

**市販人血清アルブミン注射液中のナトリウム、カリウム
および重量浸透圧濃度¹**

荒木邦男, 鈴木 登, 中島克佳, 大島夏生, 内野克喜, 斎藤侑也
東京大学医学部附属病院薬剤部²

**Concentrations of Sodium and Potassium, and Osmolality in
Commercially Available Human Serum Albumin Injections¹**

KUNIO ARAKI, NOBORU SUZUKI, KATSUYOSHI NAKAJIMA,
NATSUO OHSHIMA, KATSUYOSHI UCHINO, YUKIYA SAITO
Hospital Pharmacy, Faculty of Medicine, University of Tokyo²

(Received August 25, 1987)

Concentrations of sodium (Na) and potassium (K), and osmolality (OSM) of 6 human serum albumin (HSA) injections obtained from each pharmaceutical manufacturer were determined. The concentrations of Na and K were determined by atomic absorption spectrometry, and OSM was analyzed with freezing point method. The reproducibilities of Na, K and OSM determinations were about 2.4 and 2%, respectively.

The determined data were compared with each value informed from 6 manufacturers. In Na concentrations of all HSA injections, there were no significant differences between the data and indicated ones on the packages ($p < 0.01$). However, coefficient of variation (CV) value of 3 lots in one product was 13%. The concentrations of K determined in 4 products were different from those informed from each manufacturer; furthermore the CV values of 5 products were more than 19%. The CV values of OSM of 4 products were less than 5%, but those of 2 products were 13 and 16%, respectively. The ratios of OSM of 2 HSA injections to normal saline were less than indicated values on each package inserts.

Keywords—human serum albumin injections; sodium concentration; potassium concentration; osmolality; ratio of osmolality

製薬会社から提供される医薬品の情報は、薬物治療上の指標に用いられるので正確に伝えられなければならない。したがって、正確な情報が提供されているかどうかが製品および製薬会社の評価につながり、医療機関で使用する医薬品を選択するときの判断基準の一つになる。本報告では、市販人血清アルブミン (HSA) 注射液について製薬会社から情報がどの程度正しく伝えられているかを検討する。

心臓血管手術において、患者へHSA注射液を投与するときナトリウム (Na) の総負荷量をなるべく小さくす

る目的から、診療科から Na 濃度が最も低いとする市販 HSA 製品の採用依頼が薬剤部へあった。その理由書に添付されていた診療科での測定結果では、各社製品間で Na およびカリウム (K) 濃度、重量浸透圧濃度 (OSM) の値に著しい差が認められた。そこで、測定方法などについてその診療科と討議し、改めて著者らが各社の HSA 製品中の Na, K 濃度および OSM を測定し、OSM 比を求めた。そして著者らの測定した各々の値と製品の個装箱、添付文書、および各社から提供された資料中に記載されていた値とを比較した。

方 法

1. 試料および試薬

HSA 注射液 (表 1) 6 種類から異なる 3 ロットの製

*1 日本病院薬剤師会関東ブロック第17回学術大会
(習志野, 1987年8月) で発表。

*2 東京都文京区本郷7丁目3-1; 3-1, Hongo 7-chome, Bunkyo-ku, Tokyo, 113 Japan

表1. 対象にした市販人血清アルブミン注射液

アルブミン濃度(%)	商 品 名	製 薬 会 社 名	ロット番号	容量(ml)
20	アルブミン-ニチヤク	日本製薬-武田薬品	A114	
			A115	20
			A124	
20	血清アルブミン・ヒューマン	富士レビオ-山之内製薬	197	
			203	20
			209	
20	アルブミン-ベーリング	ヘキスト-ヘキストジャパン	31N012	
			38N014	50
			39N015	
20	赤十字アルブミン	日本赤十字社	1A120	
			2A098	50
			2A104	
25	アルブミン25%-アルファ	アルファ・テラピュティク-ミドリ十字	NB6122A	
			NB6143A	50
			NB6144A	
25	アルブミン(25%)・カッター	カッター・ジャパン-大塚製薬	84P088	
			84P094	50
			84P095	

品を各々2本ずつ購入し、無作為に製品A, B, C, D, EおよびFとした。それら6製品各3ロットずつの中から1本ずつ取り出して、各々の製品試料中のNa, K濃度およびOSMについて3回ずつ測定した。

各製品試料中のNaおよびK濃度測定のためのNaおよびK標準液には、原子吸光分析用試薬(和光純薬)を用いた。OSM比の計算の基準にした生理食塩液には、大塚製薬、扶桑薬品、光製薬、テルモジャパンの注射液を用いた。アルブミン濃度測定には、Norパルチゲン-アルブミン(ヘキストジャパン)を用いた。

