

院内製剤「IVH用ヘパロック-シリンジ注」の開発と評価

濃沼政美*†^{1,2}, 西澤光代†¹, 瀬尾 誠†¹, 高瀬知永†¹,
 平野公晟†¹, 伊藤克敏†², 荒川秀俊†², 前田昌子†²
 日本医科大学付属病院薬剤部†¹
 昭和大学薬学部臨床分析化学教室†²

Development and Evaluation of In-Hospital Preparations,
 “Heparin Lock Syringe Solution for IVH”

Masayoshi Koinuma*†^{1,2}, Mitsuyo Nishizawa†¹, Makoto Senoo†¹, Tomonaga Takase†¹, Masaaki Hirano†¹,
 Katsutoshi Ito†², Hidetoshi Arakawa†² and Shoko Maeda†²
 Department of Hospital Pharmacy Nippon Medical School†¹
 Department of Clinical Analytical Chemistry, Showa University Pharmaceutical Sciences†²

[Received November 29, 2001]
 [Accepted September 3, 2002]

The most important aspect of an indwelling inter vascular catheters is to maintain the patency of the catheter. We recently developed a Heparin Lock Flush Solution Kit for use with center vein catheters (only in use at our Hospital). The kit consists of a syringe filled with 9 mL of normal saline (NS) and 1 mL of heparin (1000 IU/mL). We performed the following tests to evaluate the stability, sterility, seal, and dust identification in the preparation. The stability and sterility data indicated that heparin maintained its potency and had no bacterial contamination for 3 months. Testing the seal of the syringe indicated that the seal remained patent at a temperature range of 5 °C to 60 °C. We also found that even if we sterilized a syringe made of polypropylene using ethylene oxide gas (EOG), no toxins (i.e., ethylene oxide, ethylene chlorohydrin, ethylene glycol) were produced. Next, we examined the preparation time and cost to evaluate the practical benefit of developing the kit. According to our results, the estimated preparation time and cost were 43% and 29% less than for previous methods, respectively. Finally, we put a label on the medicine kit to prevent any misuse by the medical staff.

Keywords — prefilled syringe, Heparin Lock Flush Solution Kit, IVH (Intravenous Hyperalimentation), medical economics, gas sterilization

緒 言

ヘパリン生食液は、米国では「Heparin Lock Flush Solution」として USP¹⁾に収載され、クローズド・システム特殊注射器具「TUBEX™」にヘパリン生食液をあらかじめ充填した製剤として製薬メーカーより供給されてい

る²⁾。わが国でも、かねてより市販化が要望されており、2000年4月、日本病院薬剤師会が厚生労働省および日本製薬団体連合会に対し「ヘパリン生食液の製造販売に関する要望書」が提出され、製品化に向けて各方面で調整が行われている。従来、ヘパリン生食液の調製は、病棟等の一般環境下で行われる場合が多く、混合時に異

†¹ 文京区千駄木1-1-5 ; 1-1-5, Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-8603 Japan

†² 品川区旗の台1-5-8 ; 1-5-8, Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo, 142-8555 Japan

物や細菌などの汚染が起きる可能性があった³⁾。そこで筆者は、ヘパリン生食液を、単なるヘパリンと生理食塩液の混合液と捉えず、臨床の需要および薬学的根拠に基づいた製剤設計と製法の構築を行い、院内製剤として開発した。開発目標は、院内製剤の品質確保、他剤との差別化による誤投薬防止および医療過誤の防止、剤形の工夫による利便性の向上、調製経費の削減、院内の人的資源の効率化とした。そして開発した院内製剤を「IVH用ヘパロッカーシリンジ注」と命名し、4項目の製剤試験を行った。安定性試験は、経時的な医薬品性能の評価を行うことを目的とした。無菌試験は、構築した製法における無菌性の立証、保存による製剤の耐微生物性を確認するために実施した。密封性試験は、密封性とシリンジキャップ選定の妥当性を確認することを目的とした。不純物の確認試験は、製剤容器に施したエチレンオキサイドガス (EOG) 滅菌により、エチレンオキサイド (EO)、被滅菌物の塩素イオンと反応して生成されるエチレンクロロヒドリン (ECH) および、水と反応して生成されるエチレングリコール (EG) が容器へ残留しないことを確認するために行った。

