, 388-394(1979).
- 10) W.J. Rusho, J.N. Bair, Effect of filtration on complications of postoperative intravenous therapy, *Am. J. Hosp. Pharm.*, **36**, 1335-1336(1979).