

皮下注射製剤の注射時疼痛を引き起こす 要因と疼痛低減の工夫

帝京平成大学 薬学部 物理薬剤学ユニット

並木 徳之

はじめに

皮下注射は、薬液注入する穿刺部位に柔軟な脂肪組織が豊富に含まれるため、筋膜を穿刺する筋肉内注射にくらべて注射時疼痛が比較的少なく、静脈内注射よりも感染リスクが低いといった長所がある¹⁾。そのため、モノクローナル抗体や融合タンパク質などの組み換えタンパク質を主成分とする生物学的製剤を含むさまざまな種類の薬物投与方法として汎用されており、とくに長期間繰り返し自己注射が必要な患者に適した投与方法である²⁾。しかし、真皮には痛覚、冷覚、触覚、熱覚神経などが存在するため、注射針の穿刺や注射薬液の注入に伴う痛み（注射部位疼痛）を避けることはできず、患者のアドヒアランスの低下、さらには期待する治療効果が得られる可能性（臨床的機能性）の低下へとつながる。

注射部位疼痛は薬液の特性だけでなく、注射針の外径などのデバイス（注射器具）によっても影響を受けることが知られており³⁾、これらの知見は、注射剤の無痛化をめざした注射薬の製剤改良や注射器具の開発に生かされている。本稿では、皮下注射時の注射部位疼痛を中心に、これまでの報告に基づいてその要因を概説するとともに、注射部位疼痛を低減させる工夫についても紹介する。

I 注射時の疼痛分類

注射時の疼痛は、穿刺、薬液注入、抜針のそれぞれの過程だけでなく、注射後にも生じる可能性がある。生物学的製剤の皮下注射に伴う注射部位疼痛を、全体的な疼痛、針挿入時の疼痛、薬剤注射中の疼痛、注射後10分の疼痛の4つに分類し、それぞれの疼痛をvisual analogue scale (VAS) を用いて評価した研究では、患者がこれらの疼痛を知覚していることが示唆されている⁴⁾。

II 注射部位疼痛の要因

さまざまな要因が注射部位疼痛に影響を与えることが報告されている^{3,5)}。要因は、注射器具の特性（針の外径、長さ、形状など）と製剤の特性（製剤の浸透圧、粘度、緩衝液の性質など）の2つに大きく分けることができるが、注射する部位や注射角度・速度も要因になりうる。本稿では、注射薬液量、注入速度、注射針の外径、形状、添加剤の種類、pH、注射する部位、および薬液温度が疼痛に及ぼす影響について、これまでの報告を紹介する。

1 薬液注入量

一般的に、皮下注射時の最大薬液注入量は1.5 mLであり、それ以上の注入量は疼痛と関連すると考えられているが、報告されているデータにはばらつきがある⁵⁾。ここでは、生理食塩

Key words : 皮下注射, 注射時疼痛, アドヒアランス低下, 製剤特性, 疼痛低減

水, アダリムマブ製剤, インスリングルルギン製剤, および G-CSF 製剤皮下注射時の薬液注入量による疼痛の違いについて紹介する。

1) 生理食塩水

生理食塩水を皮下注射し, 注入量と注射時疼痛の関連性を検討した各試験の結果からは, 注入量が1.0 mL以上になると注射部位疼痛が有意に増大する傾向が認められる。

海外の健康成人 18 名 (男性 9 名, 女性 9 名) を対象とした 2 日間の二重盲検無作為化試験では, 各試験日に生理食塩水 0.2 mL, 0.5 mL, 1.0 mL, 1.5 mL を各 2 回皮下注射し, VAS および verbal rating scale (VRS) により注射部位疼痛を評価した。VAS, VRS ともに 0.5 mL と 1.0 mL および 0.5 mL と 1.5 mL の間に有意差が認められ, 0.5 mL から 1.0 mL への注入量の増加が注射時疼痛を有意 (VAS ; $p < 0.05$, VRS ; $p < 0.01$) に増大させることが示唆された⁶⁾。

