

## エンブレル®注射液調製時におけるバイアル および注射水の温度と溶解挙動の検討

米持悦生\*, 角谷沙織, 寺田勝英  
東邦大学薬学部

### Influence of Temperatures of Injection Vial and Water for Injection on Reconstitution Time in Preparation of ENBREL® Injection

Etsuo Yonemochi\*, Saori Kadoya and Katsuhide Terada  
Faculty of Pharmaceuticals Sciences, Toho University

{ Received February 20, 2008 }  
{ Accepted March 25, 2008 }

Enbrel Injection is dissolved before use. We investigated the influence of the temperature of the vial containing Enbrel Injection and the water for injection on the reconstitution time of this drug. The procedures for the dissolution of Enbrel were conducted in the order given in the instructions under "Preparation of injection" in the guidebook for self-injection of Enbrel. Completion of reconstitution was designated as the time when no grains or lumps could be observed in a visual inspection. When the temperature of the vial and water for injection were both 5°C, the mean time for reconstitution was 314.8 seconds but when the temperature of the vial was 5°C and that of the water for injection was 25°C, dissolution time was 170.6 seconds. The heat of dissolution of Enbrel in water for injection at 25°C was determined to be 14.2±8.8 J and dissolution occurred by an endothermic reaction.

These results indicate that water for injection at higher temperatures increases the speed of dissolution showing the validity of determining the time for dissolution. They also confirm that there is no problem with the existing instructions for the dissolution of the drug, which state that the water for injection should be kept at room temperature and the injection vial kept in a refrigerator.

**Key words** — anti-rheumatic drug, self-injection therapy, instructions in injection preparation procedures, reconstitution time, Enbrel Injection

## 緒 言

リウマチ患者への自己注射療法の普及により、患者の quality of life(QOL)が以前より向上してきている。しかし、リウマチ患者においては、身体機能障害を持つ場合が多く、適正な自己注射を実施・継続するには、患者個々の理解力や身体機能の程度を十分に把握しておくことが重要である。さらに、製剤および注入器の性質をよく理解したうえで、患者に最も適した注射手技を指導する必要がある。

エンブレル®(ワイス(株))は皮下注射により投与する抗関節リウマチ薬である。本剤は凍結乾燥したバイアル製剤であり、注射用水にて用時溶解し投与する。貯法は2～

8°Cであるため、自己注射を行う患者は通常自宅の冷蔵庫に保管する。注射用水は常温保存のため、冷蔵庫で保存する必要はない。一方、本剤はタンパク製剤のため溶解に際してあわ立ちやすく、慎重に操作を行う必要がある。また、溶解には通常数分から10分程度を要するため、患者によっては手間がかかると感じ、なるべく短時間で済ませたいというニーズがある。

自己注射の手技の指導については、種々の製剤、特に血糖のコントロールに関連した検討はそのデバイスの多様性からも、多くの報告がなされている。これらの報告においては、いかに手技を患者に指導するかに重点が置かれている場合が多く、製剤そのものの性質について注目され検討されている例はあまり見受けられない<sup>1-3)</sup>。エンブレルにおいては、溶解時の手技の指導内容は医療機

\* 千葉県船橋市三山 2-2-1 ; 2-2-1, Miyama, Funabashi-shi, Chiba, 274-8510 Japan

関により違いが認められ、本剤のバイアルを冷蔵庫から取り出した後、常温に戻してから溶解したほうが溶けやすいとする施設や、注射用水も冷蔵庫に保存し本剤のバイアルと同じ温度にしたほうが溶けやすいとする施設がある。これらの説明に関しては、いずれも製剤学的な根拠はないため、指導の明確化が求められている<sup>4,5)</sup>。

本研究では、用時溶解型注射剤エンブレルの溶解性評価および溶解性に及ぼす本剤ならびに注射用水の温度の影響について検討した。

## 試料および方法

### 1. 試料

エンブレルはロット番号が同一の市販品を用いた。注射用水、シリンジは日本薬局方注射用水 1 mL(シリンジ入り溶解液)のエンブレル皮下注射用セットに含まれているものを使用した。注射針はニプロディスポーザブル注射針 GA(注射針 27 G×1/2 R.B.)(エンブレル皮下注射用セットに含まれているもの)とした。エンブレルバイアルと溶解用プレフィルドシリンジは、別個の包装容器に納められているものをそれぞれ使用した。

### 2. 溶解性試験

1) 以下の条件でエンブレルバイアルおよび注射用水を保存し、温度が一定になったものを使用する。バイアル 25℃ については、実験開始前にバイアルを 25℃ の水浴に 10 分間浸ける。

