

注射薬混合時に用いる各種シリンジフィルターへの 薬物吸着に関する検討

石川朋樹, 杉山恵理花, 佐藤 均*

昭和大学薬学部薬物動態学教室

Evaluation of Drug Adsorption onto Syringe Filters Used in Preparation of Injectable Mixtures

Tomoki Ishikawa, Erika Sugiyama and Hitoshi Sato*

Department of Clinical and Molecular Pharmacokinetics/Pharmacodynamics,
School of Pharmaceutical Sciences, Showa University

[Received September 17, 2008]
[Accepted December 17, 2008]

We evaluated drug adsorption onto syringe filters used in the preparation of injectable mixtures in the clinical setting. Bovine serum albumin (BSA) and fifteen injection preparations for total parenteral nutrition (TPN), chemotherapy, and therapeutic drug monitoring (TDM) were evaluated for adsorption in the case of using three syringe filters which were made of polyethersulphone (PES), hydrophilic polyvinylidene fluoride (PVDF), and mixed esters of cellulose nitrate-cellulose acetate (MEC) membranes, i.e., PALL® PharmAssure® HP 1002, Millex® GV and Millex® GS, respectively.

A significant decrease in the passage rate of BSA was observed with the PVDF and MEC filters at the first filtration and BSA was adsorbed onto the MEC filter to a greater extent than the other two filters. With the exception of digoxin and G-CSF, the injections examined were not significantly adsorbed onto the syringe filters. The adsorption of digoxin onto the MEC membrane was particularly significant and G-CSF was significantly adsorbed onto all the filters, in particular the MEC filter (adsorption greater than 80%).

These results indicated that most of the injections examined can be used safely in the clinical setting with no appreciable drug loss due to adsorption onto filters used in their preparation. However, as digoxin and G-CSF were adsorbed onto the syringe filter to an appreciable extent, particularly onto the MEC filter, caution must be exercised because a decrease in drug content may jeopardize clinical efficacy.

In conclusion, it is necessary to pay attention to the variation in adsorption properties among injections with respect to syringe filters, as well that among filter membranes made of PES, PVDF, and MEC, to ensure that injection mixtures are prepared appropriately.

Key words — drug adsorption, syringe filters, injection, membrane, digoxin, G-CSF

緒 言

近年、病院薬剤師の業務として薬剤管理指導業務をはじめ調剤以外の業務が広く実践されるようになってきた。そのなかでも薬剤師による注射薬の混合調製については、以前より行われてきた中心静脈栄養(total parenteral nutrition: TPN)の調製に加えて、外来化学療法加算の新設により抗悪性腫瘍剤の混合調製が多くの施設で行われるようになってきた¹⁾。院内感染の観点から、注射剤調剤の作業手順に関しては薬剤師が監督指導を行う必要があると指摘されており²⁾、薬剤師が注射薬の混合に適切に関与することにより、誤投与や過量投与の防止

が図られ、患者への適切かつ安全な薬物療法が提供できるとともに、医療従事者への薬物暴露が回避できるなどの利点が挙げられている³⁾。

注射薬混合調製時の問題点の一つとして、微生物汚染やアンプルガラス片などの異物混入がある。ガラスアンプルカット時の混入ガラス片には、肉眼で見えるものから数 μm ~数十 μm のものまでが存在するとされており⁴⁻⁷⁾、体内へ投与されると肺、肝臓、腎臓などに障害を及ぼす可能性が報告されている⁸⁻¹¹⁾。このような注射薬混合調製時の微生物や異物の混入を防ぐ目的で、シリンジフィルターが用いられることがある。現在、医療用薬剤調剤用シリンジフィルターとしては、膜素材の異なる孔径0.2~1.2 μm の数種のシリンジフィルターが市販

* 品川区旗の台1-5-8; 1-5-8, Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo, 142-8555 Japan

されている。通常、微生物混入防止の目的では孔径約 $0.2\mu\text{m}$ のものが用いられる。医療機関における注射薬混合調製時のシリンジフィルターの使用率は約 50% と比較的高く報告されているものの、その使用にあたっての薬物吸着性などの問題点については詳細な検討がなされていないのが現状である。そこで本研究では、シリンジフィルターの適正使用に関する情報構築を目的にシリンジフィルターの薬物吸着性に着目して検討を行った。

方 法

1. 試薬

Bovine serum albumin(BSA)は、Sigma-Aldrich Japan 社より購入した。各種注射用医薬品中の薬物および添加物の標準品および内部標準物質(4-ヒドロキシ安息香酸、フェノバルビタール)は、市販の特級品を使用した。

