

{Jpn. J. Hosp. Pharm.}
{26(4) 454 - 466(2000)}

院内特殊製剤に関する研究 (VII)
—臨床ニーズに基づいた1%メチレンブルー注射液の添付情報の改訂—

斎藤百枝美*, 渡邊真知子, 尾形 浩, 江戸清人
福島県立医科大学医学部附属病院薬剤部†

Studies on Hospital Pharmaceutical Manufacturing (VII)
The Revision of Package Insert of 1% Methylene Blue
Injection on the Basis of Clinical Need

MOEMI SAITO*, MACHIKO WATANABE, HIROSHI OGATA and KIYOTO EDO
Pharmacy, Fukushima Medical University Hospital†

(Received December 25, 1999)
(Accepted May 8, 2000)

One percentage Methylene Blue (MB) injection prepared in our hospital pharmacy has been used at concentrations of 0.05% and 0.25% for the treatment for methemoglobinemia and septic shock. In order to provide more information on "the package insert" which we have been making since 1996, we performed a pH variation test using a 1% MB injection and a stability test for 0.05% and 0.25% MB injections.

The changes in MB absorbance were monitored by the UV spectrometry method. No significant changes in MB absorbance were observed either at room temperature and 40°C at 1000 Lux fluorescent light or in darkness for 48 hours, under 0.05% or 0.25% MB injection conditions. Based on these results, we were able to increase the amount of information regarding the pH variation tests and stability tests on our package insert.

Key words — 1% Methylene Blue injection, hospital pharmaceutical manufacturing, stability, pH variation test, package insert

はじめに

福島県立医科大学医学部附属病院薬剤部では院内特殊製剤の適正使用を推進するために、医療用医薬品の適正使用のサイクル¹⁾を参考にして院内特殊製剤適正使用サイクル²⁾を提唱している (Fig. 1)。すなわち、医療用医薬品の場合には医

薬品の品質試験および情報提供等は製薬会社の責任であるが、院内特殊製剤の場合は、これらすべてが製剤する薬剤部の責任であると考えられる。院内特殊製剤適正使用サイクルの中では、院内特殊製剤に関する正確な情報の収集、評価、加工および提供がきわめて重要となる。しかし、院内特殊製剤は医療用医薬品と比較して著しく情報量が不足しているため、当院ではこの一連の院内特殊製剤適正使用サイクルが十分機能しているとはい

† 福島市光が丘1番地; 1, Hikarigaoka, Fukushima-shi, 960-1295 Japan

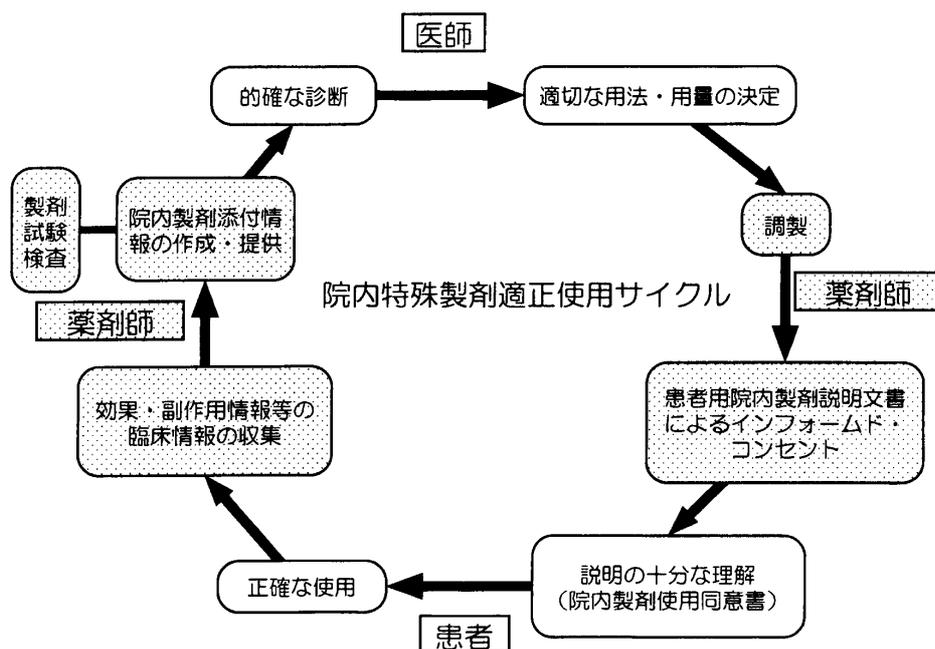


Fig. 1. Cycle for the Rational Use of Hospital Pharmaceutical Preparation
網掛けの部分、薬剤部が担うべき部分である。