- (1) バイアル 5℃, 注射用水 5℃ 10 組
- (2) バイアル 5℃, 注射用水 25℃ 10 組
- (3) バイアル 25℃, 注射用水 25℃ 10 組

2) エンブレル自己注射ガイドブックの「注射の準備 (Table 1)」に準じ、以下の(1)~(6)の手順で溶解操作を行った。操作は、あらかじめ同じ条件で操作を繰り返すことができるよう練習を行った。

#### 操作

- (1) バイアル, コネクター, シリンジを取り付ける。
- (2) 溶解液をバイアルに 20~30 秒かけて注入する。
- (3) バイアルを左右に 3 回傾ける。
- (4) バイアルをテーブルの上で大きく円を描くように 10 回まわす。(2)の溶解液注入終了後からバイアルを 10 回まわし終えるまでの時間が 40~50 秒となるようにする。
- (5) バイアルを放置し、(4)の操作終了後 30 秒ごとに

Table 1. The Order of the Procedures for Enbrel Reconstitution

1	A vial is held with one hand.
2	A connector is inserted into the vial for attachment. (On this occasion, it must be thoroughly inserted so that the connector tip would reach the shoulder of the vial.)
3	The inner tube is slowly pushed down and a solution is poured into the vial. (The inner tube is slowly and completely pushed down, and the solution in the injector is put into the vial.)
4	The drug is dissolved slowly. (The vial is slowly inclined to the right and left three times.)
5	The vial is slowly turned around in big circles. (Then the vial is slowly turned around ten times in big circles on the table, and it is left untreated until the drug is completely dissolved.)
6	Complete dissolution of the drug is confirmed. (When it is completely dissolved, any grain or mass is not recognized.)

\* A guidebook for self-injection. Preparation for injection. Attachment of a vial and reconstitution of the drug.

溶解の状態を観察する。

(6) (2)の溶解操作終了後より5分経過しても溶解しない場合は再度(3)~(5)を繰り返す。

ここで、溶解完了時間は、目視により粒や塊がないと判断された時間とした。結果は、平均±標準偏差で示し student-t 検定により有意差の有無を確認した。

### 3. 溶解熱測定

溶解熱測定には、双子型伝導熱量計(MMC-5111, (株)東京理工)を使用した。測定温度は25℃とし、試料重量約0.1gを注射用水25mLに溶解させた時の発生熱量を測定した。

## 結 果

### 1. 溶解状態

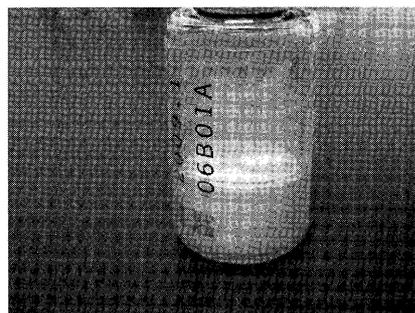
Fig. 1 a)はエンブレルバイアル、b)は溶解液注入終了後、c)は溶解後の写真である。写真b)ではバイアル内が白濁していることが確認されるが、溶解後の写真c)では粒や塊が認められない状態であることが確認できた。

### 2. 各条件下での溶解時間

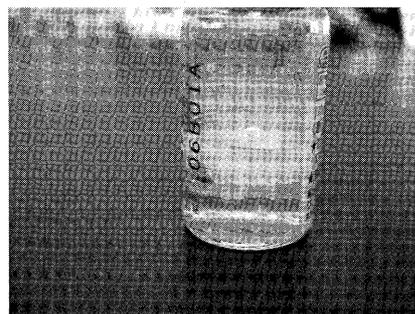
Table 2 には、溶解液注入終了後からエンブレルが溶解するまでの時間を示した。実験条件Iのバイアル5℃、注射用水5℃の組み合わせでは、平均溶解時間は314.8秒であった。また、実験条件IIのバイアル5℃、注射用水25℃の組み合わせでは、溶解時間は170.6秒より短時間で溶解することが明らかとなった。一方、実験条件IIIのバイアル25℃、注射用水25℃では溶解時間は357.7秒と最長であった。