2. 注射用医薬品

注射薬混合調製時にシリンジフィルターが使用される可能性のある TPN 関連医薬品および化学療法関連医薬品のうち、12 注射剤について検討を行った。また、投与量の変動により薬効や副作用へ影響しやすいと考えられる TDM 対象薬剤 3 剤についても検討を行った。TPN 関連医薬品としては、アドナ[®]注(25 mg/5 mL, 田辺三菱製薬(株))(カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム), ガスター[®]注射液(10 mg/1 mL, アステラス製薬(株))(ファモチジン), プリンペラン[®]注射液(10mg/2 mL, アステラス製薬(株))(メトクロプラミド), 強力ミノファーゲンシー[®](20 mL/A, (株)ミノファーゲン製薬)(グリチルリチン酸), ネオフィリン[®]注(250 mg/10 mL, エーザイ(株))(アミノフィリン), ラシックス[®]注(20 mg/2 mL, サノフィ・アベンティス(株))(フロセミド)の計 6 薬剤を、化学療法関連医薬品としては、5-FU 注(250 mg/5 mL)(フルオウラシル), キロサイド[®]注(20 mg/1 mL, 日本新薬(株))(シタラビン), カイトリル[®]注(1 mg/1 mL, 中外製薬(株))(グラニセトロン), デカドロン[®]注射液(4 mg/1 mL, 万有製薬(株))(リン酸デキサメタゾン), ノイトロジン[®]注(50 μg , 中外製薬(株))(レノグラスチム), ノイアップ[®]注(50 μg , 協和発酵キリン(株))(ナルトグラスチム)の計 6 薬剤について検討を行った。TDM(Therapeutic Drug Monitoring)対象注射剤としては、ジゴシン[®]注(0.25 mg/1 mL, 中外製薬(株))(ジゴキシン), アレビアチン[®]注(250 mg/5 mL, 大日本住友製薬(株))(フェニトイン), サンディミュン[®]注射液(250 mg/5 mL, ノバルティスファーマ(株))(シクロスポリン)を用いた。

3. 医療用シリンジフィルター

医療用シリンジフィルターとしては、現在市販されている製品のうち膜素材の異なる孔径約 $0.2\mu\text{m}$ である、ポール・ファーマシューア[®]HP 1002(日本ポール(株);

以下, HP 1002 と略す)(孔径: $0.2\mu\text{m}$, 膜素材: ポリエーテルスルホン(PES), ろ過面積: 2.8 cm^2), 医療用 33 mm マイレクス[®]GV(日本ミリポア(株); 以下, GV と略す)(孔径: $0.22\mu\text{m}$, 膜素材: ポリビニリデンフルオライド(親水性 PVDF), ろ過面積: 4.5 cm^2), 医療用 33 mm マイレクス[®]GS(日本ミリポア(株); 以下, GS と略す)(孔径: $0.22\mu\text{m}$, 素材: セルロース混合エステル, ろ過面積: 4.5 cm^2)の 3 種について検討を行った。

4. BSA の各種シリンジフィルターへの吸着性の検討

500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に調製した BSA 水溶液 3 mL を、各シリンジフィルターに 0.3 mL/秒の速度で 1, 3, 5 回通過させたときのシリンジフィルター通過前後の溶液中 BSA 濃度を測定した。BSA 濃度の測定には 280 nm における紫外吸光度法を用いた。シリンジフィルター通過率は、シリンジフィルター通過前の濃度を 100% としたときの通過後の濃度の百分率(%)で示した。なお、使用したシリンジはすべてテルモ株式会社製のものを用い、調製した BSA 水溶液であらかじめ飽和させてから使用した。注射針はテルモ注射針 19 G を用いた。

