

第2章 プレフィルドシリンジ製剤

第一三共プロファーマ(株) 前原 隆

はじめに

プレフィルドシリンジ製剤は、プラスチック製あるいはガラス製のシリンジ(注射器)にあらかじめ薬剤が充填された製剤であり、1種類の薬液が充填されたシングルチャンバータイプと粉末と溶解液あるいは2種類の薬液を充填したダブルチャンバータイプのシリンジが知られている。

プレフィルドシリンジ製剤の利点としては、以下のような項目が挙げられる。

1. 容器の移し替え作業がなく調剤時の菌の混入リスクが低い
2. 投与量をあらかじめ充填することにより調整時の投与量過誤の危険を減じる
3. シリンジに製品名表示があるため識別性が向上し誤投与の危険性が低減される
4. 救急時の迅速な投与を可能にする
5. 薬剤の準備作業を簡略化でき、医療従事者の労働生産性を向上させる

プレフィルドシリンジは、薬液との安定性の面から、バレルはガラスが一般的に使用されてきた。しかしながらガラスバレルは、破損しやすいことや加工しにくいなどの欠点を有しており、これらの欠点を補う素材としてプラスチック製バレルの検討がおこなわれ、バレルに使用可能な樹脂が見出された。近年国内ではプラスチックバレルのプレフィルドシリンジが普及してきた。

本項では、プレフィルドシリンジのバレル材質として使用されるプラスチック材料の特性ならびにプレフィルドシリンジ設計時の留意点について紹介する。

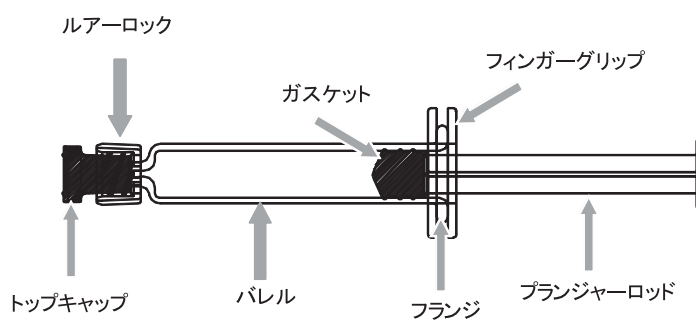


図1 プレフィルドシリンジの構成と名称

1. プレフィルドシリンジ材質の品質基準

プレフィルドシリンジを設計するにあたって、材質は表1に示す日局の基準を満たす必要がある。また医療用機器としての品質や機能評価、シリンジの摺動性を向上させるために使用されるシリコンについても下記に示す品質基準があり、これらの基準を参考に各部材の材質を選定していく必要がある。

表1 品質基準

プラスチックバレル	日局一般試験法 プラスチック製医薬品容器試験法
ガラスバレル	日局一般試験法 注射剤用ガラス容器試験法
ガスケット、トップキャップ	日局一般試験法 輸液用ゴム栓試験法
医療用機器	JIS T3210:2005 滅菌済注射筒
シリコン	シリコン油基準、平成7年12月20日薬機第327号厚生省薬務局医療機器開発課長通知「注射針及び注射筒等に潤滑油として用いるシリコン油の基準について」

2. プラスチックバレルの材質

プラスチックシリンジのバレル材質に使用されるプラスチック材料は、表2のような樹脂が知られている。ディスプレイブルシリンジには、表2に記載されている樹脂がその用途やコストに応じて選択されている。プレフィルドシリンジに使用される樹脂には、耐熱性や低水蒸気

表2 各種プラスチック材料の特性³⁻⁵⁾

試験項目	測定法	単位	COP	COC	PP		PC	PET	TPX
					耐熱	非耐熱			
水蒸気透過性	JIS K7129	g/m ² ・24hr	0.31	0.35	0.5	0.3	14.5	1.0	3.0
光線透過率	ASTMD256	%	92	92	50～70	70～80	90	91	92
荷重たわみ温度 (熱変形温度)	ASTMD648 (1.62MPa)	℃	135	135			135	65	
	(0.45MPa)				127	90～100			
	(0.43MPa)								100
吸水率	ASTM D570	%	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.2	0.8	<0.01
アイゾット衝撃強度	ASTM D256	J/m	32	24	19	39	637	30	24
引張り破断伸び	ASTMD638	%	100	4	>300	>500	95	>260	30