2. Na および K 濃度

各製品試料中のNaおよびK濃度は、島津原子吸光光度計AA-640-13を用いて、原子吸光光度法により下記の条件で測定した。

Na濃度：分析線波長；589.0 nm, バーナーへッドからの高さおよび角度；5 mm, 90°, スリット幅；3.8 Å, 使用ガスおよび流量；空気(2.5 l/min)-アセチレン(10 l/min)。

Na標準液(Naとして1000 µg/ml)を精製水で希釈して10, 15, 20, 30および40 µg/mlのNa溶液を調製した。その溶液を用いて、原子吸光光度計の表示値から検量線を作成した結果、上記の濃度範囲ではほぼ原点を通る直線が得られた。各製品試料中のNa濃度は、試料を精製水で10あるいは100倍希釈して、上記方法と同様に操作して測定した。製品試料中のK濃度については、3ロットの平均値と会社からの値とを比較した。

した。各製品試料中の各ロット毎について3回測定したNa濃度の平均値とそれらに対応する製品各ロットに関する製薬会社からの値とを比較した。

K濃度：分析線波長；766.5 nm, バーナーへッドからの高さおよび角度；4 mm, 0°, スリット幅；3.8 Å, 使用ガスおよび流量；空気(2.5 l/min)-アセチレン(10 l/min)。

K標準液(Kとして1000 µg/ml)を精製水で希釈して0.1, 0.25, 0.5, 0.8および1.0 µg/mlの濃度に調製した。ただし、測定試料中にNaが存在するとイオン化干渉によりK濃度を高く見積もある懼れがあるため¹⁾、予めKの検量線用溶液にNaを最終濃度が20 µg/mlになるように添加した。この溶液を原子吸光光度法に適用し、光度計の表示値からKの検量線を作成した結果、上記の濃度範囲ではほぼ原点を通る直線が得られた。各製品試料中のK濃度は、試料を精製水で10あるいは100倍希釈して、上記方法と同様に操作して測定した。製品試料中のK濃度については、3ロットの平均値と会社からの値とを比較した。

3. OSM および OSM 比

各製品試料および基準にした4銘柄の生理食塩液中のOSMは、Cryomatic浸透圧計3C-II(Advanced Instruments Inc.)を用いて冰点法により測定した。製品試料のOSM比は、製品試料について1ロット毎3回

測定して得た平均OSMを市販4銘柄の生理食塩液について測定した平均OSMで除して求めた。各製品試料のOSM比と会社からの値とを比較した。

4. アルブミン濃度の測定

公定書である生物学的製剤基準(生物基準)²⁾には、電気泳動法によりアルブミン濃度を測定することが規定されているが、本報告では簡易法である免疫拡散法により測定した。

5. 測定値の再現性

Na, K濃度およびOSM測定の再現性を検討するために、6製品の各3ロットずつについて1ロットから1本を取り出してこれを3回ずつ繰り返し測定した結果、変動係数(CV)値としてNa濃度については2%, K濃度については4%, OSMについては2%以下であった。

6. 会社資料

Na濃度については各製品個装箱の記載事項の表示値、K濃度については製薬会社6社から得た資料、OSM比については各製品の添付文書中の記載によった。

結果および考察

HSA注射液は限られたロットの製品しか市場に流通していないため、各製品の多種類のロット入手することが困難であった。またHSA製品は比較的高価な薬品であり、試験用として購入可能な数が制限された。そこで、医薬品製造指針³⁾の“医療用の医薬品製造承認申請書の記載要項における規格および試験方法に関する資料”の項には、製造承認申請時に「3ロット以上、1ロット3回以上の試験成績を提出すること」と記載されていることから、その最小限の数に準拠して、本報告では6種類各3ロットずつのHSA製品について試験を行った。

全製品試料中のアルブミン濃度は96%以上であり、生物基準の規定に適合した。

各製品試料について測定したNa濃度の1製品3ロットの平均値と対応する各製品表示中の値の平均値との間には、有意な差は認められなかった[図1-(a)]。Na濃度に関して現行の生物基準には「一般試験法のナトリウム定量法を準用して試験するとき、1ml中に3.7mg以下であり、かつ、表示量の90~110%でなければならない」という上限値のみで規定されており、各測定値はいずれもその規定に適合した。それらの中で製品EおよびFは米国からの輸入製品であることから、USP XXI⁴⁾の規格値3.0~3.7mg/mlに適合するために高い値を示していると考えられる。それら2製品を除いて、西独からの輸入製品である製品Dおよび製品B, Cの2製品中