5. 各種注射用医薬品の各種シリンジフィルターへの吸着性の検討

上述した各種注射用医薬品について、BSA における吸着実験と同様の方法でシリンジフィルターへの吸着性の検討を行った。ただし、シリンジフィルター通過回数は 1 回とした。シリンジフィルター通過量は各添付文書に記載されている適応最小用量を基に設定し、アドナ[®]注 5 mL, ガスター[®]注射液 1 mL, プリンペラン[®]注射液 2 mL, 強力ミノファーゲンシー[®]20 mL, ネオフィリン[®]注 10 mL, ラシックス[®]注 2 mL, 5-FU 注 5 mL, キロサイド[®]注 1 mL, カイトリル[®]注 1 mL, デカドロン[®]注射液 1 mL, アレビアチン[®]注 5 mL, ジゴシン[®]注 1 mL, サンディミュン[®]注射液 5 mL とし、ノイトロジン[®]注, ノイアップ[®]注は添付溶解液 1 mL に溶解後 1 mL を通過させた。シリンジフィルター通過率は、シリンジフィルター通過前の濃度を 100% としたときの回収率で示し、その差を吸着の指標とした。コントロール群は、各医薬品をシリンジに同量吸い上げ、シリンジフィルターを通過させない試料を用いた。また、使用したシリンジおよび注射針(19 G)はすべてテルモ株式会社製のものを用い、本手技により各医薬品成分のシリンジへの吸着が認められないことをあらかじめ確認した。

6. 測定方法

BSA の定量は紫外吸光度法により行った。各種注射液中薬物濃度の測定は、日本薬局方や各医薬品インタビューフォームなどを参考に、一部の医薬品については改変して行った。カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム, メトクロプラミド, グリチルリチン酸, アミノフィ

リン, フロセミド, フルオロウラシル, シタラピン, グラニセトロンは紫外吸光度測定法を用いて, リン酸デキサメタゾンは塩酸フェニルヒドラジン試薬による呈色反応後に紫外吸光度測定法により定量した. レノグラスチム, ナルトグラスチムはタンパク定量法である Bradford 法を用いて定量を行った. 紫外吸光度測定法には, Gene Spec III(日立計測器サービス(株)), マイクロプレートリーダー MPR-A 4i II(東ソー(株))を使用し, 添加物による測定の影響を事前に検討し, 必要に応じて各製剤と同濃度の添加物を添加した溶液を対照として吸光度の測定を行った. 高速液体クロマトグラフ装置(HPLC)には, デュアルポンプ DP-8020(東ソー(株)), 紫外可視検出器 UV-8022(東ソー(株)), カラムオープン CO-8000(東ソー(株)), デガッサー SD-8022(東ソー(株)), クロマト記録計 Chromatocorder 21(東ソー(株))を用い, 分析用カラムには Cadenza CD-C 18(4.6×100 mm, 3 μ m)(インタクト(株))を, ガードカラムとして Nova-Pak[®]C 18(Waters Co.)を使用した. いずれの薬物の定量法においても, 測定範囲において $R^2=0.99$ 以上の良好な検量線が得られた.

1) 注射液中ファモチジン濃度の定量

注射液中ファモチジンの定量は, 日本薬局方ファモチジン定量法を参考に HPLC-UV 法で行った. 移動相として, 10 mM 1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム含有酢酸溶液(pH 3.0):アセトニトリル:メタノール=100:24:4を用いた. 測定波長は 265 nm, 流速は 0.8 mL/min に設定した. 内部標準物質として, 4-ヒドロキシ安息香酸(Sigma-Aldrich Japan)を用いた. 4-ヒドロキシ安息香酸 100 mg をメタノール 50 mL に溶解し, この溶液 1 mL に精製水を加えて 10 mL とし内部標準物質溶液(以下, 内標溶液と略す)(0.2 mg/mL)を調製した.

シリンジフィルター通過前後で採取したガスター[®]注射液 50 μ L に内標溶液(0.2 mg/mL)500 μ L を加え, さらに移動相を添加して全量 5 mL とした. その溶液 15 μ L を HPLC に注入した. 各化合物の保持時間は, 4-ヒドロキシ安息香酸 4.27 min, ファモチジン 6.65 min であった. 本定量法により, 0~1.0 mg/mL の範囲で良好な検量線が得られた($R^2=0.9999$).

2) 注射液中ジゴキシン濃度の定量

ジゴキシン[®]注射液中のジゴキシンは以下の方法で HPLC-UV 法により定量した. 移動相として 10% アセトニトリル水溶液および 80% アセトニトリル水溶液を用い, 2液混合グラジエントプログラムにより定量を行った. 測定波長 220 nm, 流速 1.0 mL/min とした. 内部標準物質としてデキサメタゾン(東京化成工業(株))を用いた. デキサメタゾンを 50% アセトニトリル水溶液に溶解し, 内標溶液(0.3 mg/mL)を調製した.

フィルター通過前後で採取したジゴキシン[®]注射液 100 μ L に内標溶液(0.3 mg/mL)200 μ L を添加し, そのうち 10 μ L を HPLC に注入した. 各化合物の保持時間は, ジゴキシン 6.4 min, デキサメタゾン 8.0 min であった. 本定

量法により, ジゴキシンとして 0~0.25 mg/mL の範囲で良好な検量線が得られた($R^2=0.9995$).

