

# 静注鉄ガラスアンプル製剤の調製および投与時の工夫

—ガラス片の混入を防ぐために—

永野伸郎\*<sup>1,2</sup> 高橋愛里\*<sup>1</sup> 峰岸亜矢子\*<sup>3</sup> 林 秀輝\*<sup>4</sup> 高橋伴彰\*<sup>1</sup> 溜井紀子\*<sup>1</sup>  
安藤哲郎\*<sup>1</sup> 筒井貴朗\*<sup>1</sup> 伊藤恭子\*<sup>1</sup>

\*1 日高病院腎臓病治療センター \*2 同 学術研究センター \*3 同 薬剤部 \*4 日高リハビリテーション病院

key words : アンプル製剤, カット時のガラス片混入, シリンジの構造, 静注鉄製剤, 模擬実験

## 要 旨

透析医療で用いられる静注薬の剤型は、プレフィルドシリンジ製剤が主流ではあるものの、含糖酸化鉄注射液（フェジン）のようにガラスアンプル製剤も使用されている。そこで当院の外来維持血液透析患者に使用されている静注薬の使用患者割合およびその剤型を調査するとともに、WADDA system（日本透析医学会）を用いて全国の鉄製剤の使用状況を解析した。その結果、静注鉄製剤の使用患者割合は、当院では30.2%であり、全国では18.8%であった。

ガラスアンプル製剤の内部は陰圧であるため、アンプルカット時に発生するガラス片はアンプル内の薬液側へ混入する。フェジン原液の粘度は高いため、カット後にアンプルを静置してもガラス片が沈降するまでに時間を要する。また、カット部をエタノール綿で清拭することによっても、ガラス片の混入は防げない。そこで今回、ガラス片に見立てた砂鉄粉末をブドウ糖液とともに20 mL 汎用注射筒に吸引・静置後、洗面台に内容液を押し出し、噴出される砂鉄の有無を観察した。その結果、筒先を下にして静置後にその状態を保ったまま押し出した場合は砂鉄が多量に噴出された。一方、筒先を上にして静置後に押し出した場合は、筒先の反対側の縁に砂鉄がトラップされて、注射筒外へ押し出されることはなかった。また、砂鉄の代わりに細かく砕いたガラスアンプル片を用いた場合にも同様の結果が確認された。以上より、注射筒の構造を意識しながら、フェジンおよびブドウ糖液を吸引し筒先を

上にして静置後、その位置関係を保ちながら回路へ注入することにより、体内へのガラス片注入を防止できる可能性が示唆された。

## 緒 言

透析医療で用いられる静注薬の剤型は、赤血球造血刺激因子（erythropoiesis stimulating agent; ESA）製剤に代表されるようなプレフィルドシリンジ製剤とともに、ガラスアンプル製剤やバイアル製剤も使用されている。透析患者に広く用いられている含糖酸化鉄注射液（フェジン）の剤型は、ガラス製のイージーカット（ワンポイントカット）アンプル製剤である。ガラス製のアンプル製剤をカットする際には、アンプル内に大小様々なサイズのガラス片が多数混入することが知られている<sup>1-3)</sup>。また、フェジンの添付文書には、“アンプルカット時の異物の混入を避けるため、カット部をエタノール綿等で清拭し、カットすること”と記載されている<sup>4)</sup>。しかしながら、ガラスアンプル製剤は製造工程の成形時にアンプル内が陰圧となるため<sup>2)</sup>、アンプル枝部（首部/頸部）のアルコール綿による清拭によってもカット時のガラス片混入は不可避である<sup>3)</sup>。

当院（平成日高クリニック透析センター）では、フェジンの調製は透析施行中に透析看護師がおこなっている。その際、針を装着した20 mL注射筒でブドウ糖液を吸引後、フェジンのアンプルカット部を清拭することなく転倒混和後にカットし、静置せずに速やかにフェジンを吸引し注射筒内で希釈する（フェジンの吸