PC：ポリカーボネイト、PET：ポリエチレンテレフタレート、TPX：ポリメチルペンテン

第2章 3極における包装・容器材料の品質基準と留意点

第1節 日本薬局方 (JP) における包装・容器資材の品質基準と留意点

ニプロ (株) 西田 誠司

はじめに

包装及び容器資材の品質は一定以上の水準を有するものでなければならず、日本薬局方一般試験法においては容器・包装材料試験法として、注射剤用ガラス容器試験法、プラスチック製医薬品容器試験法及び輸液用ゴム栓試験法が定められ、その水準が示されている。一方では、包装及び容器材料と医薬品との適合性を検証することも、医薬品の品質を確保する上で非常に重要であると言える。

医薬品を収容する容器の基本的な要件は、内容医薬品に規定される品質要求に対して物理的又は化学的な作用を及ぼさず、また医薬品によっては細菌汚染から保護される容器を使用する必要がある。日本薬局方通則においては医薬品の取り扱い、運搬又は保存状態における内容医薬品特性に応じて、密閉、気密及び密封容器に分類され規定されている。

本節においては日本薬局方に示されている容器・包装材料の品質基準について、以下に述べる。

1. プラスチック製医薬品容器

プラスチックは包装及び容器の材料として幅広く使用されているが、それらは内容医薬品の有効性、安全性、品質を損なうものであってはならない。また、プラスチック材料の製造工程で添加される添加剤の情報を得ることは医薬品との適合性を評価し、判断する上でも極めて重要となる。プラスチック製医薬品容器はボトルタイプ、バッグタイプ、アンプルタイプ、シリンジタイプ等があり、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、液剤、シロップ剤、点眼剤及び注射剤等の容器として広く用いられる。また容器・包装に使用される材料はポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン酢酸ビニル共重合体、エチレンビニルアルコール共重合体、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリスチレン、ポリカーボネート、ポリエチレンテレフタレート、ポリ酢酸ビニル、環状ポリオレフィン等多様である。医薬品容器の設計にあたってはその使用目的に応じて、以下の基本要件に留意する必要がある。使用予定の容器においては毒性評価を実施しておく必要がある。

基本要件

- ① 一定水準以上の品質を有し、材料組成を保証できないようなりサイクル・プラスチックを使用してはならない。
- ② 容器からの溶出物又は移行物が内容医薬品の有効性と安定性を損なってはならず、一定以上の毒性を示してはならない。
- ③ 容器は用途に見合ったレベルの硬さ、柔軟性、耐衝撃性、引っ張り強度、引き裂き強度、曲げ強度、耐熱性等の物理的性質を備える必要がある。
- ④ 内容医薬品の品質が保存中に低下してはならない。
- ⑤ 容器は内容医薬品によって変形、劣化、変質してはならず、また許容できない機能低下をきたしてはならない。目視による異物・濁りの有無を検査する必要がある医薬品においては必要なレベルの透明性が必要である。
- ⑥ 滅菌を必要とする医薬品は滅菌後、上述の基本要件を充たされる必要のある他、新たな毒性物質の残留や生成があってはならず、微生物汚染を招くものであってもならない。

容器の毒性評価

容器の毒性評価を実施するにあたっては各種毒性試験の試験方法と評価基準を設定する必要があり、内容医薬品の適用部位によりその必要な試験項目は異なる。

- ① 血液に接触する製剤容器・急性毒性試験^{a)}、細胞毒性試験^{b)}、溶血性試験^{c)}、感作性試験^{d)}
- ② 皮膚又は粘膜に接触する製剤容器・・・・・・・・・・・・・・・・細胞毒性試験、感作性試験
- ③ 液状内用薬の容器・・・・・・・・・・・・・・・・細胞毒性試験

上記試験は「医療用具及び医用材料の基礎的な生物学的試験のガイドライン（平成7年6月27日薬機第99号）」、「医療機器の生物学的安全性評価の基本的考え方（平成15年2月13日医薬審発第0213001号）」及び「ISO 10993：Biological evaluation of medical devices」を参考に実施する。参考となる標準試験方法を以下に示した。