3) 注射液中シクロスポリン濃度の定量

サンディミュン[®]注射液中のシクロスポリンの定量は, 日本薬局方シクロスポリン定量法を参考に, HPLC-UV 法で内部標準法にて行った. 移動相として, 10% アセトニトリル水溶液および 80% アセトニトリル水溶液を用い, 2液混合グラジエントプログラムにより定量を行った. 測定波長 214 nm, 流速 1.0 mL/min, カラム温度 80 $^{\circ}$ C とした. フェノバルビタールを内部標準物質として用い, 50% アセトニトリル水溶液を用いて内標溶液(50 mg/mL)を調製した.

フィルター通過前後で採取したサンディミュン[®]注射液 100 μ L に内標溶液(50 mg/mL)100 μ L を添加し, 50% アセトニトリル水溶液で 10 倍希釈した. そのうち 20 μ L を HPLC に注入した. 各化合物の保持時間は, フェノバルビタール 4.1 min, シクロスポリン 17.8 min であった. 本測定法によりシクロスポリンとして 0~50 mg/mL の範囲で良好な検量線が得られた($R^2=0.9933$).

7. 統計解析

すべての実験データは平均値 \pm 標準偏差(S.D.)で表した. 統計解析は市販の統計解析ソフト(SPSS 11.0 J for Windows, SPSS Inc.)を用いて行った. コントロール群との平均値の比較は分散分析を行った後に Tukey 検定により行った. $p<0.05$ をもって有意差ありとした.

結 果

1. BSA の各種シリンジフィルターへの吸着性の検討

BSA 吸着実験の結果を図 1 に示す. シリンジフィルターに 1 回通過後では HP 1002 では通過率 90.2 \pm 4.8% と有意な濃度低下が認められなかったものの, GV と GS ではそれぞれ 78.1 \pm 7.8, 61.2 \pm 11.5% と有意な濃度低下を認め, フィルター間で BSA 吸着性の差が認められた. また, 3 回および 5 回通過後では 3 種のシリンジフィ

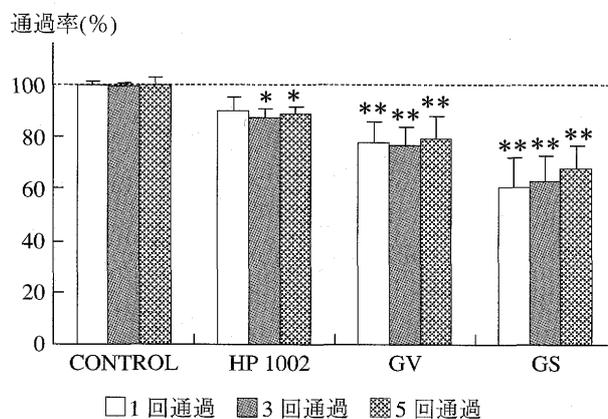


図 1. BSA 溶液(500 μ g/mL)のシリンジフィルター通過率 (n=3, mean \pm S.D. * $p<0.05$ ** $p<0.01$ vs. control)

ルターすべてでフィルター通過後に有意な濃度低下が認められた。また、すべてのフィルターにおいて3回、5回通過後のBSA通過率は1回通過時の通過率と同程度であり、通過回数による有意な変化は認められなかった。

2. 各種注射用医薬品の各種シリンジフィルターへの吸着性の検討

各種注射用医薬品における各種シリンジフィルターへの薬物吸着性において、TPN関連注射用医薬品の各種シリンジフィルターへの薬物吸着性の検討結果を図2に、G-CSF以外の化学療法関連医薬品の結果を図3に示す。すべての薬剤において、3種のシリンジフィルターの通過率は97%以上を示し、コントロール群とも有意な差はなく、これらの医薬品についてはシリンジフィルター通過に伴う濃度低下は認められなかった。

タンパク製剤であるG-CSF製剤の結果を図4に示した。ノイトロジン®注、ノイアップ®注のシリンジフィルター通過率は、HP 1002ではそれぞれ84.2±1.8, 60.4±3.1%, GVでは94.2±4.2, 72.5±10.3%とコントロール群と比較し有意な濃度低下が認められた。特にGSでは、有効成分であるレノグラスチム、ナルトグラスチムが本検討で用いた定量法の測定限界値である通過率20%(タンパク濃度として10µg/mL)以下までの著しい濃度低下が認められた。また、ノイトロジン®注では、すべてのフィルター間において有効成分通過率に有意な差が認められた。ノイアップ®注では、HP 1002とGS、GVとGS間に有効成分通過率の有意な差が認められた。