そしてさらに、院内製剤「IVH用ヘパロッカーシリンジ注」を開発したことによる日本医科大学付属病院での有用性を評価するため、開発前と開発後における作業時間と調製経費について比較検討した。

方 法

1. ヘパリン生食液の需要調査

当院病棟において習慣的に調製されていたヘパリン生食液の調製手順、および使用方法についての看護手順書を入手した。また1回使用量、調査期間中の使用回数、および院内製剤化に対する要望については実態調査として簡単なアンケートを作成し実施した。アンケート方法は記述式とし、日本医科大学付属病院 (1,164床・22診療科) の全病棟 (24病棟) 勤務室を対象に調査した。調査期間は、平成10年5月8日～15日の7日間とした。

2. 製剤材料

開発した院内製剤「IVH用ヘパロッカーシリンジ注」の製剤処方および規格を図1に示す。剤形はプレフィルドシリンジ (以下、PFSと略す) 剤形を採用し、規格は1規格10mLとした。原料医薬品は、1バイアル (10mL) 中にブタ腸粘膜より精製されたヘパリンナトリウム10,000単位と、1.0%ベンジルアルコールを含有する日本薬局方ヘパリンナトリウム注射液「ノボ・ヘパリンTM注1000 (アベンティス (株))」を使用した。溶解剤は日本薬局方生理食塩液1,000mL (テルモ (株))を用いた。

Rp)

ノボ・ヘパリン注1000^{※1} (ヘパリンナトリウム 1,000IU/mL) 1.0 mL
生理食塩液^{※2} Ad. 10.0 mL

※1.アベンティス (株) ・※2.テルモ (株)

図1. 院内製剤「IVH用ヘパロッカーシリンジ注」の製剤処方

看護手順書および使用実態アンケート結果を参考に作成した院内製剤「IVH用ヘパロッカーシリンジ注」の製剤処方。1回使用量 (10mL) をあらかじめシリンジ内に充填したプレフィルドシリンジ (PFS) 製剤。

シリンジ (容器) は、厚生省告示ディスポーザブル注射筒基準に適合したポリプロピレン製ディスポシリンジ「テルモシリンジTM 針無し10mL (テルモ (株))」を用いた。またキャップは、適当な国内製品が存在しないため、海外でシリンジキャップとして汎用される「Disk-PackTM Syringe Tip Cap-Luer Slip (Baxa) Green」をシリンジの密栓用に採用した。なお、ヘパリンロックの処置には通常、注射針は使用しないため、製剤への針の添付は行わなかった。製剤名ラベルは事務用ラベルとして汎用される「テプラTM PRO (キングジム (株)) Yellow」を使用し、2.2×0.8cmのラベルを作成した。被包は厚さ0.08mmのプラスチック性フィルムを袋状 (外寸7×21cm) に加工した。プラスチック製フィルムの材質は、エチレンオキサイドガスが透過し、かつ防湿性・耐薬品性に優れ、安価であることを前提に、高密度ポリエチレン樹脂を採用した。品質管理上の製品番号としては、製剤年月日および使用期限を被包表面に表示することとした。形状を図2に示す。