Fig. 2 には、エンブレル溶解時間に及ぼす注射用水温度の影響を示した。冷蔵庫から出した直後に相当する温度5℃のエンブレルバイアルに、冷蔵庫で保存しておいた注射用水5℃を注入、溶解させた場合の溶解速度は約300秒であるのに対し、通常の常温保存してあった注射用水を用い溶解させた場合は、より短時間で溶解することが確認された。両測定値は同様な偏差を示しており、実際25℃の注射用水を用いた場合の溶解時間は、 $p < 0.05$  (分散分析および student-t 検定)と優位に短くなっている

a) Enbrel vial



b) Immediately after injection of a solution



c) At the time of completion of dissolution

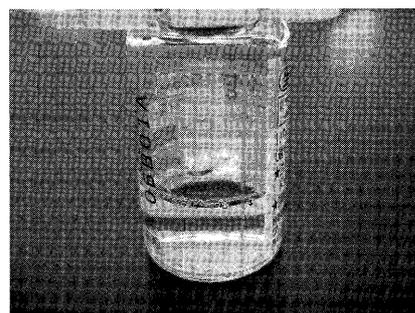


Fig. 1. External Appearance Before and after Dissolution of Enbrel Injection

ことが確認された。

一方、25℃におけるエンブレルの注射用水への溶解熱測定を行ったところ、溶解熱は $14.2 \pm 8.8$  J/gの吸熱反応であった。エンブレルバイアル中には、溶解時に吸熱反応を示すことが知られているマンニトールが配合されており、吸熱現象にはマンニトールが寄与していることが推察された<sup>6)</sup>。この結果は、より高い温度の注射用

Table 2. Time for Enbrel Reconstitution in Each Condition.

Experimental condition	Time (second) for reconstitution	
	Mean	SD
I. Vial at 5°C Water for injection at 5°C	314.8	151.2
II. Vial at 5°C Water for injection at 25°C	170.6	67.4
III. Vial at 25°C Water for injection at 25°C	357.7	136.3

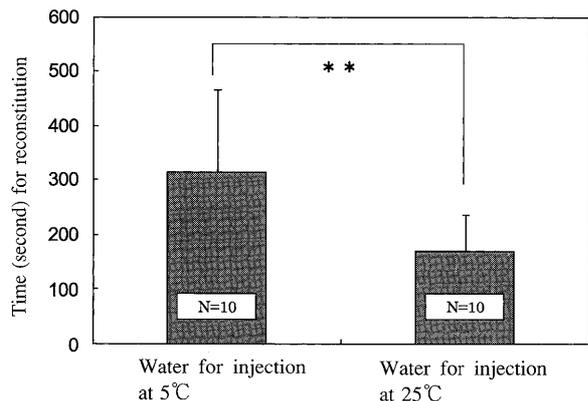


Fig. 2. Influence of the Temperature of Water for Injection on the Time for Enbrel Reconstitution  
Temperature of Enbrel vial : 5°C  
Numerical values plotted along the longitudinal axis are expressed as means  $\pm$  SD.  
\*\* $p < 0.05$  (by analysis of variance and Student's *t*-test)

水を用いるほうが、溶解速度が速いことを示唆しており、溶解時間測定の結果の妥当性が示唆された。

Fig. 3 には、エンブレル溶解時間に及ぼすバイアル温度の影響を示した。この実験条件は、冷蔵庫から出した直後に相当する温度 5°C のエンブレルバイアルに、通常常温保存された 25°C の注射用水を注入・溶解させた場合と、冷蔵庫から取り出した後に常温に戻るまでしばらく待ったバイアルに 25°C の注射用水を注入・溶解させた場合の比較に相当する。バイアル温度 5°C での溶解速度は約 170 秒であるのに対し、バイアル温度 25°C での溶解速度は約 300 秒と長くなった。この結果は、より短時間に溶解させること、言い換えれば、より速く溶かすために、冷蔵庫保存された(冷えた)バイアルが常温になるのを待つ行為には、意味が見い出せないことを示唆している。この場合も両測定値は同様な偏差を示しており、実際 5°C のバイアルへ注射用水を注入した場合の溶解時間は、 $p < 0.01$ (分散分析および student-t 検定)で優位に短いことが確認された。これらの実験結果から、バイアル(製剤)の温度よりも、注射用水(溶解液)の温度が再溶解速度に影響することが確認された。この事実は、バイアル中の製剤の熱容量(約 1-1.5 J/g · K)に比較し、溶解液の熱容量(約 4.2 J/g · K)が大きいことに関連していると推察された<sup>9)</sup>。

Fig. 4 には、エンブレル溶解時間に及ぼす実験温度の影響を示した。この実験は、エンブレルバイアルと注射用水の温度が同一の場合、溶解させる温度が溶解速度に影響するかどうかについての検討となる。Fig. 4 から明らかなおとおり、5°C および 25°C での溶解速度は、どちらもおよそ 300 秒となり、両者の溶解速度には優位差が見い出せなかった。製剤中の結晶マンニトールは、溶解