また、TDM対象医薬品の結果を図5に示す。ジゴシン®注では、GSにおいて、フィルター通過後の有効成分ジゴキシン通過率が93.4±4.3%とコントロール群と比較し有意な濃度低下が認められた。HP 1002およびGVでは、それぞれ96.7±0.9, 96.6±2.2%と若干の低下が

認められたがコントロール群と比較し有意な差ではなかった。その他のTDM対象医薬品においては有意な濃度低下は認められなかった。なお、サンディミュン®注射液は、その粘性のためにGSを通過しなかったため、データなし(Not Applied; N/A)とした。

考 察

タンパク質や薬物のフィルターへの吸着の機構は、疎水性相互作用、双極-双極相互作用(dipole-dipole interaction)¹²⁾などが考えられているが、詳細については未解明な部分が多い。本検討ではシリンジフィルターへの吸着の指標として500µg/mL BSA溶液について吸着性試験を行った。その結果より、フィルター膜素材による吸着性の違いが確認され、セルロース混合エステル膜がPES膜や親水性PVDF膜などに比べ吸着性が高いことが示された。セルロース混合エステル膜がタンパク質を吸着しやすい理由として、アミノ酸の電気的極性を有する部

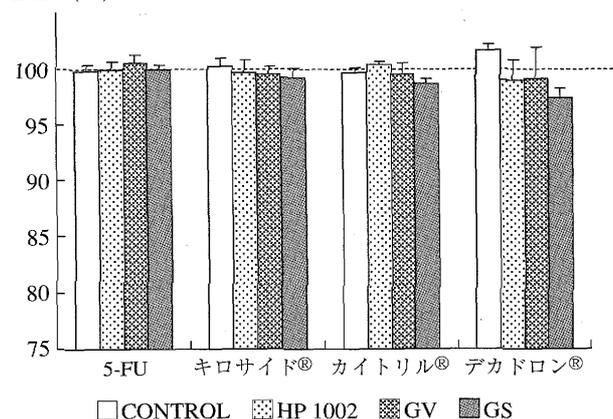


図3. 化学療法関連注射用医薬品のシリンジフィルター通過率 (n=3, mean±S.D.)

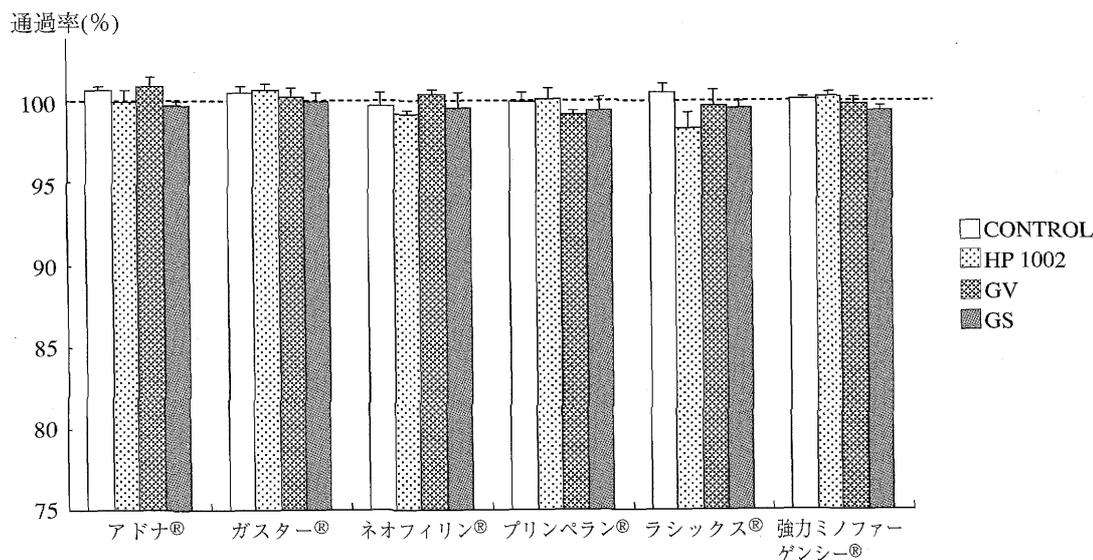


図2. TPNなどに汎用する注射用医薬品のシリンジフィルター通過率 (n=3, mean±S.D.)