い難い状況にあった。このためわれわれは、医療用医薬品添付文書に相当する情報提供として、1996年から院内特殊製剤添付文書(添付情報)の作成を開始し、「院内特殊製剤添付文書集(添付情報集)第一版」として製本し、各診療科に配布した^{3,4)}。現在は、「添付情報集第二版」(当院の院内特殊製剤35品目中20品目の添付情報を収載)を作成、配布している。作成した院内特殊製剤の添付情報を医師に対するアンケート調査により評価した際、添付情報に不足している情報の一つとして「院内特殊製剤の安定性」が指摘された⁵⁾。院内特殊製剤の安定性に関しては、われわれは前報で院内特殊製剤1%メチレンブルー(MB)注射液に関して報告している⁶⁾。しかし、1%MB注射液は当院では静注で用いる他に、メトヘモグロビン血症に点滴静注する場合は0.05%、敗血症の治療に点滴静注する場合は0.25%に希釈して用いられている。0.05%および0.25%に希釈した場合のMB注射液の安定性に関しては、文献検索によっても情報が得られなかった。そこで、今回、アンケート結果を考慮し臨床で使用さ

れる濃度に希釈後の0.05%および0.25%MB注射液の安定性試験を実施した。また、他の注射液との配合の可否を判断するために有用なpH変動試験を実施し、これらの結果に基づき添付情報の改訂を試みたので報告する。

方 法

1. 試薬および材料

MB、メタノールは試薬特級(和光純薬工業(株)、大阪)を用いた。生理食塩液は大塚生食注(100mLプラスチックボトル、大塚製薬(株)、東京)を用いた。0.1N NaOH試液は容量分析用水酸化ナトリウム溶液(和光純薬工業(株)、大阪)を用いた。また、0.1N HCl試液は試薬特級塩酸(和光純薬工業(株)、大阪)を用いて調製した。オレンジ色カラーフィルム(遮光カバー、材質:層状のポリエチレンとポリエステル(オレンジ色に着色))は、テルモ(株)、東京)より提供を受けた。

2. pH試験およびpH変動試験

pHメーターは、ホリバD-12pHメーター(ホリ

バ(株), 京都)を用いた。

pH変動試験は、石本らの方法⁷⁾により、0.1N NaOH 試液および0.1N HCl 試液を用いて1%MB 注射液10mLを滴定した。変化点pHは滴定による変色、沈殿の生成したpHとした。また、目視による変化が認められない場合は0.1N NaOH 試液あるいは0.1N HCl 試液の滴下量が10mLになった時点で打ち切り、この時点のpHを最終pHとした。さらに、アルカリ側および酸側変化点pHが存在しない場合には、0.1N NaOH 試液および0.1N HCl 試液各々10mLを滴下24時間後のMB溶液の色調、沈殿生成の有無に関して観察した。

3. 1%MB 注射液の希釈後の安定性試験

0.05%および0.25%MB 注射液は、生理食塩液100mLプラスチックボトル内で調製し、臨床現場を想定した以下の6条件で48時間保存した。すなわち、Exp. 1: 室温(25±1.2°C), 1000 Lux 蛍光灯照射, 水平状態, Exp. 2: 室温(25±1.2°C), 1000 Lux 蛍光灯照射, つり下げた状態, Exp. 3: 室温(25±1.2°C), 1000 Lux 蛍光灯照射, オレンジ色カラーフィルムにて遮光, 水平状態, Exp. 4: 室温(25±1.2°C), 1000 Lux 蛍光灯照射, オレンジ色カラーフィルムにて遮光, つり下げた状態, Exp. 5: 室温(25±1.2°C), 暗所, 水平状態, Exp. 6: 40±0.5°C, 暗所, 水平状態である。これらの保存条件の設定にあたっては、台の上に水平に保存した状態と点滴台につり下げた状態では光の照射量が異なると推定されるため、水平状態, つり下げ状態の2条件を設定した。また、病棟で汎用されるオレンジ色カラーフィルムを使用して遮光する場合および暗所(アルミホ

ルにて遮光)も想定した。さらに、最も温度が高い過酷条件を40±0.5°C(サーモミランダ-SD, タイテック(株), 東京), 暗所(アルミホイルにて遮光)とした。これらの保存条件で1%MB 注射液3ロット(19960228, 19990616, 19991026), 各々2試料を用い、希釈後2, 6, 12, 24, 48時間に吸光度を測定し、調製直後の吸光度を100%としそれに対する比率を算出した。また、pH, 変色, 沈殿物の有無に関してすべての試料を試験した。なお、吸光度測定には、島津ダブルビーム吸光光度計UV-140を用い、USP 23 NF 18のMBのアッセイ法⁸⁾に準拠して行った。

結 果

1. 1%MB 注射液の pH 変動試験

1%MB 注射液3ロットの平均pHは4.4であった。0.1N NaOH 試液の滴下により目視では明瞭なアルカリ側変化点pHは特定できなかった。しかし、10mL滴下によりMB溶液の色調が濃青色から濃紫色へと変化し、最終pHは平均13.7であった。また、滴下直後の沈殿の生成は認められなかった。しかし、24時間放置後のMB溶液は沈殿の生成が認められた。一方、0.1N HCl 試液の滴下によって酸側変化点pHは認められず、10mL滴下終了直後の最終pHは平均2.7であった(Fig. 2)。また、24時間放置後のMB溶液の沈殿, 色調の変化は認められなかった。

2. 0.05%および0.25%MB 注射液の安定性試験

0.05%MB 注射液中のMB吸光度の変化率はExp. 1からExp. 6のいずれの保存条件においても5.0%以内であった(Table 1)。同様に、0.25%MB 注射液中のMBの吸光度の変化率もExp. 1