Tips on preparation and injection of intravenous iron (glass ampule formulation)—to prevent glass particle contamination—

Nobuo Nagano, Airi Takahashi, Ayako Minegishi, Hideki Hayashi, Tomoaki Takahashi, Noriko Tamei, Tetsuo Ando, Takaaki Tsutsui, Kyoko Ito

引が先の場合もある)。その後、ベッドサイドで数時間静置し、透析終了時に透析回路内へ約 20 秒かけて注入する。

今回、①当院での各静注製剤の使用患者割合とその剤型、ならびに、②当院と全国における鉄製剤および鉄含有リン吸着薬の使用状況を調査するとともに、③当院で実施しているフェジンの調製および投与手順に基づいて模擬実験をおこない、ガラス片が透析回路に注入されることを防止する方法を考案した。

## 1 対象・方法

### 1-1 静注製剤の使用状況と剤型 (当院)

当院の外来維持血液透析患者 535 人の 2021 年 5 月の 1 カ月間の注射剤処方記録を解析した。1 カ月間に 1 回以上使用された静注薬の剤型を調べるとともに、処方患者数およびその割合を算出した。

### 1-2 鉄製剤および鉄含有リン吸着薬の使用状況 (当院)

同様に経口薬剤処方記録を解析し、経口鉄製剤 (クエン酸第一鉄ナトリウム)、ならびに鉄含有リン吸着薬 (クエン酸第二鉄水和物およびスクロオキシ水酸化鉄) の処方患者数およびその割合を算出した。

### 1-3 鉄製剤および鉄含有リン吸着薬の使用状況 (全国)

日本透析医学会の WADDA (Web-based Analysis of Dialysis Data Archives) system を用い<sup>5)</sup>、調査対象「2019 年患者」、集計対象「年末患者」、縦軸「鉄剤

(リン吸着薬除く) 使用の有無」を設定し、静注鉄製剤および経口鉄製剤の使用患者数およびその割合を集計した。また、縦軸に「鉄含有リン吸着薬使用の有無」を設定し、クエン酸第二鉄、スクロオキシ水酸化鉄、両製剤併用の使用患者数およびその割合を集計した。

なお、これらのデータは日本透析医学会が提供する WADDA system を用いて著者が出力した帳票に基づいているが、結果の利用、解析、結果および解釈は著者が独自におこなったものであり、同会の考えを反映するものではない。

### 1-4 模擬実験

20 mL 汎用注射筒 (ニプロシリンジ 20 mL ルアーチップ、横口スリップタイプ、ニプロ) の構造と名称を図 1 に示す。20 mL 注射筒では、筒先 (針を装着する部分、針もと) はシリンジ本体の中心よりずれたところに位置する (横口タイプ)。したがって、フェジンが希釈充填された注射筒を無意識に静置した場合、フィンガーフランジは角丸長方形であるため、長辺側 (外筒の目盛の反対側) にある筒先は、1/2 の確率で上あるいは下に位置することとなる。

アンプルカット時に発生する微細ガラス片を砂鉄で代用する模擬実験をおこなった。ビニール袋で覆った棒フェライト磁石を用いて下之城公園グラウンド (群馬県高崎市) の砂鉄 (磁鉄鉱) を採取し、水道水で洗浄を繰り返した後、粒子径の大きな砂鉄をメッシュで