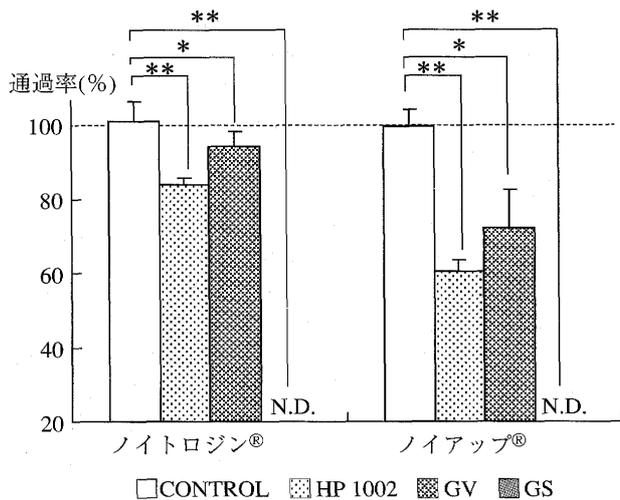


図4. G-CSF 製剤のシリンジフィルター通過率 (n=3, mean±S.D. *p<0.05 **p<0.01 vs. control, N.D.: Not Detected)

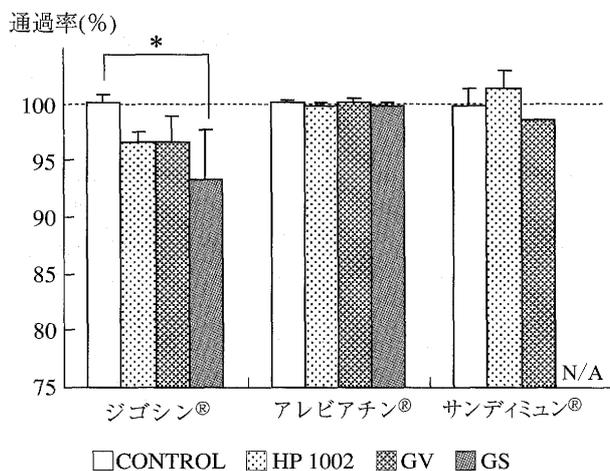


図5. TDM 対象注射用医薬品のシリンジフィルター通過率 (n=3, mean±S.D. *p<0.05 vs. control, N/A: Not Applied)

分とフィルター膜の水酸基の間の双極-双極相互作用による吸着であると考えられている¹²⁾。今回検討に使用した PES 膜である HP 1002 や親水性 PVDF 膜である GV では、これらの吸着要素が小さいことが考えられる。実際、GV はインターフェロンや各種タンパク系の溶液用に開発された低吸着フィルターとして紹介されている。しかしながら、今回、GV 通過により 20% 程度の BSA 濃度の低下が認められた(図 1)。この GV における BSA の吸着は GS に比較して程度は小さかったものの濃度低下が認められたことから、GV 使用にあたっては薬物吸着の可能性に注意が必要であると考えられた。また、PES 膜である HP 1002 が他の 2 種に比べ BSA 通過率が高かった理由として、ろ過面積が小さいことが考えられる(HP 1002 ; 2.8 cm², GS, GV ; 4.5 cm²)。BSA のシリンジフィルター 1 回通過時の cm² あたり平均吸着量を換算すると、HP 1002 では 52.6±26.0μg, GV では 72.9±26.0μg, GS では 129.4±38.5μg であり、HP 1002 と GV の間には有意な差は認められなかった。また、3 回、5

回通過の結果から(図 1)、シリンジフィルターへの BSA 吸着には限度があり、一定量吸着することにより吸着が飽和することが示された。

注射用医薬品における吸着試験では、一部を除き、多くの注射剤でシリンジフィルター通過率 97% 以上を示し、臨床使用量での使用にあたっては薬物吸着性に問題がないことが明らかとなった。しかしながら、ジゴシン®注では、GS 通過後に平均 7% 程度の吸着による有意な通過率低下が認められ、HP 1002 および GV においても有意差はないものの、平均 3~4% 程度の通過率低下が認められた(図 5)。薬物の水/オクタノール分配係数(logP)が大きく疎水性が高くなるにつれて PVDF 膜やセルロース膜への吸着性が高まる傾向であると報告されていることから¹³⁾、ジゴキシンが疎水性であることもフィルターへの吸着性に関連していると考えられる。これに加えて、ジゴキシンのシリンジフィルター通過薬物量が 0.25 mg と微量であったため、吸着による通過率低下の割合が高かったと考えられる。また、糖鎖をもつ分子はその極性や分子構造からセルロース膜への吸着が生じやすいという報告があることから¹²⁾、ジゴシン®注においても、ジゴキシンが糖鎖をもつことが吸着性に関与した可能性も考えられる。