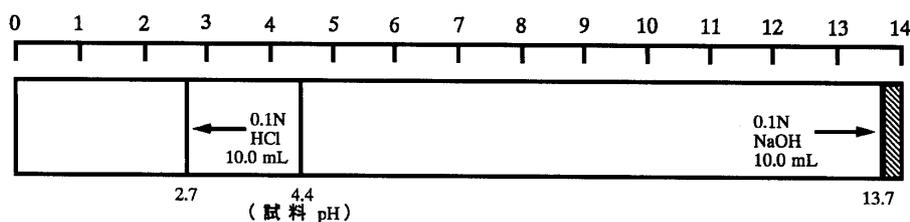


Fig. 2. The pH Variation Test of 1% MB Injection

Table 1. Stability of 0.05% MB Injection

Exp.	1	2	3	4	5	6
Temp.	RT ^{a)}	RT	RT	RT	RT	40±0.5°C
Light	1000 Lux			Dark		
	OCF ^{b)}		OCF			
Direction	HC ^{c)}	PC ^{d)}	HC	PC	HC	HC
Time (hr)	UV Absorbance (% of Control)					
2	100.6±2.4	100.5±1.4	99.5±1.0	100.5±1.5	100.0±1.3	100.0±1.0
6	97.5±2.1	100.8±2.0	99.5±1.2	101.0±2.8	99.1±2.4	99.2±1.6
12	100.1±2.6	99.9±1.0	99.5±1.4	100.3±2.1	100.0±1.8	99.2±2.1
24	98.8±2.8	98.4±2.8	100.5±1.2	99.7±2.4	100.0±1.5	98.6±1.1
48	98.9±2.9	98.6±1.5	98.6±2.8	100.5±2.5	98.8±2.2	99.0±1.2

a) 25±1.2°C, b) wrapped with orange color film, c) Horizontal setting condition, d) Perpendicular hanging condition

Each data represents the mean±S.D. of 3 lots (19960228, 19990616, 19991026).

Table 2. Stability of 0.25% MB Injection

Exp.	1	2	3	4	5	6
Temp.	RT ^{a)}	RT	RT	RT	RT	40±0.5°C
Light	1000 Lux			Dark		
	OCF ^{b)}		OCF			
Direction	HC ^{c)}	PC ^{d)}	HC	PC	HC	HC
Time (hr)	UV Absorbance (% of Control)					
2	99.0±1.4	100.0±2.2	99.5±1.1	99.7±1.2	100.5±2.1	100.0±1.5
6	98.5±2.4	99.5±2.5	99.1±0.8	100.0±2.3	100.0±1.0	99.5±1.4
12	98.5±1.9	101.1±2.9	99.2±2.1	100.3±2.7	99.5±1.5	100.5±1.5
24	99.2±2.0	99.3±1.3	99.7±1.0	99.1±1.0	100.5±2.3	99.2±2.4
48	99.0±1.4	100.0±2.0	99.3±1.9	100.1±2.0	100.5±1.5	100.9±1.9

a) 25±1.2°C, b) wrapped with orange color film, c) Horizontal setting condition, d) Perpendicular hanging condition

Each data represents the mean±S.D. of 3 lots (19960228, 19990616, 19991026).

から Exp. 6 のいずれの保存条件においても5.0%以内であった (Table 2)。また、0.05%、0.25% MB 注射液の pH、色調の変化、沈殿物の生成は3ロットとも48時間認められなかった。

3. 添付情報の改訂

pH 変動試験、安定性試験の結果を基に、1% MB 注射液の添付情報の改訂を行った。改訂1% MB 注射液 (メトヘモグロビン血症用添付情報) の添付情報を Fig. 3-1~3-7 に示す。波線のアンダーライン (~~~~) 部分が今回の改訂部分である。

1% MB 注射液は当院ではメトヘモグロビン血症、敗血症、上皮小体染色に臨床で使用されているが、それぞれ用法・用量、薬効薬理が異なるため、1種類の添付情報にまとめる場合には臨床で

混乱が生じる可能性があるため、1% MB 注射液に関しては3種類の添付情報を作成している。なお、第十三改正日本薬局方の製剤通則に準じて MB の吸光度の変化率が5.0%以内の範囲を院内特殊製剤の安定性に問題なしと判断した。

1) pH 変動試験

他の注射液との配合の可否を判断するために有用な pH 変動試験に関しては、変化点は認められなかったが、アルカリ側で変色し、24時間後には沈殿が生成したため、「アルカリ性の注射剤とは配合しないこと」と記載し、注意を喚起した。