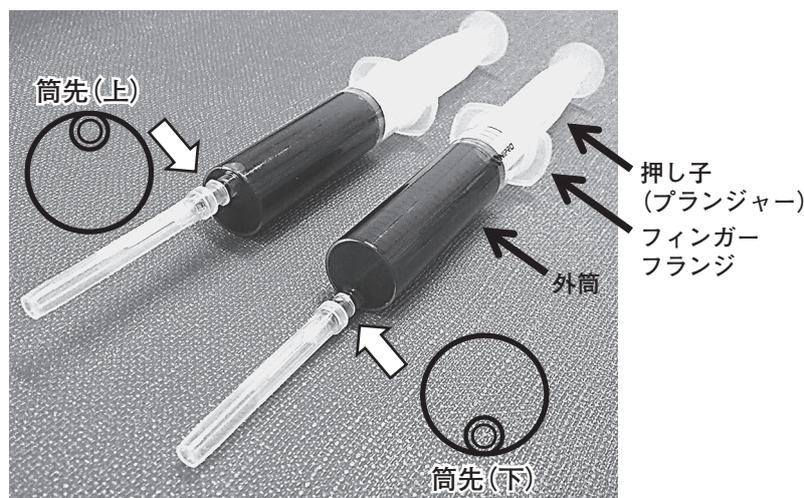


図 1 注射筒を静置した際の二つのパターン (筒先が上/下)

針を装着した注射筒内で、ブドウ糖液により希釈されたフェジン。注射筒の構造を意識しないで無意識に静置した場合、フィンガーフランジは角丸長方形であるため、長辺側にある筒先は 1/2 の確率で上あるいは下に位置する。

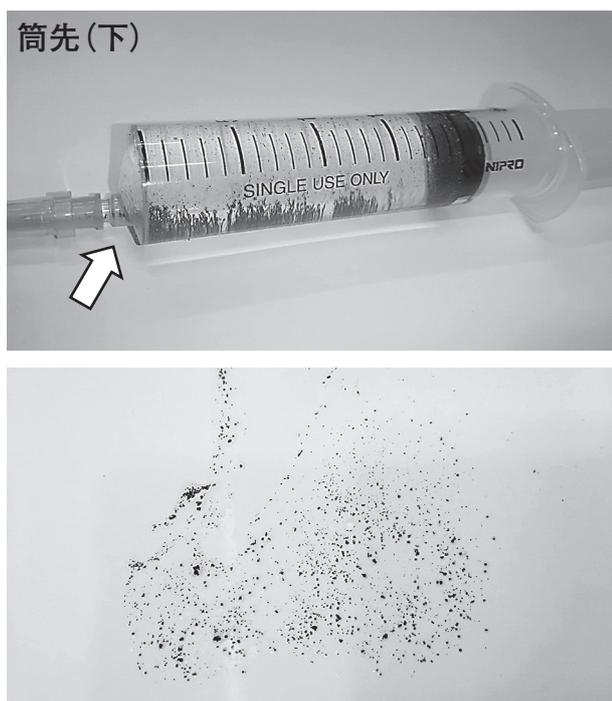


図2 砂鉄をガラス片に見立てた模擬実験（筒先が下の場合）  
筒先（矢印）を下にして静置した場合、砂鉄は筒先側（目盛りの反対側）に沈降する（上段）。針を外して筒先を下にしたまま、押し子を最後まで押しきった場合、砂鉄は洗面台に流出した（下段）。