注射による治療を毎日受けている海外の 1 型または 2 型糖尿病患者 80 名を対象とした二重盲検無作為化試験では, 生理食塩水 0.1 mL, 0.4 mL, 0.8 mL, 2.25 mL を 5 種類の注入速度で各 1 回皮下注射を行い, 注射部位疼痛を VAS で評価したところ, 注入速度に関係なく, 2.25 mL で有意 ($p < 0.05$) に疼痛が増大した⁷⁾。

同様に, 注射による治療を毎日受けている海外の 1 型または 2 型糖尿病患者 82 名を対象とした二重盲検無作為化試験では, 生理食塩水 0.4 mL, 0.8 mL, 1.2 mL, 1.6 mL を 3 種類の注入速度で各 1 回皮下注射を行い, 注射 1 分後の注射部位疼痛を VAS で評価したところ, 注入速度に関係なく, 0.4 mL と 1.2 mL の間および 0.8 mL と 1.2 mL の間に, また, 1.6 mL は他の注入量と比較して有意 (0.4 mL vs 1.2 mL ; $p = 0.025$, 0.8 mL vs 1.2 mL ; $p = 0.027$, 0.4 mL vs 1.6 mL ; $p < 0.0001$, 0.8 mL vs 1.6 mL ; $p < 0.0001$, 1.2 mL vs 1.6 mL ; $p = 0.02$) な疼痛の増大を認めた⁸⁾。

2) アダリムマブ製剤

アダリムマブの旧製剤と新製剤を比較した研究では, 注射薬液量以外に添加剤や針外径も異なるものの, 注射薬液量の減少によって注射部位疼痛が有意に低減した。また, 他の生物学的製剤との比較においても注射薬液量の多いアダリムマブ製剤で注射部位疼痛が有意に増大した。これらの結果より, 生理食塩水と同様, 注射薬液量の増加は注射部位疼痛を有意に増大させると考えられる。

国内の関節リウマチ患者 25 名を対象に, 皮下注射時の注射部位疼痛を, 全体的な疼痛, 針挿入時の疼痛, 薬剤注射中の疼痛, 注射後 10 分の疼痛の 4 つに分類し, VAS で評価した研究では, 既存アダリムマブ製剤 (商品名: ヒュミラ® 皮下注, 40 mg/0.8 mL, 27 ゲージ (G) 針) と比較して, 添加物のクエン酸を除去した新規アダリムマブ製剤 (商品名: ヒュミラ® 皮下注, 40 mg/0.4 mL, 29 G 針) では, 4 種すべての疼痛においてスコアの有意 (全体的な疼痛 ; $p < 0.001$, 針挿入時の疼痛 ; $p < 0.001$, 薬剤注射中の疼痛 ; $p < 0.001$, 注射後 10 分の疼痛 ; $p < 0.001$) な低下を示した。また, 薬剤注射中の疼痛を faces pain scale で評価したところ, 疼痛を感じた患者割合は既存アダリムマブ製剤の 80% に対して, 新規アダリムマブ製剤では 20% と有意な低下を認めた⁴⁾。

国内の関節リウマチ患者 423 名を対象に, 既存アダリムマブ製剤を新規アダリムマブ製剤に切り替えた際の薬剤注射に伴う疼痛を Short-Form McGill Pain Questionnaire 2 (SF-MPQ-2) により評価した研究では, 切替え後に有意 ($p < 0.001$) にスコアが改善した。また, VAS による評価でも, 薬液注入時の疼痛が有意 ($p < 0.001$) に改善した⁹⁾。

海外の関節リウマチ患者を対象に, 既存および新規アダリムマブ製剤を交互に皮下注射し, 注射後即時の注射部位疼痛を VAS で評価した 2 つの試験 (計 125 名) では, 新規アダリムマブ製剤で, 有意 ($p < 0.001$) なスコアの低下を示した¹⁰⁾。