2) 長期保存試験、過酷試験

長期保存試験、過酷試験⁵⁾ に関しては、冷蔵庫保存 (5°C) で MB の結晶が析出したため、「1% MB 注射液は冷所で保存しないこと」を記

院内特殊製剤添付文書

1996年 2月作成

1997年 2月改訂

1997年 7月改訂

1999年11月改訂

メトヘモグロビン血症改善剤
1% メチレンブルー注射液
 Methylene Blue Injection

メチレンブルーは、1876年 Caro により合成され、鏡検操作における着色剤に用いられた。R. Koch は本品を用いてコレラ菌を発見した。医薬品としては、1891年 Ehrlich, Guttman により回帰熱に用いられたのが初めてであり、抗菌剤として用いられた最初の色素である。その後悪性マラリア、敗血症、腸チフスなどの治療に供されたが確効はない¹⁾。当院ではメトヘモグロビン血症改善剤、敗血症治療剤、上皮小体染色剤として院内製剤されている。

【申請科】

麻酔科

【組成】²⁾1 管 (10 mL) 中にメチレンブルー・3 H₂O 100.0 mg を含有する。【効能・効果】^{3, 4)}

薬物誘起性、急性・特発性メトヘモグロビン血症の治療

【用法及び用量】³⁻⁵⁾

1. 静注法：通常、成人に 1 回 1~2 mg/kg または、25~50 mg/m² を 5 分以上かけて緩徐に静注する（局所的な高濃度とそれに伴うメトヘモグロビン生成を予防するため、できるだけ緩徐に静注すべきである）。症状が改善しない場合 1 時間後に再投与する（メチレンブルーは 30 分 ~ 1 時間で最大効果が発現するため 1 時間後にメトヘモグロビン濃度を測定し、メチレンブルーの効果が不十分な場合は同量を投与する）。
2. 点滴静注法：持続するメトヘモグロビン血症を引き起こす薬物によるメトヘモグロビン血症の治療のために、メチレンブルーは初期用量 1~2 mg/kg に続いて 0.1~0.15 mg/kg/h の用量で持続点滴する。この場合、メチレンブルーは最終濃度が 0.05% になるように生理食塩液に溶解して用いる。
3. 最大投与量
 成人の最大投与量：7 mg/kg (7 mg/kg 以上の投与で、呼吸困難、前胸部痛、おちつきがなくなる、不安、重苦しい感じ、ふるえが起きる可能性がある)
 総量 15 mg/kg を越すと溶血を起こす恐れがある。

【重要】

メトヘモグロビン血症の治療は、最初は毒物に対する一般的支持療法と毒物の除去を実行すべきである。1% メチレンブルー注射液の使用は、メチレンブルーがそれ自体メトヘモグロビン生成物質として働くため、メトヘモグロビンレベルが 30% 以上または、低酸素症の臨床症状があるまで留保すべきである。また、1% メチレンブルー注射液は試薬を注射剤として院内製剤している。そのため、治療上の有益性が危険性を上回ると医師が判断した場合にのみ使用すること。

Fig. 3-1. The Revision of Package Insert of 1% Methylene Blue Injection

【使用上の注意】 (1, 3~11)**1. 一般的注意**

- (1) 開封後は速やかに使用する。
- (2) メチレンブルーを皮下注または静注した際の血管外漏出の場合、壊死と腫瘍が起こる可能性がある。
- (3) メチレンブルーの長期にわたる投与は、赤血球の破壊を促進し貧血を引き起こす可能性がある。
- (4) 患者の臨床検査（患者のモニタリング時は、次の検査が特に重要である。）
総血球数、網状赤血球、ヘモグロビン濃度（溶血性貧血の発症を予防するため）

2. 次の患者には投与しないこと

- (1) Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PD) 欠損症の患者（メチレンブルーの使用はメトヘモグロビン血症を悪化させ溶血性貧血に陥る可能性がある。）
- (2) シアン化合物の治療におけるメトヘモグロビン血症（メチレンブルーはシアノメトヘモグロビンからシアンの遊離を増加させ、血中シアンの濃度を増加させる。）
- (3) 4か月未満の幼児（幼児はメトヘモグロビンをヘモグロビンへ戻す酵素の濃度が低いため）
- (4) メチレンブルーに過敏な患者

3. 次の患者には慎重に投与すること（次の病歴があるときは、本剤の使用に注意すること）

- (1) 腎機能が悪化している患者（メチレンブルーの排泄が減少する可能性がある。用量の削減が必要とされる。）

4. 副作用

1% メチレンブルー注射液は適正用量投与の場合は、通常副作用は問題とならない。1% メチレンブルー注射液の過量投与では以下の副作用が非特異的に現れる。

- (1) 血液：溶血性貧血（腹部、腰、膝の痛み、寒け）、メトヘモグロビン血症（チアノーゼ、青みをおびたつめ・唇・皮膚）
- (2) 呼吸器：呼吸困難（息を吸うのが困難）
- (3) 消化器：腹痛、悪心、嘔吐
- (4) 泌尿器：膀胱の刺激、排尿痛、頻尿
- (5) 循環器系：心電図変化（T波の減少・反転、R波の減少）
- (6) 精神神経系：不安、精神の混乱、めまい、頭痛
- (7) その他：胸痛、異常な倦怠感、発汗、振戦、発熱、
尿と大便の緑青～青への変色（発生頻度が高い）