のNa濃度が低いことは、西独のDAB 9⁵⁾および日本の生物基準の規定が上限濃度のみを規定していることが関係していると考えられる。また日本で上限濃度のみを規定していることは、図1-(a)中の製品Aに関する測定値および表示値のロット間変動がいずれもCV値として約13%を示したように成分含量のバラツキを招くことに関係することも考えられる。

全製品試料におけるK濃度の3ロットの平均値は3~33μg/mlであり、それらの間に約10倍以上の著しい差が認められた。同じ製品のロット間の変動は、製品Eを除いてCV値として19~31%と大きい値を示した。さらに、製薬会社から得た資料によるK濃度と測定して得た平均値が一致した製品は、6製品中で製品CおよびDであり、とくに製品A, BおよびFの3製品には著しい差

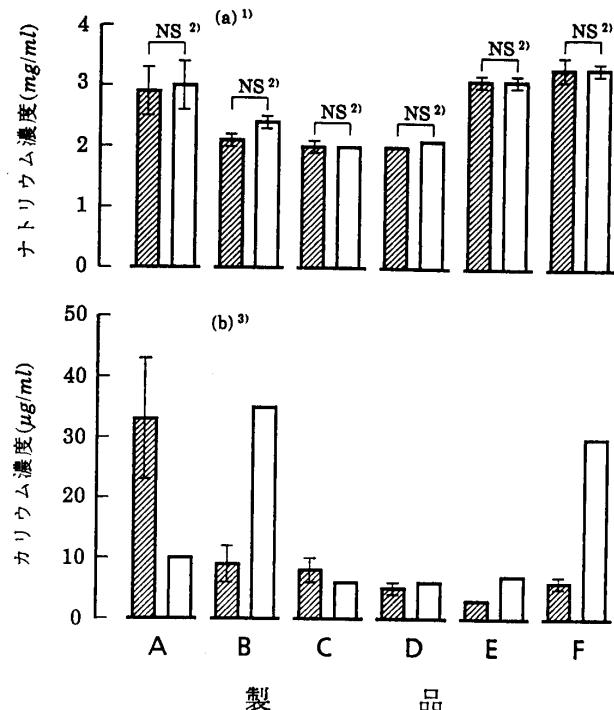


図1. 市販6社の人血清アルブミン注射液中のナトリウム(a)およびカリウム(b)濃度

■：測定値、□：個装箱(a)または製薬会社から得た値(b)

1) (a)の全データは、平均±標準偏差($n=3$)で示す。製品Dの測定値から求めた標準偏差は0.02、製品C, Dの個装箱の表示値は3ロットいずれも同一の値であった。

2) NS: 有意差なし ($p < 0.01$)

3) (b)の測定値のデータは、平均±標準偏差($n=3$)で示す。製品Eの測定値から求めた標準偏差は0.14であり、製薬会社の値は平均値($n=2 \sim 11$)として提供された値を示す。

が認められた〔図1-(b)〕。著しい差を生じた原因の一つとして、それらの製品の製薬会社では炎光分析法によってK濃度を測定していることから、著者らが用いた原子吸光度法との違いによることが考えられた。そこで、著者らも炎光分析法で同一製品を測定したところ、原子吸光度法の値とよく一致した。さらに、本報告で使用した6製品のうち1社の同一ロットの製品についてその製薬会社にK濃度の測定を依頼した結果、本報告における結果と全く一致する値を得た。

これらのことから、少なくとも原子吸光度法で測定したNaおよびK濃度について本報告で示した値は施設間での測定上の違いがあるとは考えにくい。またF社の製品のK濃度に関する過去の会社資料では、本報告における値とほぼ一致する値⁶⁾が示されていた。HSA注射液中のK濃度については、WHOの勧告⁷⁾やBP1980⁸⁾およびDAB9には上限値の規定があるが生物基準およびUSP XXIには規定がないので、各社の社内規格が緩やかあるいは規格がなく、K濃度差および大きなロット間変動が現われることが考えられる。

各製品試料中のOSMの測定結果を表2に示す。同一製品のロット間変動は、4社の製品ではCV値として2~5%であったが、製品AおよびFでは13および16%の大きな値を示してロット間で変動することがわかった。施設による測定値の変動を調べるために、対象にした6製品のうち2社の同一ロット製品についてその製薬会社にOSMの測定を依頼したところ、本報告における結果とよく一致した。生物基準には、K濃度と同様にOSMまたはOSM比に関する規定がなく、注射液の医薬品添付文書に関する厚生省通達⁹⁾によって「OSM比は、0.9%生理食塩水のOSMで、注射剤のOSMを除した値を2桁まで計算し、2桁目を四捨五入して約を付し、1桁を記載する。ただし、OSM比が10以上のものは小数点以