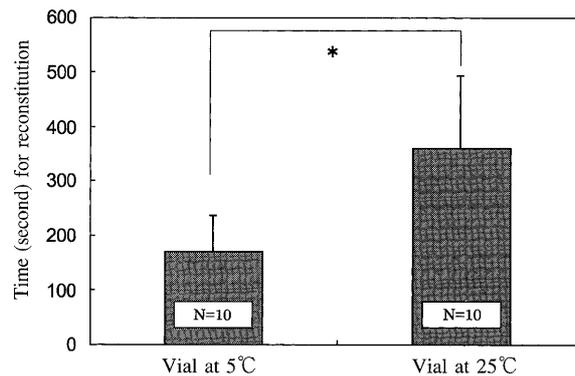


Fig. 3. Influence of the Temperature of Vial on the Time for Enbrel Reconstitution  
Temperature of Enbrel vial : 5°C  
Numerical values plotted along the longitudinal axis are expressed as means  $\pm$  SD.  
\*\* $p < 0.05$  (by analysis of variance and Student's *t*-test)

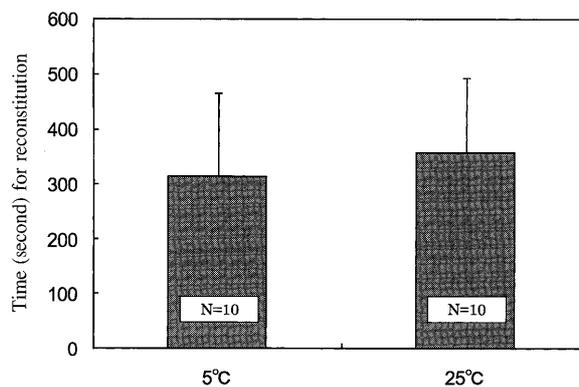


Fig. 4. Influence of Experimental Temperatures on the Time for Enbrel Reconstitution  
The temperature of Enbrel vial is the same as that of water for injection.  
Numerical values plotted along the longitudinal axis are expressed as means  $\pm$  SD.

熱が吸熱であり、高温になるほど溶解性は向上すると考えられる。一方、エンブレルなどのタンパク質では、アモルファス状態の場合、低温になるほど溶解する現象も知られており、今回の実験結果には両者の溶解速度の温度依存性の違いが影響していると考えられた。

## 考 察

エンブレルのような凍結乾燥したバイアル製剤は、注射用水に用時溶解し投与される。本剤の貯法は 2~8°C であるため、通常自宅の冷蔵庫に保管する。一方、注射用水は常温保存のため、冷蔵庫で保存する必要はない。今回の実験結果は、これまで、より短時間に溶解させるための、いくつかの手技“注射用水を冷蔵庫保存し、バ

イアルとの温度を同一にすること”，“常温保存された注射用水との温度差をなくすために冷蔵庫から取り出したバイアルの温度が常温と同一になるのを待つ”などの注射手技の指導の間には，有意差がないことが明らかとなった。すなわち，本剤の溶解操作の指導においては，これまでの“冷蔵庫から取り出したバイアルに，常温保存された注射用水を用い”決められた手技・手順を指導することで，溶解性には問題ないことが確認された。しかし，溶解性の温度依存性の低さなど不明な点もあり，今後さらなる溶解挙動の解明が必要と考えられた。

### 引用文献

- 1) 朝倉俊成，清野弘明，市販のインスリン注入器と専用注射剤を用いた注入抵抗の比較と患者への手技指導上の比較と患者への手技指導上の留意点，医療薬学，**32**，723-728 (2006).
- 2) 井門敬子，八束弓，森岡淳子，武市佳巳，石田志朗，末丸克矢，岡野善郎，荒木博陽，インスリン自己注射手技が血糖コントロールに及ぼす影響，医療薬学，**32**，890-897 (2006).
- 3) 朝倉俊成，ランタス注オプチリック 300 とフレックスペンのゴム栓の性状およびインスリン注入精度に関する比較検討，医療薬学，**33**，324-330 (2006).
- 4) 小菅有美，固形注射剤の溶かし方は大丈夫？—用事溶解する注射薬の使用上の注意— 看護教育 **44**，1066-1071 (2003).
- 5) 林正健二，“用時溶解”する注射薬について—リユープリンで考える—，泌尿器ケア，**11**，81-84 (2006).
- 6) A. Burger, J.O. Henck, S. Hetz, J.M. Rollinger, A.A. Weissnicht, H. Stottner, Energy/Temperature diagram and compression behavior of the polymorphs of D-mannitol, *J. Pharm. Sci.*, **89**, 457-468 (2000).