5. 高齢者への投与

高齢者に対するメチレンブルーの効果については十分な研究はなされていない。

6. 妊婦への投与

ヒトでの安全性は確立されていない。FDA薬剤胎児危険度分類基準：C*

（分類C*：動物生殖試験では、胎仔に催奇形性、胎仔毒性、その他の有害作用があることが証明されており、ヒトでの対照試験が実施されていないものあるいは、ヒト、動物ともに試験は実施されていないもの。しかし、治療上の有益性があれば、かなりの危険性にもかかわらず妊娠中の女性に使用される。）

Fig. 3-2. The Revision of Package Insert of 1% Methylene Blue Injection

7. 小児への投与

小児へのメチレンブルーの投与には非常に注意すべきである。特に、4か月未満の乳児はメトヘモグロビンへヘモグロビンへかえるための酵素濃度が低いため、高用量メチレンブルーによって作られたメトヘモグロビンにより敏感であるため禁忌である。

8. 臨床検査値への影響

- (1) PSP (フェノールスルホフタレイン) テストで高値を示すことがある。
- (2) 尿の遊離ホルムアルデヒドとpHの分析にメチレンブルーが干渉する可能性がある。

9. 母乳への移行

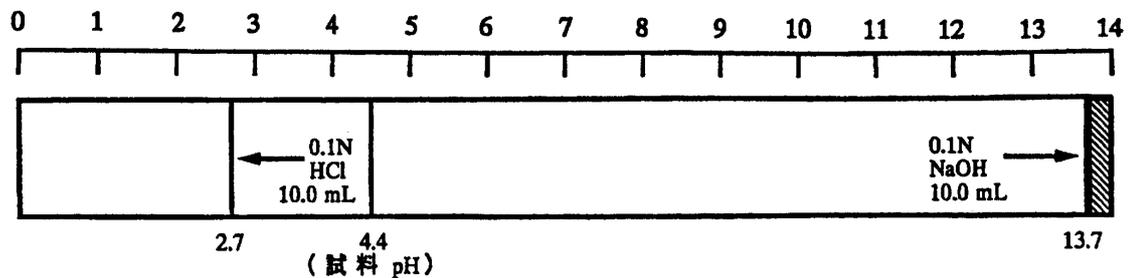
母乳への移行については不明。ヒトについては検討されていない。

10. 適用上の注意

- (1) 本品はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルのカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。
- (2) 配合変化¹⁾
メチレンブルーは、水酸化アルカリ、ヨウ化カリウム、過マンガン酸カリウム、重クロム酸カリウム(いずれも沈殿をつくる)、酸化剤(分解する)、還元剤(変色する)とは配合禁忌である。

(3) pH変動試験

pH変動試験の結果、0.1N NaOH 試液および 0.1N HCl 試液を各々 10 mL 滴下しても変化点は認められなかった。しかし、0.1N NaOH 試液 10 mL 滴下により、メチレンブルー溶液の色が濃青色から濃紫色へと変色した。また、0.1N NaOH 試液を 10.0 mL 滴下したメチレンブルー溶液は2.4時間後沈殿を生成したため、アルカリ性の注射剤とは配合しないこと。



11. 1%メチレンブルー注射液の長期保存試験・過酷試験(期間3.0週)

		保存条件		
温度	冷所 (5℃)	室温	室温	40℃
光	暗所	暗所	1000 Lux	暗所
	結晶が析出	試験開始時と比べ変化は認められず安定であった。		

1%メチレンブルー注射液は室温、40℃では3.0週間安定であった。しかし、冷所保存では結晶が析出するため冷所(冷蔵庫)に保存しないこと。

Fig. 3-3. The Revision of Package Insert of 1% Methylene Blue Injection

12. 希釈後の安定性

(1) 生理食塩水で希釈した 0.05%、0.25% メチレンブルー注射液の安定性 (期間: 4.8 時間)

保存条件						
温度	室温	室温	室温	室温	室温	40°C
光	暗所	1000 Lux	1000 Lux	1000 Lux オレンジ カラーフィルムで遮光	1000 Lux オレンジ カラーフィルムで遮光	暗所
保存状態	水平	水平	つりさげ	水平	つりさげ	水平

試験開始時と比べ、室温、4.0°Cの保存において希釈後4.8時間は変化は認められず安定であった。また、光に対しても安定であるため、遮光フィルム等による遮光の必要はない。

【薬効・薬理】 1, 3~7)

1. メトヘモグロビン血症に対する作用: メチレンブルーは低濃度では赤血球のメトヘモグロビンからヘモグロビンへの変換を促進する補足因子として作用する。すなわち、メトヘモグロビンの還元は、ビリジンヌクレオチド依存性のメトヘモグロビンレダクターゼによってなされる。そこで、メチレンブルーは、電子受容体としての役目により、還元型ビリジンヌクレオチドから電子を受け取り、ロイコメチレンブルーとなる。これがメトヘモグロビンをヘモグロビンへ還元する。
2. メチレンブルーは高濃度の場合、ヘモグロビンからメトヘモグロビンの変換を促進し、ヘモグロビンの第一鉄イオンを第二鉄イオンへ酸化する。
3. メチレンブルー投与による正常ヒト赤血球における高濃度メトヘモグロビン (70% 以上) の 1/2 還元時間は 15~20 時間から 45~90 分に減少する。

【体内薬物動態】 3, 4, 9, 10)