日常的に生物学的製剤を注射している国内の外来患者を対象に、ゴリムマブ製剤 0.5 mL (6名)、アダリムマブ製剤 0.8 mL (5名)、エタネルセプト製剤 0.5 mL (17名) の皮下注射時疼痛を薬液注入時痛と針刺入時痛に分けて評価した研究では、3 製剤間で針刺入時痛に有意差は認められなかった一方、薬液注入時痛は他の 2 製剤群と比較して、アダリムマブ製剤群でのみ有意 (ゴリムマブ製剤 vs アダリムマブ製剤; $p=0.014$, エタネルセプト製剤 vs アダリムマブ製剤; $p=0.007$) に強くなった¹¹⁾。

3) インスリン グラルギン製剤, G-CSF 製剤

インスリン グラルギン製剤および G-CSF 製剤を対象とした研究は限られるが、薬剤注入量の減少は注射部位疼痛を有意に低減させた。

国内のインスリン グラルギン製剤 (100 単位/mL) を使用している 2 型糖尿病患者 108 名を対象に、用量は同じだが薬剤注入量が 3 分の 1 になった高濃度インスリン グラルギン製剤 (300 単位/mL) に切り替えた際の注射部位疼痛を VAS により評価した研究では、有意 ($p<0.01$) にスコアが改善した¹²⁾。

G-CSF 製剤の皮下注射を受けている国内の血液疾患、呼吸器疾患患者および健康成人 (骨髄ドナー) を対象に、G-CSF 製剤の皮下注射時の薬液注入時痛を VAS によって評価した研究では、疼痛あり/なし群 (VAS: 4 cm 以上/未満) の群間差に有意に影響する因子は投与量 ($p=0.034$) であった¹³⁾。

4) まとめ: 薬液量の疼痛への影響

生理食塩水を含む多様な薬液の皮下注射投与では、注射薬液量の減少、とくに注射薬液量を 1.0 mL 未満に減少させることは、注射部位疼痛を有意に低減させる可能性がある。

2 注射針の外径および注入速度

1) 注射針の外径

一般的に、外径が小さく短い針ほど針挿入時の疼痛は低減され、外径が小さいほど痛みを伴う針挿入の頻度が低下する。

海外の健康成人各 30 名を対象に、自動穿針シ

ステムによる針挿入速度、角度、深さの制御下で、大腿部に 27 G、28 G、30 G、31 G、32 G の針を、または大腿部と腹部に 23 G、25 G、30 G の針を挿入し、被験者の疼痛を VAS で評価した 2 つの盲検試験では VAS スコアに有意差は認められなかった一方、針の外径は疼痛頻度と有意な正の相関を示した¹⁴⁾。

インスリン自己注射時にナノパスニードル 33 G 5 mm (T33) を 3 ヶ月以上使用している国内糖尿病患者 33 名を対象に、ナノパスニードル II 34 G 4 mm (T34) への切替え後 3 ヶ月以上経過した時点での針挿入時疼痛に関するアンケート調査を行った研究では、T34 への切替えにより疼痛は有意 ($p<0.001$) に改善した¹⁵⁾。

同様にインスリン自己注射時にナノパスニードル 33 G 5 mm (T33) を 1 ヶ月以上使用している国内糖尿病患者 151 名を対象にした研究では、ナノパスニードル II 34 G 4 mm (T34) への切替え後 1 ヶ月以上経過した時点での針挿入時疼痛は、T34 で有意 ($p<0.01$) に低減した¹⁶⁾。

2) 注入速度

注入速度の注射部位疼痛に与える影響については、疼痛に差が認められない報告が多い。

健康成人を対象に、注入速度を変えて、リドカイン溶液を皮下注射した研究では、注射時疼痛に有意差は認められなかった¹⁷⁾。また、生理食塩水の注入速度を評価した報告でも有意差は認められなかった^{7,8)}。

ヘパリン皮下注射を行った海外の患者 50 名を対象に、腹部にヘパリンを緩徐 (注入時間 30 秒) または急速 (10 秒) 皮下投与し、注射直後の注射部位疼痛を VAS によって評価した研究では、急速注入とくらべて緩徐注入で有意 ($p<0.001$) に疼痛が低減した¹⁸⁾。一方、ヘパリン皮下注射の注入速度と注射部位疼痛の関連性を解析した 2 件の論文のメタアナリシスでは、急速注入と緩徐注入との間に疼痛の有意差は認められなかった¹⁹⁾。

