

論文内容要旨

論文題目

注射剤混注に由来する不溶性微粒子の問題に関する研究

指導（紹介）教授： 白石 正
氏 名： 菅原 拓也

【内容要旨】（1，200字以内）

目的：注射剤投与に際しては、様々な不溶性微粒子の発生や混入が懸念されている。不溶性微粒子が無意識に体内に注入された場合に起こる有害事象についての報告はあるが、注射剤の混注調製時に発生する不溶性微粒子については詳細な報告がない。また、注射剤中の不溶性微粒子数は日本薬局方で規制されているが、注射剤の調製によって発生する不溶性微粒子数については規定がない。そこで本研究では、まず注射剤を混注調製した時に発生する不溶性微粒子数と不溶性微粒子除去のために使用する輸液フィルターの有用性を検討した。次に不溶性微粒子の生体内への蓄積について検討し、あわせて混注に用いられる注射シリンジ由来の不溶性微粒子についても検討した。

方法：下記の事案について検討した。

1. 注射剤混注に由来する不溶性微粒子数とその除去対策としての輸液フィルターの有用性
実際の注射処方に基づいて調製した試料液について、輸液フィルター使用群と未使用群における不溶性微粒子数を比較した。
2. ラットの静脈内に投与した不溶性微粒子の体内分布
蛍光微粒子（10 μm ）をラットの中心静脈から投与して体内分布を検討した。
3. 注射シリンジ由来の不溶性微粒子
方法1でみられた不溶性微粒子数の発生要因の一つとして注射シリンジが想定された。よって、各社の注射シリンジを用い、注射シリンジの容量およびピストン運動回数（吸引および排出の回数）と発生する不溶性微粒子数の関係について検討した。さらに発生した不溶性微粒子の成分を同定した。

結果：上記の事案を検討した結果、以下の知見を得た。

1. 注射剤の混注によって10 μm 以上の不溶性微粒子が発生する場合があった。また多量の10 μm 未満の不溶性微粒子を認めた。それらの除去に輸液フィルターが有用であった。
2. 静脈内に投与した10 μm の蛍光微粒子は、主に肺と腎臓に蓄積し、尿中には投与総数の約1/20程度のみ排泄された。
3. 注射シリンジの容量やピストン運動回数の増加に伴い、排出される不溶性微粒子数が増加した。この不溶性微粒子を同定した結果、シリコーンオイルであることを初めて明らかにした。

結論：注射剤の混注で多量の不溶性微粒子が発生する。その要因の一つは注射シリンジ由来のシリコーンオイルであることが明らかになった。一方、不溶性微粒子は肺および腎臓に蓄積し、尿中にはほとんど排泄されないことを明らかにした。さらに不溶性微粒子は輸液フィルターによって除去されることが確かめられた。

本研究は、臨床で何らかの有害事象を起こすことが懸念される不溶性微粒子の発生要因の一つを解明し、臨床の現場で不溶性微粒子に対するリスク回避に役立つものと考えている。

平成 29 年 1 月 19 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名：菅原 拓也

論文題目：注射剤混注に由来する不溶性微粒子の問題に関する研究

審査委員：主審査委員 石井 邦明



副審査委員 大谷 浩一



副審査委員 藤井 聡



審査終了日：平成 29 年 1 月 18 日

【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

日本薬局方によって注射剤中の不溶性微粒子数は規定されているが、注射剤の調整に伴って発生する不溶性微粒子数については規定がない。しかし、注射剤とともに意図せず体内に投与された不溶性微粒子による有害事象も報告されており、実際に静脈内に投与される際の注射剤中の不溶性微粒子について明らかにすることは重要である。

菅原卓也君は、この問題に関して多剤混注時の不溶性微粒子に関する情報が不足していることに注目し、中心静脈栄養の際に多剤で調整される処方例を用いて、混注時の不溶性微粒子数と輸液フィルターの有用性について検討した。また、その際の不溶性微粒子数に相当する蛍光微粒子をラットに静脈内投与した際の体内分布、さらに、多剤調整の際に用いられる注射シリンジに由来する不溶性微粒子についての検討を行い、以下の結果を得た。

1. 多剤の混注（3つの異なった処方を用いた）によって、単一の注射剤について規定されている以上の数の不溶性微粒子（10 μm 以上）が発生する場合があった。
2. それら不溶性微粒子は孔径 0.2 μm の輸液フィルターを用いることによって、完全に除去された。
3. 今回の多剤混注時に発生した不溶性微粒子数に相当する数の蛍光微粒子（10 μm ）をラットの中心静脈内に投与し体内分布を観察したところ、肺および腎臓にその蓄積がみられ、尿中への排泄はあまり認められなかった。
4. 調整時に発生する不溶性微粒子の原因として注射シリンジが考えられたが、シリンジ容量が大きいほど、またピストン運動の回数が多いほど、その不溶性微粒子の発生は多く認められた。
5. 注射シリンジ由来の不溶性微粒子は、潤滑油としてシリンジ内面に塗布されているシリコーンオイルであった。

本研究は、注射剤中の不溶性微粒子に関して、多剤調整時における発生、輸液フィルターの有用性、体内分布、発生原因となる注射シリンジとの関係などについて明らかにしたものである。不溶性微粒子は有害事象の原因となり得るものであるが、本研究結果はそのリスク回避にも役立つものであり、臨床的意義は高く、審査会は本研究が学位に値するものと判定した。