表2. 人血清アルブミン注射液中の重量浸透圧濃度(OSM)の測定値

アルブミン濃度(%)	製品	OSM(mOsm/kg·H ₂ O)	
		Mean±SD ¹⁾	CV値(%) ¹⁾
20	A	234.5±30.9	13.2
	B	164.9±3.9	2.4
	C	160.2±2.7	1.7
	D	161.9±5.7	3.5
25	E	281.5±13.8	4.9
	F	262.5±41.4	15.8

1) 平均±標準偏差(n=3)と変動係数

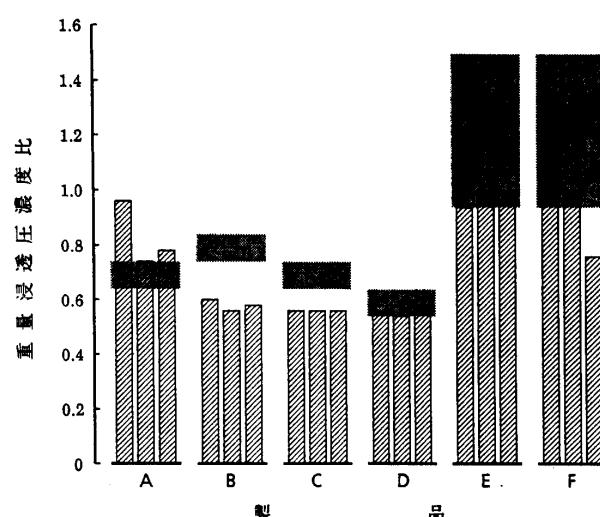


図2. 測定値から計算した重量浸透圧濃度比と市販人血清アルブミン注射液6製品の添付文書記載値を厚生省通達により解釈した重量浸透圧濃度比の範囲

■：測定値、■：添付文書記載値による範囲

下1桁目を四捨五入して2桁で記載する。」と指導されている。そこでOSM比の計算のための基準に用いた4銘柄の生理食塩液のOSMを測定したところ、 284.9 ± 3.1 (Mean ± SD) mOsm/kg·H₂Oであった。その値を用いて各製品の測定値から計算したOSM比の平均値と添付文書記載のOSM比値から解釈した範囲とを比較した結果、製品BおよびCは全ロットいずれも添付文書からの範囲外であり、残りの製品にはロットにより範囲外のものが認められた(図2)。この範囲外の製品が認められたことについて当該製薬会社に問い合わせたところ、添付文書中の記載値は製造承認申請の時に厚生省に提出した値であり、その後原料の輸入先、製造方法あるいは測定方法の変更によってOSMが変わったために添付文書の値が異なるという回答が3社から得られた。

本報告で測定したK濃度およびOSM比と会社への問い合わせまたは添付文書から得られた値との間に差が認められた。とくに現在使用中の添付文書中のOSM比の値は旧製品に関する値であった。これらのHSA製品を臨床で用いた時に会社資料と著者らの測定値との差の影響は不明である。しかし、それは正しい薬品情報が伝えられていなかったことを示すと考える。製品の表示が確かにその製品に関する値を示すよう早急な改善が必要である。またそのような不確かな情報提供が行われることを避けるために、HSA注射液に関する生物基準または医薬品の表示内容に関する適切な規定の設定が必要と考える。

引用文献

- 1) J.B. Willis : Spectrochimica Acta, 16, 551, (1960).
- 2) 厚生省薬務局監修：“生物学的製剤基準（血液製剤篇）”，日本血液製剤協会，東京，1985, pp. 42～45.
- 3) 日本公定書協会編：医薬品製造指針1986年版，薬業時報社，東京，1986, p. 523.
- 4) United States Pharmacopeia XXI, 1985, p. 18.
- 5) Deutsches Arzneibuch 9, 1986, pp.493～495.
- 6) 島田慈彦：薬事日報，昭和55年9月16日号，p. 4.
- 7) World Health Organization: WHO Technical Report Series, 626, 70 (1978).
- 8) British Pharmacopoeia 1980, pp.845～846.
- 9) 厚生省薬務局監修：“薬事実務便覧”，新日本法規出版，東京，pp.372／104～372／105.