- a) ASTM F 750-82：Standard practice for evaluating material extracts by systemic injection in the mice.
BS 5736：Part 3 Method of test for systemic toxicity；assessment of acute toxicity of extracts from medical devices.
USP XX IV 〈88〉Biological reactivity tests, in vivo
- b) 医療用具及び医用材料の基礎的な生物学的試験のガイドライン I. 細胞毒性試験
ISO 10993-5：Biological evaluation of medical devices-Tests for cytotoxicity：in vitro methods.
USP XX IV 〈87〉Biological reactivity tests, in vitro

第2節 米国薬局方 (USP) における包装資材の品質基準と留意点

東罐興業(株) 西 秀樹

USPにおいて、包装資材としてはガラス、プラスチック、及び綿の品質基準が規定されている (USP 31)。以下に各資材の品質基準の概要と留意点について述べる。

1. 容器—ガラス：USP 〈660〉

ガラス容器は、薬剤と直接接触して使用されるが、材質からの微量の溶出物は避けられないので、加水分解に対する抵抗性により以下の3種類に分類して基準が規定されている。

・タイプⅠ：ホウケイ酸ガラス

酸化ホウ素，酸化アルミニウム，アルカリ土類酸化物等が主成分。耐加水分解性は高い。

・タイプⅡ：タイプⅢの表面処理品

タイプⅢの内部表面を化学処理して，耐加水分解性を 中～高レベルに改良したもの。

・タイプⅢ：ソーダライムガラス

アルカリ金属酸化物を含む酸化ケイ素が主成分。耐加水分解性は中程度。

ガラスの外側表面は，耐摩擦性，耐摩耗性，耐破壊性を改良するために表面処理されることがある。又，耐光性を増すために着色したり，外側表面にコーティングを施すこともある。この場合は，USP 〈671〉の容器の光透過性の規定を遵守する必要がある。

ガラス容器は，化学的安定性が先ず要求され，更に水性注射剤用タイプⅠの容器はヒ素の試験が，又着色容器は光透過性試験が要求される。

1.1 化学的抵抗性

水によるアルカリ溶出性を試験するものであるが，溶出するアルカリの量は微量であるので，試験環境，装置，操作に関しては十分な注意が必要である。

第2部

1) ガラスのタイプ

表1 ガラスのタイプと試験法

ガラスのタイプ	名称	試験法
I	ホウケイ酸ガラス（高抵抗性を示す）	粉砕したガラスによる試験
II	ソーダライムガラスの表面処理品	水攻撃性試験
III	ソーダライムガラス	粉砕したガラスによる試験

2) 粉砕したガラスによる試験

①試料の調製

容器の内外を良く水洗して乾燥した後、約25mmの大きさに粉砕する。高強度鉄製乳鉢に入れて3～4回ハンマーで粉砕した後、ステンレス製20号篩に入れ短時間振って通す。篩に残ったものは再度粉砕し、20号篩、更に40号篩、最後は50号篩を通した後、デシケーター内で保存する。得られた試料を紙の上を広げて、磁石で鉄を除去した後、250ml フラスコに入れる。フラスコに30mlのアセトンを入れて洗浄した後、乾燥してデシケーター内に保存する。

②測定と規格

試料10mgを250mLフラスコに入れ、精製水50mLを加える。密栓後、フラスコをオートクレーブに入れて121℃、30分保持する。冷却後、精製水を除去し、残った粉末を15mL精製水で4回洗浄する。メチルレッド試薬を5滴添加後、0.020N硫酸で滴定する。

表2 粉砕ガラス試験における規格

タイプ	名称	試験法	規格	
			容器容量	0.020N 硫酸滴定量(mL)
I	ホウケイ酸ガラス (高抵抗性を示す)	粉砕ガラス法	全て	1.0
III	ソーダライムガラス	粉砕ガラス法	全て	8.5

3) ガラス表面試験法

①容器の充填容量

容器の実容量の90%を充填容量とする。

②試験法

容器の内外を洗浄した後、精製水を充填容量分入れる。オートクレーブに入れ、規定の