3 注射針の形状 (ベベル)

針先は複数の斜角 (ベベル) で形成されており、ベベルの角度および数により鋭さと形状が変化する。ベベルの数の違いによる注射部位疼痛の変化については、相反する報告がある。

3面ベベルと5面ベベルを比較した臨床試験では、3面ベベルに対して5面ベベルの貫通力は23%低いにもかかわらず、患者は痛みの違いを認識できなかった²⁰⁾。

目隠しをした糖尿病患者の腹部に外径、ベベル数などが異なる18種類の針を穿刺し、VASで疼痛を評価した海外の単盲検試験では、唯一2面ベベル針が標準的な3面ベベル針に対して有意 ($p < 0.01$) にVASスコアを増加させた²¹⁾。

4 緩衝液, pH

非経口製剤では、薬効成分の溶解性と安定性を最適化するために、種々の緩衝液によりpHや浸透圧が調整されており、これらが注射部位疼痛に影響することが知られている。

1) 緩衝液

一般的に、非経口製剤では0~100 mMのクエン酸緩衝液、ヒスチジン緩衝液、リン酸緩衝液、酢酸緩衝液が使用される。これら緩衝液のうちもっとも注射部位疼痛の強度が小さいのは10 mM以下の酢酸緩衝液であり、クエン酸緩衝液は注射部位疼痛との関連が報告されている。

海外の健康成人を対象にした盲検無作為化試験では、4種の緩衝液と各種添加剤を組み合わせた19種類の溶液を皮下注射し、VASにより注射後即時疼痛を評価することで、注射直後の注射部位疼痛を最小限に抑えるための原則を提示した²²⁾。①可能であれば緩衝液は使用しない、②緩衝液の使用が避けられない場合は、10 mM以下で低疼痛である酢酸緩衝液などを使用する。

生物学的製剤に含まれるクエン酸緩衝液と注射部位疼痛との関連を評価したメタアナリシスでは、クエン酸を含まない製剤で注射部位疼痛が低減されることが示唆された²³⁾。また、プラセボ対照試験を対象としたメタアナリシスで

は、クエン酸を含まない製剤とプラセボとの間に注射部位疼痛の有意差は認められなかった²³⁾。クエン酸緩衝液を含有する生物学的製剤と含有しない製剤を比較した国内研究では、クエン酸を含む製剤 (アダリムマブ製剤) で薬液注入痛が有意 (ゴリムマブ製剤 vs アダリムマブ製剤; $p = 0.014$, エタネルセプト製剤 vs アダリムマブ製剤; $p = 0.007$) に増大することが報告されている¹¹⁾。

2) 浸透圧, pH など

非経口製剤は等張液 (浸透圧約 300 mOsm/kg) として製剤化されるべきであるが、注入量を減らすために高張液として製剤化されることも多い³⁾。高張液は注射部位疼痛との関連性が報告されているが、0.5 mL以下の注入量であれば600 mOsm/kgでも比較的忍容性がある²⁴⁾。

pHも理想的には生理的pH付近で調整すべきであるが、薬効成分によっては、安定性および溶解性の点から困難な場合がある。注射部位の生理的pHよりも酸性側に傾いた製剤を皮下注射した場合、組織内の水素イオン濃度が増加し、痛覚に関連する侵害受容器が活性化する²⁵⁾。

タンパク質の凝集を抑えるために添加する非イオン性界面活性剤も注射部位疼痛と関連していると考えられており、Tween 20の代謝に伴う分解産物が、疼痛を含む注射部位反応の原因になりうるということが報告されている²⁶⁾。

5 注射部位

一般的に、注射部位の解剖学的な相違が疼痛強度に寄与していると考えられており、腹部と大腿部、上腕外側部と肘関節伸側部について、注射部位疼痛の比較検討が行われている。