3. 製法

院内製剤「IVH用ヘパロッカーシリンジ注」の製法を図3に示す。ノボ・ヘパリンと生理食塩液を混合し、高圧蒸気滅菌装置 YK-204 (サクラ精器 (株)) を使用し、121℃20分間の高圧蒸気滅菌を行った。滅菌容器は、1,000mL耐圧瓶 (ギヤマン (株)) を使用した。薬液の異物ろ過は、「テルフュージョンTM ファイナルフィルター PS; 膜孔径0.2μm, ろ過面積6.15cm² (テルモ (株))」を用いた。また交換間隔は4,000mLろ過ごとに1回とした。薬液のシリンジへの充填は、分注ポンプ「BAXA リピーターポンプ」を使用した。ポンプ流速は低速レベル7、充填間隔4秒、充填液量はシリンジ1剤

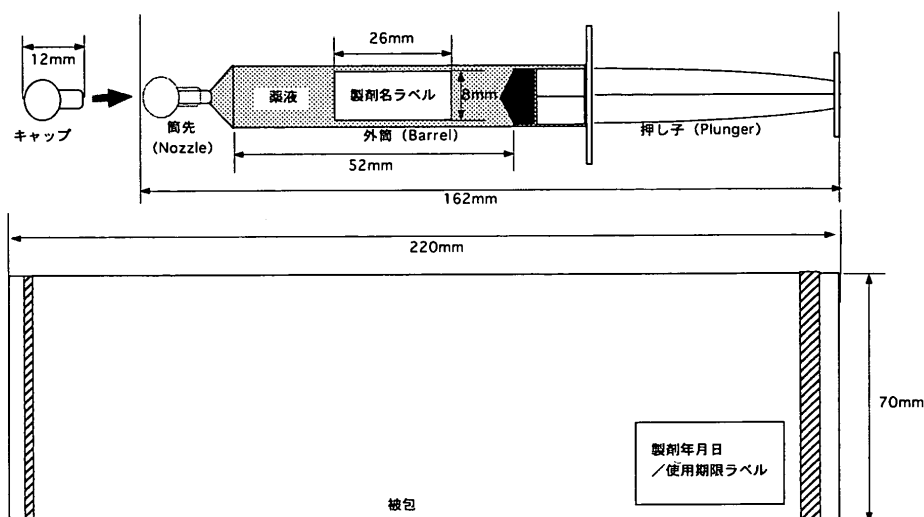


図2. 院内製剤「IVH用ヘパロック-シリンジ注」の形状

キャップ (DiskPack™ Syringe Tip Cap-Luer Slip (Baxa) Green)・シリンジ (テルモシリンジ™ 針無し10mL (テルモ (株)))・被包 (厚さ0.08mm, 高密度ポリエチレン樹脂性フィルムを袋状に加工)・製剤名ラベル (テプラ™PRO (キングジム (株))) Yellow)