サンディミュン®注射液の有効成分であるシクロスポリンもまた疎水性であるため、同様にフィルターへの吸着が起こることが考えられたが、通過率の低下は認められなかった。これは、シクロスポリンのシリンジフィルター通過量が 250 mg と多く、吸着量に比べて製剤中の薬物量が多いために吸着による通過薬物量低下が無視できたと考えられる。

タンパク質製剤である G-CSF 製剤ノイトロジン®注、ノイアップ®注において、すべてのシリンジフィルター通過後に吸着によると思われる通過率低下が認められた(図 4)。現在までに G-CSF の輸液フィルターなどへの吸着が報告されているが¹⁴⁻¹⁶⁾、今回の検討でシリンジフィルターへも有効成分が吸着されることが明らかとなった。特にセルロース混合エステル膜である GS では、他の 2 種のシリンジフィルターに比較して大きな濃度低下が認められ、検出限界(フィルター通過率として約 20%)以下にまで濃度が低下した。HP 1002 と GV を比較すると若干 GV のほうが吸着性は低かったが、両者の有意差はノイトロジン®注のみで認められた。また、ノイトロジン®注とノイアップ®注の比較ではフィルター通過率に差がみられた。両製剤の添付溶解液溶解後の pH は 6.0~7.5 および 4.0~5.5 と異なり、各有効成分の等電点が約 5.5 および約 5.7(レノグラスチム)、6.27(ナルトグラスチム)であることから^{17,18)}、両製剤では溶解液中有効成分の極性やその強度が異なる可能性があり、それがフィルター吸着性の違いに影響したのではないかと考えられる。また、タンパク質の極性は pH 以外にも周囲の荷電環境(電解質濃度など)に影響を受けることが報告されて

いる^{19,20}。実際、G-CSFの輸液フィルターへの吸着に関する検討において輸液の違いにより吸着性に差が生じると報告されており¹⁵、両製剤の添付溶解液の違い(ノイトロジン[®]注;注射用蒸留水, ノイアップ[®]注;生理食塩水)も吸着性へなんらかの影響を及ぼした可能性も考えられる。

G-CSF製剤の吸着に関するいくつかの報告では、G-CSFはEnzyme-Linked Immuno Sorbent Assay(ELISA)による測定がされている¹⁵⁻¹⁶。しかしながら、矢後らも指摘するようにELISAキットの測定誤差が約5-10%あること¹⁶、加えてELISAはpg/mLの微量濃度を測定するものであり、本検討における $\mu\text{g/mL}$ のサンプル測定には10000倍以上の希釈が必要となり希釈誤差が生じる可能性があること、などから本検討ではELISAではなくタンパク定量法であるBradford法を用いた。

G-CSF製剤に関する今回の結果から、フィルター膜素材間で程度の差はあるものの、G-CSF製剤混合調製時のシリンジフィルター使用には十分な注意が必要であると考えられる。特にセルロース混合エステル膜シリンジフィルターにおいては、著しい投与量の低下がみられ治療効果が期待できない可能性があるため、G-CSF製剤混合調製時には使用すべきではないことが示された。さらに今回検討しなかったグラン[®]注(フィルグラスチム)やインターフェロン製剤、ホルモン製剤、モノクローナル抗体などの他のタンパク製剤もシリンジフィルター通過時に通過率の低下が生じる可能性が高いため注意が必要であると考えられ、今後の詳細な検討が望まれる。

今回の検討では、臨床現場での使用状況に近づけるためにシリンジフィルター通過薬物量を臨床で用いられる投与量に設定した。そのため、投与量が大きい薬剤では吸着の影響が現れにくく、投与量が微量な薬物(ジゴシン[®]注, G-CSF製剤)では吸着の影響が現れやすかったと考えられる。したがって、シリンジフィルター通過薬物量が微量となるような、投与量が少ない薬物や乳幼児・小児などへの投与時には、シリンジフィルターへの吸着の影響が大きくなる可能性が考えられる。今後、このような有効成分が微量の注射剤、疎水性の注射剤、糖鎖を含む注射剤などについては、シリンジフィルターへの吸着に伴う濃度低下についての情報を蓄積・構築する必要性が示唆された。