1) 腹部と大腿部の比較

腹部と比較して、大腿部への皮下注射では注射部位疼痛が増大することが報告されている。

海外の健康成人50名を対象に、プラセボを腹部と大腿部に皮下注射し、注射直後の注射部位疼痛をVASで評価した非盲検無作為化プラセボ対照クロスオーバー試験では、大腿部のVASスコアが高くなる傾向が認められた²⁷⁾。また、

生理食塩水を腹部と大腿部へ皮下注射し、注射時疼痛を比較した研究でも、大腿部への注射で注射時疼痛が有意 ($p=0.013$, $p<0.0001$) に増大した^{7,8)}。

2) 上腕外側部と肘関節伸側部の比較

肘関節伸側部への皮下注射は、上腕外側部よりも注射部位疼痛が有意に低減することが報告されている。

エポエチンアルファの皮下注射を行っている国内の CAPD (連続携行式腹膜透析) 患者 19 名を対象に、上腕外側部と肘関節伸側部 (肘関節伸側部では皮膚を摘まみ上げた状態で注射) に 1~2 週の間隔で交互に 2 回ずつエポエチンアルファの皮下注射を行い、注射部位疼痛を聴取した。その結果、16 名 (84.2%) の患者が上腕外側部よりも疼痛が軽いと回答し、統計学的にも有意 ($p<0.005$) であった²⁸⁾。

6 薬液温度

注射剤を室温 (20~25°C) に戻すことで、痛みを低減することが報告されている。

低温の製剤は侵害受容器を活性化するため、注射剤を室温 (20~25°C) に戻すことで、痛みを低減する工夫が汎用されている^{3,29)}。

エリスロポエチン製剤 (低温保存製剤) を皮下注射している国内の CAPD 患者 15 名を対象に、室温に戻した製剤の皮下注射を行い、faces pain scale によって注射時の注射部位疼痛を評価した研究では、11 名のうち 9 名 (81.8%) が室温に戻すことによって疼痛が低減したと回答した³⁰⁾。

局所麻酔下での手術予定がある海外の孤立性マイボーム腺嚢胞患者 60 名を対象に、室温 (17~20°C, 冷) または体温 (37°C, 温) に調整した局所麻酔薬 (リグノカイン) を皮下注射し、注射部位疼痛を VAS で評価した二重盲検無作為化試験では、冷リグノカイン注射群は温リグノカイン注射群よりも VAS スコアの中央値が有意 ($p=0.02$) に高くなった³¹⁾。

III 痛みを低減する工夫

注射部位疼痛を低減する方法として、注射部位を圧迫するなどの物理的な刺激の付与、注射部位の冷却などが報告されている。

ゲートコントロール説に則ると、痛みを伴わない刺激を事前に注射部位に付与することで、神経伝達系のゲート遮断が生じ、注射に伴う痛み刺激の中樞神経への伝達が阻害される³²⁾。

腹部へのヘパリン皮下注射直後に、注射部位を 60 秒間指で圧迫する処置を行い、注射中の注射部位疼痛を無処置の場合と比較した研究では、圧迫群では無処置群よりも VAS スコアは有意 ($p<0.001$) に低減した³³⁾。

また、筋肉内注射を対象としたメタアナリシスでは、注射前および注射中に注射部位周辺の皮膚を指でたたく Helper skin tap 技法、指圧、器具による圧迫、摘まみ上げ、ShotBlocker の使用、マッサージ、または併用療法 (皮膚牽引、圧迫、迅速筋解離) といった物理刺激が、筋肉内注射による注射部位疼痛を有意 (Helper skin tap 技法; $p<0.00001$, 指圧; $p<0.00001$, 器具による圧迫; $p<0.00001$, 摘まみ上げ; $p=0.0003$, ShotBlocker の使用; $p<0.00001$, マッサージ; $p<0.00001$, 併用療法; $p<0.00001$) に低減させることが示されている³⁴⁾。