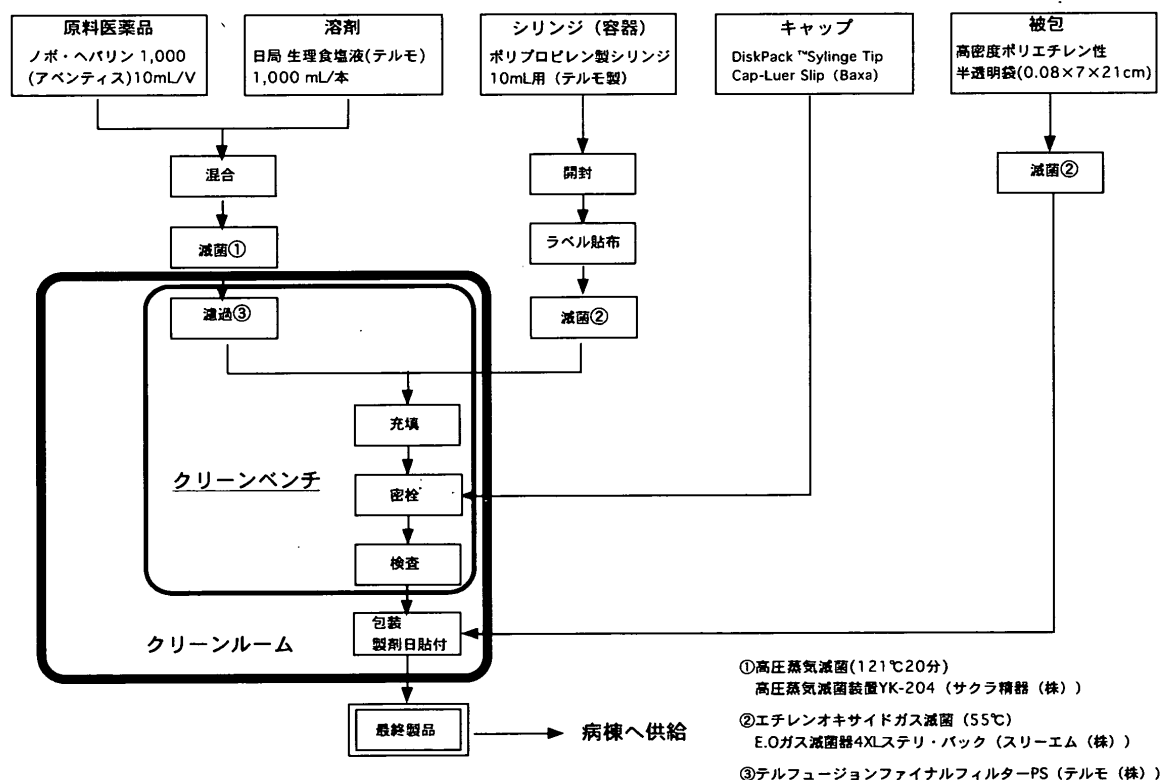


図3. 院内製剤「IVH用ヘパロック-シリンジ注」の製法

製剤の品質確保を条件に、院内における限られた設備、人的労力を有効に活用する製法を構築した。

に対し10mLの薬液の充填を行い、充填後に実容量検査、不溶性異物検査を実施した。なお不溶性異物検査

は、日本薬局方(第14改正)注射剤の不溶性異物検査法(第1法)に従い実施した。また充填、密封および包装

作業は、NASA 基準クラス100を維持したクリーンルーム内で行った。なお、クリーンルームシステムは非層流型とし、さらに局所クリーン設備として垂直気流式クリーンベンチを併用した。製剤名の表示は、薬剤の誤投薬防止を目的に、シリンジ外筒（計量目盛と重ならない部位）に直接ラベルを貼付することとした。ラベル貼布済みシリンジおよび被包は、エチレンオキサイドガス滅菌器 4XL ステリ・バック（スリーエム（株））を使用し、エチレンオキサイド滅菌を行った。滅菌温度は55℃、毒性物質の残留を防止するためエアレーション時間は8時間とした。被包の密封は、「HOGY バッグシーラー HS-305（ホギ（株））」を使用した。製剤年月日及び使用期限の表示は、SATO ハンドラベラー（サトウ（株））を使用し被包にラベル貼付を行った。工程管理は「IVH 用ヘパロック-シリンジ注」専用の工程管理票（図4）を作成し用いた。

4. 安定性試験・無菌試験

製法（図3）に従い、400剤の「IVH 用ヘパロック-シリンジ注」を調製し、最終製品から無作為に抽出した計12検体を安定性試験の試料とした。また同様に、無作為に抽出した計40検体を無菌試験の試料とした。原料医薬品は、ノボ・ヘパリン注1000（Lot No. 127U079；アベ

ンティス（株））を使用した。ヘパリンナトリウムの力価測定用に、ヘパリンナトリウム標準品（国立医薬品食品衛生研究所）、硫酸塩・牛全血（ジャパンラム）、アセトン乾燥牛脳（シグマ）を用いた。細菌試験用にチオグリコール酸培地（栄研化学）、真菌試験用にトリプトソイブイオン培地（栄研化学）を用いた。