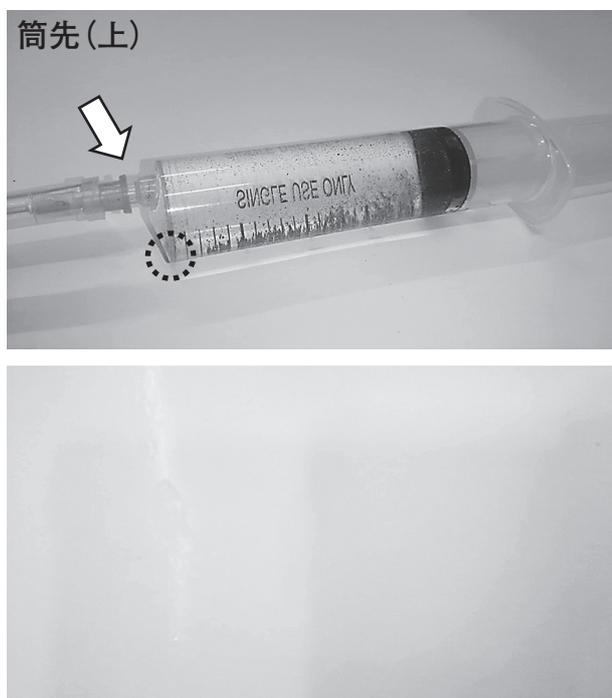


図3 砂鉄をガラス片に見立てた模擬実験（筒先が上の場合）  
筒先（矢印）を上にして静置した場合、砂鉄は筒先の反対側（目盛り側）に沈降する（上段）。針を外して筒先を上にしたまま、押し子を最後まで押しきった場合でも、砂鉄は破線丸印部分の注射筒の縁に留まり、洗面台に流出することはなかった（下段）。

取り除いた。「緒言」に示した当院におけるフェジンの調製・投与方法と同様の手順で以下の実験をおこなった。

すなわち、20G 採血針を装着した 20 mL 汎用注射筒に、砂鉄およびブドウ糖注射液（ブドウ糖注 5% PL「フソー」、1 g/20 mL、扶桑薬品）を 20 mL 吸引後、針を装着した筒先を下（図 2、上段）あるいは上（図 3、上段）にして 1 時間静置した。その後、針を取り外し筒先の上下関係を維持しながら、白色陶器製の洗面台に内容を 20 秒かけて押し出し、砂鉄が流出するか否かを観察した。また、砂鉄の代わりに、フェジンのアンプルを金槌で微細に砕いたガラス片を用いて確認実験をおこなった。なお、フェジンの添付文書では、希釈する際は 10~20% のブドウ糖液を用いることとされているが<sup>4)</sup>、当院では血管炎や細胞内脱水を避けるために、血漿浸透圧に近い 5% ブドウ糖液を患者への投与時にも使用している。

## 2 結果

### 2-1 静注製剤の使用状況と剤型（当院）

計 12 種類の静注薬が処方されていた（表 1）。処方患者数は、ESA（ダルベポエチンアルファ、エポエチンベータペゴル、エポエチンベータ）のように 9 割を超える患者で処方されているものから、数名の患者でしか使用されていない薬剤まで様々であった。そのうち、ESA、レボカルニチン、エテルカルセチド塩酸塩、イバンドロ酸ナトリウム水和物の剤型はプレフィルドシリンジであった。また、グリチルリチン・グリシン・システイン配合剤はプラスチックアンプル製剤であり、残り 7 製剤の剤型がガラス製のワンポイントカットアンプル製剤であった。

### 2-2 鉄製剤および鉄含有リン吸着薬の使用状況（当院）

当院の経口鉄製剤（クエン酸第一鉄ナトリウム）および鉄含有リン吸着薬（クエン酸第二鉄水和物、スクロオキシ水酸化鉄）の処方患者数およびその割合は表 2 に示す通りであった。

### 2-3 鉄製剤および鉄含有リン吸着薬の使用状況（全国）

WADDA system を用いて集計した全国の鉄製剤、鉄含有リン吸着薬の患者数およびその割合は表 2 に示す通りであった。当院の各製剤の使用患者割合を全国と

表1 当院で使用されている各静注製剤の患者数およびその剤型

薬剤（一般名）	患者数（人）	患者割合（%）	剤型
ESA 製剤	489	91.4	プレフィルドシリンジ
カルシトリオール	188	35.1	ワンポイントカットアンプル
含糖酸化鉄	161	30.1	ワンポイントカットアンプル
マキサカルシトール	117	21.9	ワンポイントカットアンプル
レボカルニチン	85	15.9	プレフィルドシリンジ
エテルカルセチド塩酸塩	81	15.1	プレフィルドシリンジ
エチレフリン塩酸塩	17	3.2	ワンポイントカットアンプル
ノルアドレナリン	16	3.0	ワンポイントカットアンプル
グリチルリチン・グリシン・システイン配合剤	9	1.7	プラスチックアンプル
アルガトロバン水和物	2	0.4	ワンポイントカットアンプル
アルプロスタジル	2	0.4	ワンポイントカットアンプル
イバンドロン酸ナトリウム水和物	2	0.4	プレフィルドシリンジ