注射部位の冷却は、末梢神経のシナプス活性を低下させ、刺激伝導時間を遅延させることで疼痛を低減する³⁵⁾。実際、酢酸ゴセレリン^{36,37)}、黄体形成ホルモン放出ホルモン (LHRH)³⁸⁾、アダリムマブ³⁹⁾、ヘパリン³⁵⁾の皮下注射時に、氷、冷却スプレー、保冷剤による注射部位の冷却が注射部位疼痛を低減することが報告されている。一方、ヘパリン皮下注射部位の冷却を無処置と比較しても、注射中の疼痛に有意差は認められなかったとの報告もある³³⁾。

ま と め

皮下注射は、薬液注入する穿刺部位に柔軟な脂肪組織が豊富に含まれるため、筋膜を穿刺する筋肉内注射にくらべて注射時疼痛が比較的少

なく、静脈内注射よりも感染リスクが低いといった長所がある。そのため、とくに長期間繰り返し自己注射が必要な患者に適した投与方法である。しかし、真皮には痛覚、冷覚、触覚、熱覚神経などが存在するため、注射部位疼痛を避けることはできず、患者のアドヒアランスの低下、さらには期待する治療効果が得られる可能性（臨床的機能性）の低下へとつながる。注射部位疼痛の要因は多岐にわたるが、大きく3つに分けると、①穿刺および薬液注入の手技、②注射針などデバイス（注射器具）の特性、③製剤特性に分けることができる。①は注射針の穿刺部位、穿刺角度、薬液注入速度と注入圧など、②は注射針の外径、形状、素材など、③は注射薬液量、緩衝液の種類・濃度・pH、薬液温度などがあげられる。本稿では、これら注射部位疼痛の要因のうち、薬液量、注入速度、針の外径、形状、製剤に含有される緩衝液やそのpH、穿刺部位、および薬液温度に関する既報をまとめるとともに、注射部位の疼痛低減の工夫についても紹介した。近年は、皮下注射投与される多様な製剤が開発・上市されており、患者負担の軽減を見据えた適切な製剤選択が重要である。

【利益相反】 並木徳之は、第一三共株式会社より講演料、および原稿監修料を受領している。メディカルライティングにかかわる費用は、第一三共株式会社が負担した。

【謝辞】 筆者の指示に沿って、本総説の初稿作成と編集にご協力いただいた株式会社インフロント・メディカルパブリケーションズに御礼申し上げます。

文 献

- Haller MF. Converting intravenous dosing to subcutaneous dosing with recombinant human hyaluronidase. *Pharm Technol* 2007;31:118-32.
- Bittner B, Richter W, Schmidt J. Subcutaneous administration of biotherapeutics: An overview of current challenges and opportunities. *BioDrugs* 2018;32:425-40.
- Taghizadeh B, Jaafari MR, Zarghami N. New insight into the importance of formulation variables on parenteral growth hormone preparations: potential effect on the injection-site pain. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:963336.
- Yoshida T, Otaki Y, Katsuyama N, Seki M, Kubota J. New adalimumab formulation associated with less injection site pain and improved motivation for treatment. *Mod Rheumatol* 2019;29:949-53.
- Usach I, Martinez R, Festini T, Peris JE. Subcutaneous injection of drugs: literature review of factors influencing pain sensation at the injection site. *Adv Ther* 2019;36:2986-96.
- Jørgensen JT, Rømsing J, Rasmussen M, Møller-Sonnergaard J, Vang L, Musaeus L. Pain assessment of subcutaneous injections. *Ann Pharmacother* 1996;30:729-32.
- Zijlstra E, Jahnke J, Fischer A, Kapitza C, Forst T. Impact of injection speed, volume, and site on pain sensation. *J Diabetes Sci Technol* 2018;12:163-8.
- Heise T, Nosek L, Dellweg S, Zijlstra E, Præstmark KA, Kildegaard J, et al. Impact of injection speed and volume on perceived pain during subcutaneous injections into the abdomen and thigh: a single-centre, randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:971-6.
- 小林大介, 長谷川絵理子, 村松春菜, 伊藤聡, 阿部麻美, 大谷博ほか. 皮下注生物学的製剤の注射時痛の比較: アダリムマブ 0.4 ml 皮下注製剤の評価. *臨リウマチ* 2017;29:251-60.
- Nash P, Vanhoof J, Hall S, Arulmani U, Tarzynski-Potempa R, Unnebrink K, et al. Randomized crossover comparison of injection site pain with 40 mg/0.4 or 0.8 mL formulations of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Ther* 2016;3:257-70.
- 茂呂貴知. 皮下注射生物学的製剤注射時の疼痛比較. *臨リウマチ* 2014;26:126-9.
- Murata T, Tone A, Kouyama R, Kamiuchi K, Narasaki K, Tsuruo M, et al. The effect of high-concentration insulin glargine on the quality of life of patients with type 2 diabetes mellitus: a pre-post study (HIGH-QOL STUDY). *Intern Med* 2019;58:2943-8.
- 脇谷内里美, 砂後谷かね子, 舟川由美子, 清水真佐子, 安納美知子, 川尻征子. G-CSF 製剤 (顆粒球コロニー刺激因子) の皮下注射時における痛みに関する実態調査. *日看会論集: 看総合* 2005;36:40-2.
- Arendt-Nielsen L, Egekvist H, Bjerring P. Pain following controlled cutaneous insertion of needles with different diameters. *Somatosens Mot Res* 2006;23:37-43.
- 二神咲子, 由井蘭陽一, 楨林智子. ペン型注入器用注射針変更による患者使用感の違いに関する検