1. 吸収: 経口投与では、消化管からの吸収はよい。
2. 代謝: 生体内で速やかにロイコメチレンブルーに変わる。
3. 排泄: 最初はロイコメチレンブルーとして、尿と胆汁に排泄される。一部は未変化体で尿中に排泄される。

【臨床症例】 20~22)

高メトヘモグロビン血症に対するメチレンブルーの使用症例

1. アニリン中毒の症例: 患者49歳, 男性
アニリン, オルソトルイジンによる高度メトヘモグロビン血症 (血中メトヘモグロビン濃度 62.8%) にメチレンブルーを 60 mg/h 静注したところ、血中メトヘモグロビン濃度は 43.3% にまで減少した。
2. 窒素酸化物吸入によりメトヘモグロビン血症を来した症例: 患者53歳, 男性
窒素酸化物吸入によるメトヘモグロビン血症 (血中メトヘモグロビン濃度 18%) にメチレンブルー1.5 mg/kg を10分かけて静脈内投与したところ血中メトヘモグロビン濃度は 3.2% にまで減少した。
3. アニリン中毒の症例: 患者65歳, 男性
アニリンによる高度メトヘモグロビン血症 (血中メトヘモグロビン濃度 61.9%) に対してメチレンブルー 48 mg を緩速静注投与したところ、血中メトヘモグロビンは 20% にまで低下した。

Fig. 3-4. The Revision of Package Insert of 1% Methylene Blue Injection

【非臨床試験】^{1, 12-15)}

1. 毒性

(1) 急性毒性: LD₅₀値 (mg/kg、メチレンブルーの量で示す)

投与経路	動物	マウス	ラット
静脈内		39.0~45.4	36.0~40.5
皮下		164~186	190~195
経口		300以上	200以上

ウサギ 20 mg/kg (静脈)、ネコ 40 mg/kg (静脈)、マウス 150 mg/kg (腹腔内)・200 mg/kg (経口)、サル約 50 mg/kg のLD₅₀を示す。イヌに対してはシアン中毒には 10~20 mg/kg (静脈) で解毒作用を示し、40~60 mg/kg (静脈) で発熱を、LD₅₀は 125 mg/kg (静脈) であるといい、経口投与の場合のLD₅₀は 5~10 倍 であるという。

(2) 亜急性毒性

ラットの背部皮下にメチレンブルーとして 2.5 mg/kg、10 mg/kg、40 mg/kg、を 1 日 1 回、週 6 回、4 週間投与した。40 mg/kg 投与群に体重増加抑制、血液所見の軽度異常が認められたほかは諸検査に異常を認めなかった。

(3) 生殖試験

ラット及びウサギにメチレンブルーとして 2 mg/kg/日、又は 10 mg/kg/日を皮下投与し、生理食塩液投与群を対照として胎児に及ぼす影響を検討した結果、本剤の胎児に及ぼす悪影響は無いと考えられた。

2. 動物における吸収・分布・排泄

メチレンブルーとして 20 mg/kg をラットの腹腔内に投与して、血中濃度、臓器内分布及び排泄を調べた。

(1) 血中濃度

腹腔内投与後メチレンブルーは速やかに吸収されて、血中濃度は投与 30分でピーク (1.95 γ /mL) に達し以後減少して3時間後には 0.1 γ /mL 以下となり 24 時間以降には検出されなかった。

(2) 分布

臓器としては脾、胃、小腸及び大腸などへの移行が速やかで、メチレンブルー濃度は投与後 15~30 分で最高に達し以後減少した。肝、腎、脾、心及び肺などのメチレンブルー濃度は投与後 1~2 時間で最高に達し以後減少した。投与 72 時間後では脳、心、肺、肝、腎、脾、胃、脾、小腸などの臓器中にはメチレンブルーは検出されず、メチレンブルーには臓器蓄積性はないものと推定される。

(3) 排泄

糞中への排泄は投与後 1 日で投与メチレンブルー量の 65.6% が排泄され、7 日間で 83.8% が排泄された。一方、尿中への排泄は少なく、投与後 7 日間で投与量の 3.5% が排泄された。

【処方】²⁾

メチレンブルー・3H ₂ O	1.00 g
注射用水	qs
<hr/>	
全量	100.0 mL

Fig. 3-5. The Revision of Package Insert of 1% Methylene Blue Injection

【処方薬剤規格】

メチレンブルー・3H₂O：試薬特級，注射用水：局方品

【処方薬剤入手方法】

市販品

【調製法】²⁾

メチレンブルー 1.00 g を秤量し、注射用水 80 mL に攪拌、加温溶解し、冷後注射用水で全量 100 mL とする。この液をディスポ注射器にとりメンブランフィルター (0.22 μm) で濾過し、遮光アンプルに分注後、窒素ガス置換して直ちに融閉して製する。その後、115℃ 30分間高圧蒸気滅菌を行う。製剤は濃青色のため不溶性異物検査、不溶性微粒子検査は実施できないが、液漏れ検査 (ピンホール試験)、定量試験、無菌試験は実施している。