ESA 製剤：ダルベポエチンアルファ，エポエチンベータベゴル，エポエチンベータ  
使用患者数の多い順。

表2 当院および全国における鉄製剤および鉄含有リン吸着薬の使用状況

薬剤	当院		全国	
	患者数 (人)	患者割合 (%)	患者数 (人)	患者割合 (%)
鉄製剤				
対象患者数	533	100	270,111	100
経口鉄製剤	8	1.5	13,267	4.9
静注鉄製剤	161	30.2	50,892	18.8
鉄含有リン吸着薬				
対象患者数	533	100	270,388	100
クエン酸第二鉄	71	13.3	45,515	16.8
スクロオキシ水酸化鉄	30	5.6	26,665	8.4
クエン酸第二鉄とスクロオキシ水酸化鉄の併用	0	0	998	0.4

比較した場合，静注鉄の使用患者割合は多く，経口鉄および鉄含有リン吸着薬の使用患者割合は少なかった。

#### 2-4 模擬実験

筒先を下にして静置後，その位置関係を保持しながら押し子（プランジャー）を最後まで押しきった場合，注射筒内の大部分の砂鉄が洗面台に流出した（図2，下段）。一方，筒先を上にして静置後，その位置関係を保持しながら押し子を最後まで押しきった場合，筒先の反対側の縁に砂鉄がトラップされ，本部位から筒先までに距離があるため，注射筒から押し出される砂鉄は認められなかった（図3，下段）。また，同様の結果がフェジンアンプルを微細に砕いたガラス片を用いた場合にも確認された（微細ガラス片は透明であり，写真では判明できないため，結果示さず）。

### 3 考察

ガラス製のアンプル製剤カット時には，アンプル内に様々なサイズのガラス片が多数混入する<sup>1-3)</sup>。混入したガラス片の径と1 mL中のおおよその数は，1.3~2  $\mu\text{m}$ ；80個，2~5  $\mu\text{m}$ ；25個，5~10  $\mu\text{m}$ ；15個，10~25  $\mu\text{m}$ ；4個，25~50  $\mu\text{m}$ ；0.4個程度と報告されている<sup>3)</sup>。また，ヤスリやガラス切りでアンプル首径に傷をつけてカットするタイプに比べ，フェジンのようなイージーカットアンプルでは微粒子数は減少するものの，それでもなお多くの混入が避けられない（>5  $\mu\text{m}$ ；259個，>25  $\mu\text{m}$ ；42個，>50  $\mu\text{m}$ ；9個，>100  $\mu\text{m}$ ；1個，いずれも5 mLアンプル中の数<sup>1)</sup>）。

アンプルカット時にアルコール綿等でアンプル枝部を清拭する理由は，異物および微生物の除去に加えて，ガラス片の混入を減らすことであり<sup>3,6)</sup>，フェジンの添付文書では，カット部をエタノール綿で清拭しカッ

トすることが推奨されている<sup>4)</sup>。しかしながら、アンブル製剤はその製造工程において、薬液を充填後に末端を高温加熱することで熔封し成形されるため、内部が陰圧となっている<sup>1,2)</sup>。したがって、カット時に発生したガラス片がアンブル内の薬液側へ引き込まれるため、清拭によってもガラス片の混入数を減らすことはできない<sup>3)</sup>。

一方、ガラス片の混入防止対策として、『注射薬調剤実践マニュアル』では、アンブルカット後に“ガラス片の混入を考慮して数秒静置する”と記載されている<sup>6)</sup>。しかしながら、フェジンはショ糖を用いて水酸化第二鉄をコロイド化した製剤であるため、フェジン原液の粘度は高く、ガラス片の予測沈降時間は20℃で19分を要することが報告されている<sup>7)</sup>。