- 討. 医療薬 2015;41:624-9.
- 16) 朝倉俊成, 清野弘明. ペン型注入器用ディスプレイ注射針「ナノパスニードルⅡナノパス 34」の有用性: ナノパスニードルナノパス 33 との比較評価. 医と薬学 2013;69:137-46.
 - 17) Tangen LF, Lundbom JS, Skarsvåg TI, Wågø KJ, Ballo S, Hjelseng T, et al. The influence of injection speed on pain during injection of local anaesthetic. *J Plast Surg Hand Surg* 2016;50:7-9.
 - 18) Zaybak A, Khorshid L. A study on the effect of the duration of subcutaneous heparin injection on bruising and pain. *J Clin Nurs* 2008;17:378-85.
 - 19) Mohammady M, Radmehr M, Janani L. Slow versus fast subcutaneous heparin injections for prevention of bruising and site pain intensity. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;6:CD008077.
 - 20) De Tommasi F, Silvestri S. Influence of insulin pen needle geometry on pain perception and patient's acceptability: a review. *Technologies* 2024;12:233.
 - 21) Præstmark KA, Jensen ML, Madsen NB, Kildegaard J, Stallknecht BM. Pen needle design influences ease of insertion, pain, and skin trauma in subjects with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2016;4:e000266.
 - 22) Shi GH, Pisupati K, Parker JG, Corvari VJ, Payne CD, Xu W, et al. Subcutaneous injection site pain of formulation matrices. *Pharm Res* 2021;38:779-93.
 - 23) Junker S, Ebert O, Bartsch R. A systematic literature review of injection site pain perception in adult patients treated with citrate-free and citrate-containing biologic agents. *Curr Rheumatol Rev* 2023;19:303-13.
 - 24) Kim SH, Park JH, Kim YI, Kim CW, Han MC. Experimental tissue damage after subcutaneous injection of water soluble contrast media. *Invest Radiol* 1990;25:678-85.
 - 25) Bunke J, Sheikh R, Hult J, Malmsjö M. Buffered local anesthetics reduce injection pain and provide anesthesia for up to 5 hours. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2018;71:1216-30.
 - 26) Singh SK, Mahler HC, Hartman C, Stark CA. Are injection site reactions in monoclonal antibody therapies caused by polysorbate excipient degradants? *J Pharm Sci* 2018;107:2735-41.
 - 27) Portron A, Jordan P, Draper K, Muenzer C, Dickerson D, van Iersel T, et al. A phase I study to assess the effect of speed of injection on pain, tolerability, and pharmacokinetics after high-volume subcutaneous administration of gantenerumab in healthy volunteers. *Clin Ther* 2020;42:108-20.e1.
 - 28) 廣瀬悟, 松田昭彦, 御手洗哲也, 磯田和雄, 長澤龍司, 板倉行宏ほか. APD 患者における rHuEPO 製剤の肘関節伸側部皮下注射に関する検討. 臨透析 1998;14:1385-90.
 - 29) St Clair-Jones A, Prignano F, Goncalves J, Paul M, Sewerin P. Understanding and minimising injection-site pain following subcutaneous administration of biologics: a narrative review. *Rheumatol Ther* 2020;7:741-57.
 - 30) 渡辺由香里, 佐藤しげ子, 佐藤美代, 佐々木美穂, 佐々木良子, 古川達也ほか. エリスロポエチン製剤の注射時の疼痛軽減について. 看実践の科学 1999;24:61-4.
 - 31) Bell RW, Butt ZA, Gardner RF. Warming lignocaine reduces the pain of injection during local anaesthetic eyelid surgery. *Eye (Lond)*. 1996;10:558-60.
 - 32) Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 1965;150:971-9.
 - 33) Karadağ S, Aydinli A, Yilmaz C, Tutar N. Effect of cold application and compression on pain and bruising in subcutaneous heparin injection. *J Vasc Nurs* 2023;41:22-6.
 - 34) Cmc S, Lord H, Vargese SS, Kurian N, Cherian SA, Mathew E, et al. Effectiveness of physical stimulation for reducing injection pain in adults receiving intramuscular injections: a systematic review and meta-analysis. *JB I Evid Synth* 2023;21:373-400.
 - 35) Wang H, Guan J, Zhang X, Wang X, Ji T, Hou D, et al. Effect of cold application on pain and bruising in patients with subcutaneous injection of low-molecular-weight heparin: a meta-analysis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2020;26:1076029620905349.
 - 36) 貫井昭徳, 森田辰男. 酢酸ゴセレリン注射時における局所冷却による疼痛緩和効果の検討. 癌と化学療法 2011;38:967-72.
 - 37) Naya Y, Hagiwara N, Takeuchi I, Mori M, Inagaki A, Nakanouchi T, et al. Fifteen-second skin icing using a frozen gel pack is effective for reducing goserelin injection pain. *Urol Int* 2014;93:202-6.
 - 38) 野村長久, 角田和子, 大田聡子, 土井克美, 三好和也, 長谷川泰久ほか. LHRH アゴニスト注射時における冷却法の除痛効果. 癌と化療 2014;41:221-4.
 - 39) 三宅千春, 畔上めぐみ, 伊藤彩奈. 関節リウマチ治療におけるアグリムマブ注射時痛の緩和方法冷罨法の実施を試みて. 日看会論集: 成人看 II 2010;40:245-7.