験)、定量試験、無菌試験は実施している。

【性状】^{1,6)}**1. 製剤の性状**

1% メチレンブルー注射液は濃青色の水溶液である。

pH：4.4 (当院試験室測定)

2. 有効成分の理化学的知見

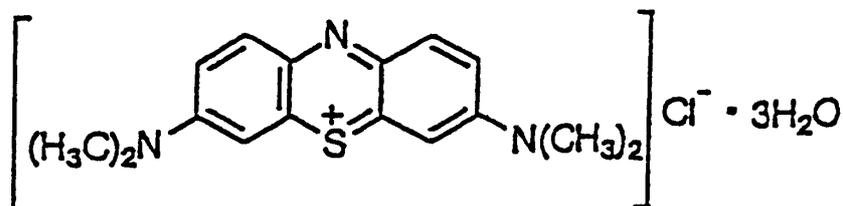
一般名：メチレンブルー・3H₂O (Methylene Blue Trihydrate)

化学名：3,7-bis(dimethylamino)phenothiazin-5-ium chloride・trihydrate

分子量：373.90

分子式：C₁₆H₁₈ClN₃S・3H₂O

構造式：



性状：メチレンブルーは暗緑色～青色の結晶性粉末で、青銅のような表面光沢を持つ。水に溶けやすくアルコールにもわずかに溶け、エーテルには溶けない。

【取扱い上の注意】^{2, 17)}

貯法：遮光，室温 (冷所保存ではメチレンブルーの結晶が析出する)

使用期限：6か月

【包装】

10 mL/A

【主要文献及び文献請求先】

- 1) 日本公定書協会：第九改正日本薬局方解説書，廣川書店，東京，pp1976.
- 2) 福島県立医大薬剤部 院内特殊製剤処方集，1992.
- 3) USP DI (United States Pharmacopea Dispensing Information) 1995，pp1839-1840.
- 4) American Hospital Formulary Service. Drug Informations: American Society of Hospital Pharmacists, 1997, pp2901-2902.

Fig. 3-6. The Revision of Package Insert of 1% Methylene Blue Injection

- 5) 田勢長一郎：メトヘモグロビン血症に対する還元剤の作用，救急医学，17(1)，74-75，1993.
- 6) 内藤裕史：中毒百科－事例・病態・治療－，南江堂，東京，1991，pp10-17，pp75-79.
- 7) 吉村正一郎ほか編著：急性中毒情報ファイル，廣川書店，東京，1986，pp480.
- 8) 佐藤高道，加野弘道編：実践 妊娠と薬－1173例の相談事例とその情報－，薬業時報社，東京，1994，pp18.
- 9) Curry S：Methemoglobinemia, *Annals of Emergency Medicine*, 11(4), 214-221, 1982.
- 10) Mansouri A：Methemoglobinemia, *Am J Med Sci*, 289, 200-209, 1985.
- 11) Ellenhorn M, Barceloux DG：Nitrates, nitrites, and methemoglobinemia. In：Medical Toxicology：Diagnosis and Treatment of Human Poisoning. Elsevier, New York, 1988, pp850.
- 12) 松本剛ほか：新薬と臨床，23(4)，711-713，1974.
- 13) 浜野哲夫ほか：新薬と臨床，23(4)，715-722，1974.
- 14) 米田史朗ほか：新薬と臨床，23(4)，723-731，1974.
- 15) 渡辺正弘ほか：新薬と臨床，23(4)，691-697，1974.
- 16) Susan Budavari etc. Editor：The Merck Index, Eleventh Edition, Merck & Co., Inc. N. J., U. S. A., 1989, pp5979.
- 17) USP 23 NF 18, United States Pharmacopeial Convention, Inc., 1995, pp998-999.
- 18) ニューロステイン医学文献集：第1集，医学書院，1975.
- 19) ニューロステインインタビューフォーム，1993.
- 20) 渡辺逸平ほか：高度メトヘモグロビン血症に対する緊急対応，救急医学，18，1125-1127，1994.
- 21) 鶴田良介ほか：窒素酸化物吸入によりメトヘモグロビン血症を来した1例－パルスオキシメータ，混合静脈血酸素飽和度モニターの問題点－，日救急医学会誌，4，262-265，1993.
- 22) 横尾直樹ほか：アニリン中毒の2症例における血中ケトン体比の推移，救急医学，11(12)，1963-1967，1987.
- 23) 第3版病院薬局製剤特殊処方とその調製法，日本病院薬剤師会編，薬事日報社，東京，1990，pp311.
- 24) 日本製薬工業協会医薬品評価委員会PMS部会 第一分科会：1995添付文書の用語と解説，薬業時報社，東京，1995.