我々は本情報に基づき、また異物混入を避ける目的もあり、アンブルカット後の静置はおこなっていない。当院のようにフェジン原液を10倍に希釈した場合、希釈溶液の粘度は低下するため、注射筒を静置した際にガラス片は下面に容易に沈降すると推察される。さらには、フェジンのコロイド状態が不安定になると、遊離した鉄イオンが生体組織に直接作用し、発熱、悪心・嘔吐などの原因となる恐れがあるため<sup>8)</sup>、コロイド粒子の破壊や吸着を避けるために、本剤はフィルター使用不可の薬剤に位置付けられている。

したがって今回の模擬実験で示した通り、注射筒の構造を意識し、筒先を上にして静置後、その位置関係を保ちながら回路へ注入する方法は、ガラス片が体内に注入されることを防止できる有効な手段と考えられる。また、静脈側アクセスポートに注射筒を装着する際は、回路内圧による逆流で注射筒内に乱流が生じないように、(全自動コンソールの場合は血流量を50 mL/minに下げた後)押し子を手で固定しながら慎重に注入することも重要と考えられる。

当院で使用されている静注製剤は12種類であり、最も多くの患者で使用されているESA製剤をはじめとして、4製剤の剤型がプレフィルドシリンジであった。また、グリチルリチン・グリシン・システイン配合剤はプラスチックアンブル製剤であるため、これら5製剤に関してのガラス片混入はありえない。残りの7製剤の剤型が、ガラス製のワンポイントカットアンブル製剤であった。そのうち、カルシトリオールおよびマキサカルシトールの2製剤は、当院では2.5 mL

あるいは10 mLの汎用注射筒で吸引し、希釈することなく原液で投与している。2.5 mLおよび10 mLの注射筒は、シリンジ本体の中心に筒先が位置する中口タイプであるため、今回の模擬実験で考案した方法は実践できない。

また、当院では、アルプロスタジルは50 mLの生理食塩液で希釈後に点滴静注している。さらには、エチレフリン塩酸塩およびノルアドレナリンは、20 mLの生理食塩液で希釈後に、またアルガトロバン水和物は複数アンブル分を20 mLの注射筒で吸引後に、シリンジポンプを用いて持続注入している。シリンジポンプへ20 mLの注射筒を装着する際は、残液量を確認できるように目盛印字部分を上(あるいは横)にするため、必然的に筒先は下(あるいは横)の位置となり、模擬実験の結果からガラス片注入が懸念される。しかしながら、当院ではシリンジポンプから出る薬液チューブをコンソール付属のフックに架けることで、シリンジポンプよりも高い位置を経由させてから、静脈側チャンバーの液面調整ラインに接続しているため、ガラス片が体内に注入される可能性は低いと考えられる。

以上のように、当院で使用している12種類の静注薬のうち、模擬実験で考案した調整・投与方法が実践できる薬剤はフェジンのみとなる。WADDA systemで集計した2019年の静注鉄製剤(フェジン等)の使用患者割合は18.8%であったのに対して、当院でのフェジン使用患者割合は30.2%と高かった。これは、当院では全国と比較して、経口鉄製剤および鉄含有リン吸着薬の使用患者割合が少ないことに加え、解析年度や投与量などの様々な要因が関与していると考えられる。いずれにせよ、フェジンが全国で5万人以上の透析患者に広く使用されている実態が確認できた。

エリスロポエチン製剤は1990年の上市後、腎性貧血治療にパラダイムシフトをもたらした。現在日本では、低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素(HIF-PH)阻害薬が5製剤発売されており、再びパラダイムシフトが起きつつある<sup>8)</sup>。すなわち、従来のESA製剤に対する低反応性の原因の多くが鉄欠乏であるのに対し、HIF-PH阻害薬は腸管鉄吸収亢進および貯蔵鉄動員作用を有するため、ESA抵抗性貧血にも有用と期待されている。