Tips for Pain Relief

Causes and Countermeasures for Pain in Subcutaneous Formulation

Noriyuki Namiki

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Teikyo Heisei University

Subcutaneous injection, in which a drug solution is injected through a needle puncture into a region with a large amount of the flexible fatty tissue below the skin, has several advantages, such as relatively less pain during injection compared to intramuscular injection, in which the muscle membrane is punctured, and a lower risk of infection than intravenous injection. Therefore, subcutaneous injection is considered to be a particularly suitable administration method, especially in patients who need repeated self-injection for an extended time period. However, since the dermis has pain, cold, tactile, and thermal receptors, pain associated with injection (injection-site pain) is unavoidable. Therefore, there is concern about decreased patient adherence with subcutaneous injections, reducing the possibility of achieving the expected therapeutic effect (clinical functionality). Various factors are involved in injection-site pain, which can be divided into three main categories: (1) the technique of puncture and drug injection, such as the injection site, puncture angle, injection speed, and pressure; (2) the parameters of the injection equipment, such as the outer diameter, shape, and material of the injection needle; and (3) parameters of the drug formulation, such as the injection volume, formulation temperature, preservative type, amount, concentration, and pH. This article summarizes previous reports on the injection volume, injection speed, needle outer diameter, needle shape, additives, pH, injection site, and formulation temperature in relation to subcutaneous injection pain, and presents measures to reduce injection-site pain.

<2025年4月24日 受稿>