【製剤病院の名称及び住所】

福島県立医科大学医学部附属病院薬剤部
〒960-1295 福島市光が丘1番地 (Tel 024-548-2111 内3078)

院内特殊製剤の使用にあたっては、未知の副作用等の発現の危険性もあるので、他の文献なども参照し、十分な配慮のもとに使用されるよう要望いたします。

Fig. 3-7. The Revision of Package Insert of 1% Methylene Blue Injection

載した。

3) 1%MB注射液の希釈後の安定性

生理食塩液で希釈した0.05%，0.25%MB注射液の安定性試験の結果より，48時間後の吸光度を試験開始時と比較したところ，いずれも吸光度の変化率が5.0%以内であったため，「希釈後48時間は安定である」と記載した。

考 察

当院DI室あるいは注射供給室には，注射剤の希釈後，混合後の安定性に関する多くの質問が臨床現場から寄せられており，注射薬の投与を有効かつ安全に実施する上で，pH変動試験，安定性試験の情報は必要性が高い。院内特殊製剤に関し

でも同様な問題が指摘されている。

今回、1%MB注射液のpH変動試験では、0.1N NaOH試液および0.1N HCl試液の10mL滴下に関するデータに基づく情報提供を行った。一方、0.05%および0.25%MB注射液の安定性試験では、Exp. 1からExp. 6のいずれの保存条件でも48時間はMB吸光度の低下は認められなかった。また、pHあるいは色調の変化、および沈殿物が48時間認められなかった。そのため、1%MB注射液は0.05%および0.25%に希釈した場合は48時間は安定であると評価した。得られた情報を基に、添付情報の改訂を行った。改訂に際しては情報が正しく医療従事者に理解されるよう、表現方法に関しては図、表形式にする等の工夫を行った。

添付情報は、院内特殊製剤を払い出す際にすべて添付しており、院内特殊製剤を使用する医療従事者から高い評価を得ている⁹⁾。安定性の情報は、臨床現場からの要望にもかかわらず情報源がなく、また、臨床現場により密着した情報であると考えられる。さらに、今回の実験結果から1%MB注射液の包装のラベルに「冷所で保存しないこと」を記載し、医療従事者へ注意を喚起した。

これまでは、添付情報を作成する場合、情報源として、0次情報を含め、1次資料、2次資料、3次資料から必要な情報を可能なかぎり検索、収集、評価、加工、提供してきた。しかし、院内特殊製剤は、基礎研究の段階から臨床に供される場合もあり、必要な情報の収集には限界があった。1%MB注射液の添付情報に関しても、作成後は半年に1回程度改訂するために情報収集してきたが、1997年7月改訂以降は添付情報に掲載できる情報は収集できなかった。

院内特殊製剤はPL法の施行、あるいは、製薬会社によるGMP、製剤のバリデーションの強化推進により、その取り扱いも徐々に変化してきている^{9,10)}。われわれは、院内特殊製剤の適正使用に関しては添付情報の作成の他に、院内製剤審査委員会を設置し、新たに採用される院内特殊製剤

の審査を行い²⁾、また、院内特殊製剤の包装、表示に関しても誤用を招かないよう検討を加えている¹¹⁾。このように、院内特殊製剤適正使用サイクルのさまざまな部分においてサイクルが十分機能するよう検討することは、院内特殊製剤のリスクファクターを探り出し、そのリスクを事前に回避する手段となると考える。

今回、院内特殊製剤のpH変動試験および安定性試験を実施し、その科学的根拠に基づいた情報を添付情報に追記した。このような、臨床に直結した有用性の高い情報の提供は、院内特殊製剤の適正使用に薬剤師として貢献するための重要な責務である。また、院内特殊製剤のpH変動試験、安定性試験等はわれわれ薬剤師が専門性を生かし科学的根拠を築き上げ、臨床現場にフィードバックすることのできる分野として重要ではないだろうか。

引用文献

- 1) 池田年仁, “薬剤師生涯教育テキストⅦ平成7年度薬局・病院薬剤師指導者研修会議録”, 日本薬剤師研修センター編集, 第一法規, 東京, 1995, p.104.
- 2) 吉田廣英, 三川武彦, 斎藤百枝美, 星正弘, 山田正人, 川井郁彦, 江戸清人, 病院薬学, **25**, 347-356 (1999).
- 3) 斎藤百枝美, 星正弘, 江戸清人, 日病薬誌, **33**, 53-57 (1997).
- 4) 斎藤百枝美, 星正弘, 川井郁彦, 三川武彦, 吉田廣英, 江戸清人, 日病薬誌, **33**, 829-833 (1997).
- 5) 斎藤百枝美, 星正弘, 尾形浩, 三川武彦, 吉田廣英, 江戸清人, 日病薬誌, **34**, 1029-1032 (1998).
- 6) M. Saito, M. Watanabe, T. Mikawa, H. Yoshida, and K. Edo, *Jpn. J. Hosp. Pharm.*, **26**, 164-170 (2000).
- 7) 石本敬三, 平野雄二, 神谷晃, 病院薬学, **18**, 682-689 (1992).
- 8) U.S. Pharmacopeia 23 National Formulary 18, “Methylene Blue”, ed. by United States Pharmacopeia 1 Convention, INC., New York, 1995, pp. 998-999.
- 9) 江戸清人, 医薬品相互作用研究, **19**, 17-23

(1995).

- 10) 村井ユリ子, 安田千賀, 猪岡京子, 工藤義樹,
菱沼隆則, 佐藤秀昭, 水柿道直, 日病薬誌, **34**,

305-309 (1998).

- 11) 三川武彦, 吉田廣英, 江戸清人, 日病薬誌, **35**,
477-481 (1999).