その一方で、血栓塞栓症との関係より、日本腎臓学会のrecommendationでは、“HIF-PH阻害薬投与にお

いては、鉄が十分補充されていることが肝要である”とされているとおり<sup>9)</sup>、今後も鉄剤の需要は増加するものと推察される。このような中、カルボキシマルトース第二鉄注射液がバイアル製剤として昨年上市され、クエン酸第二鉄水和物製剤に「鉄欠乏性貧血」の効能効果が本年追加されてはいるものの、今後もフェジンは多くの透析患者に用いられ続けると思われる。

ガラスアンプルの素材は、硼珪酸ガラス（硬質ガラス）である。また、アンプル内に混入するガラス片のほとんどが、毛細血管の平均径（約10μm）よりも小さい径である<sup>3)</sup>。したがって、ガラス片が血管内に投与された場合、種々の臓器に到達し、炎症反応、閉塞、塞栓、壊死、敗血症を惹起する懸念がある<sup>3, 10-12)</sup>。フィルターを介することでガラス片の大部分が除去可能であるという事実は<sup>11, 12)</sup>、逆にフィルターを設けなければ、実臨床下でガラス片が血管内へ注入されることを意味する。透析患者において、微小ガラス片が血管内に混入したことで生じる臨床症状・転帰は不明であるが、フェジンは頻回かつ長期に投与される薬剤であるため、リスクを可能な限り排除するためにも、今回考案した調製・投与方法は有用であると考えられる。

## 結 語

フェジンを調製・投与する際には、ガラス片が注入される可能性が否定できない。したがって、注射筒の構造を意識しながら、フェジンおよびブドウ糖液を20 mLの汎用注射筒で吸引希釈後は、筒先を上にして静置後、その位置関係を保ちながら回路へ注入することにより、体内へのガラス片注入を防止できる可能性が示唆された。

## 利益相反

永野伸郎：協和キリン（講演料）、他の共著者：申告

すべきものなし。

## 文 献

- 1) 石川安信：異物混入・感染の防止。戸倉康之、エキスパートナースMOOK5 注射マニュアル。東京：照林社、1988；117-119。
- 2) 石井一成：輸液フィルターの構造と機能。静脈経腸栄養 2009；24：1159-1162。
- 3) 河崎陽一：アンプルカット時に混入する不溶性微粒子に関する研究。薬学雑誌 2009；129：1041-1047。
- 4) 日医工株式会社：フェジン静注40 mg 添付文書。2014年10月改訂（第3版）。
- 5) 和田篤志、新田孝作、花房規男、他：WADDA system の使用法と有効活用。透析会誌 2019；52：673-678。
- 6) 日本薬剤師会：注射薬調剤の実際、注射薬調剤実践マニュアル。東京：じほう、2003；20-30。
- 7) 中島和博、岡山未来、松本 望、他：ストークス式による予測沈降時間から考慮される市販注射薬のガラス片混入の危険性。医療薬学 2013；39：581-586。
- 8) Nagano N : Selectivity of HIF-PH inhibitors : concerns regarding possible off-target effects. Clin Exp Nephrol 2021 (Epub ahead of print); doi: 10.1007/s10157-021-02070-3.
- 9) 内田啓子、南学正臣、阿部雅紀、他：HIF-PH 阻害薬適正使用に関する recommendation. 日腎誌 2020；62：711-716。
- 10) Brewer JH, Dunning JH : An in vitro and in vivo study of glass particles in ampules. J Am Pharm Assoc Am Pharm Assoc 1947; 36 : 289-293.
- 11) Joo GE, Sohng KY, Park MY : The effect of different methods of intravenous injection on glass particle contamination from ampules. Springerplus 2016; 5 : 15. doi: 10.1186/s40064-015-1632-0.
- 12) 千堂年昭：ガラス片など異物除去に対する輸液フィルターの有用性。静脈経腸栄養 2009；24：1191-1197。

## 参考 URL

- ‡1) 日医工株式会社「よくあるご質問、製品名：フェジン静注40 mg」<https://www.nichiiko.co.jp/medicine/qa/index.php> (2021/6/21)