引用文献

- 1) 木津純子, 土屋雅勇, 小林典子, 注射薬混合業務に関する実態調査, 環境感染, **21**, 180-184 (2006).
- 2) 小原延章, 恵谷秀紀, 医療安全における病院薬剤師の役割, 医療, **61**, 664-665 (2007).
- 3) 鍋島俊隆, 杉浦伸一, 中西弘和, 谷村学, 橋田亨, 東海林徹, 中尾誠, “注射剤・抗がん薬 無菌調製ガイドライン”, 日本病院薬剤師会学術第3小委員会編, 薬事日報社, 2008, p.3.
- 4) R.L. Sabon, E.Y. Cheng, k.A. Stommel, C.R. Hennen, Glass particle contamination: Influence of aspiration methods and ampule types, *Anesthesiology*, **70**, 859-862 (1989).
- 5) S.T. LinksPreston, K. Hegadoren, Glass contamination in parenterally administered medication, *J. Adv. Nurs.*, **48**, 266-270 (2004).
- 6) 河崎陽一, 松香直行, 横山紀子, 川島理恵子, 岡田健男, 千堂年昭, 五味田裕, アンブルカット時に混入する不溶性微粒子に関する研究—カット後の静止時間の影響—, 日本病院薬剤師会雑誌, **43**, 927-930 (2007).
- 7) 河崎陽一, 松香直行, 横山紀子, 川島理恵子, 岡田健男, 千堂年昭, 五味田裕, アンブルカット時に混入する不溶性微粒子に関する研究—ワンポイント部の清拭による影響—, 日本病院薬剤師会雑誌, **43**, 1198-1201 (2007).
- 8) J.H. Brewer, J.H. Fitzgerald Dunning, An in vitro and in vivo study of glass particles in ampules, *J. Am. Pharmacol. Assoc.*, **36**, 289-293 (1946).
- 9) P.P. DeLuca, R.P. Rapp, B. Bivins, H.E. McKean, W.O. Griffen, Filtration and infusion phlebitis: a double-blind prospective clinical study, *Am. J. Hosp. Pharm.*, **32**, 1001-1007 (1975).
- 10) H.G. Schroeder, P.P. DeLuca, Particulate matter assessment of a clinical investigation on filtration and infusion phlebitis, *Am. J. Hosp. Pharm.*, **33**, 543-6 (1976).
- 11) K.H. Falchuk, L. Peterson, B.J. McNeil, Microparticulate-induced phlebitis. Its prevention by in-line filtration, *N. Engl. J. Med.*, **312**, 78-82 (1985).
- 12) D.L. Butler, J.M. Munson, P.P. DeLuca, Effect of inline filtration on the potency of low-dose drugs, *Am. J. Hosp. Pharm.*, **37**, 935-941 (1980).
- 13) 梶村計志, 田頭洋子, 四方田千佳子, 岩上正蔵, 医薬品成分のメンブランフィルターへの吸着に関する研究, 医薬品研究, **33**, 413-422 (2002).
- 14) 富岡佳久, 佐藤秀昭, 片山潤, 水柿道直, G-CSF製剤の持続静注における輸液セットへの吸着, 病院薬学, **22**, 230-234 (1996).
- 15) 矢後和夫, 松原肇, 佐久間政彦, 尾鳥勝也, 島田慈彦, rhG-CSF製剤の各種輸液フィルターに対する吸着性, 病院薬学, **22**, 359-363 (1996).
- 16) 矢後和夫, 松原肇, 尾鳥勝也, 佐久間政彦, 島田慈彦, rhG-CSF製剤の各種輸液フィルターに対する吸着性(第2報), 病院薬学, **24**, 697-703 (1998).
- 17) “ノイトロジン[®]注 50 μg , 100 μg , 250 μg 医薬品インタビューフォーム”, 中外製薬株式会社, 2007年2月改訂版, pp.5-7.
- 18) “ノイアップ[®]注 25, 50, 100, 250 医薬品インタビューフォーム”, 協和発酵キリン株式会社, 2008年10月作成版, pp.3-4.
- 19) S.P. Beier, A.D. Enevoldsen, G.M. Kontogeorgis, E.B. Hansen, G. Johsson, Adsorption of amylase enzyme on ultrafiltration membranes, *Langmuir*, **23**, 9341-9351 (2007).
- 20) M. Lund, T. Akesson, B. Jonsson, Enhanced protein adsorption due to charge regulation, *Langmuir*, **21**, 8385-8388 (2005).