試料を遮光・室温の環境で、15, 30, 60, 90日間保存した。各々の期間保存後、試料を被包から取り出し、シリンジ内の薬液を日本薬局方「ヘパリンナトリウム」の定量法に準じてヘパリンナトリウムの力価測定を行った（ $n=3$ ）。またこの際、調製濃度から算出された理論値を100%として解析した。また同様に日本薬局方（第14改正）一般試験法「無菌試験 1. 直接法」に準じて無菌試験を行った（ $n=5$ ）。

5. 密封性試験

製法（図3）に従い、400剤の「IVH 用ヘパロック-シリンジ注」を調製し、最終製品の中から無作為に抽出した5検体を試料、1検体を対照とした。塩化メチルロザニリン（和光試薬特級）1 w/v% 水溶液を調製し、色素溶液とした。試料の被包を開封し、薬液充填済みシリンジを取り出しトレイ上に並べた。完全に試料が浸漬するまで色素溶液をトレイに注ぎ、上部を食品包装用ラップ

「IVH 用ヘパロック-シリンジ注」品質・工程管理票

日本医科大学付属病院薬剤部 製剤室

製剤（工程）開始日		H 13 / 5 / 14 (A)		備考欄 400本 × 2				
最終製品完成日（製剤年月日）		H 13 / 5 / 15 (X)						
製剤使用期限		H 13 / 8 / 15 ()						
最終製品の無菌検査結果		合格 $\ominus$ 不合格 $\oplus$						
材料	Lot番号	使用規格数	使用量(mL)	記録者印	確認者印			
ノボ・ヘパリン注1,000 (アベンティス) 10 mL/V	10027A	80 バイアル	800mL	(濃)	(西)			
生理食塩液（テルモ） 1,000 mL/B	016312MA	8 バッグ	7200mL	(濃)	(西)			
全量	-	-	8,000mL					
調製可能剤数		800 本		最終製品数 808 本				
作業工程	薬液混合	高圧蒸気滅菌 (滅菌器No.)	濾過・充填	密封・異物検査	製剤日貼付	シリンジ EOG滅菌依頼	包材 EOG滅菌依頼	最終製品 無菌試験依頼
実施者印	(濃)	(濃)	(濃)	(西)	(小西)	(濃)	(濃)	(西)
開始日時	5/14 13:45	5/14 14:20	5/15 9:00	5/15 13:30	5/15 16:30	5/15	5/15	5/15 17:00
終了日時	5/14 14:10	5/14 16:00	5/15 12:45	5/15 16:30	5/15 17:00	5/15 (西)	5/15 (西)	5/15 14:00
確認者印	(西)	(西)	(西)	(濃)	(西)	(濃)	(濃)	(濃)

図4. 院内製剤「IVH 用ヘパロック-シリンジ注」の品質・工程管理票の記載例
GMP の概念に基づき、すべての作業行程を文書化し管理した。

フィルムにて被った。次いで5℃と60℃の温度条件にそれぞれ2日間のサイクルで10日間保存した。対照は、色素溶液の代わりに、日本薬局方注射用水を用いた。保存後、シリンジ内の薬液の色調を日本薬局方（第14改正）通則、性状の項に準じ観察した（図5）。

6. 不純物の確認試験

製法（図3）に従い、400本のポリプロピレン製ディスポシリンジ「テルモシリンジ™ 針無し10mL（テルモ（株）」）をメーカー包材より取り出し、シリンジ外筒表面に1本ずつ製剤ラベル「テプラ™ PRO ラベル（キングジム（株）」）（2.2×0.8cm）を貼布した。次いで、滅菌バッグHM（ホギメディカル（株））に入れ密封し、エチレンオキサイドガス滅菌を行い、再び滅菌バッグから各々の残留物につき3検体ずつを無作為に抽出し毒性物質定量用試料とした。測定ポイントは滅菌24時間後、72時間後の試料を用いた。

1) エチレンオキサイドの定量

試料を滅菌バッグより取り出し、あらかじめ重量を測定したサンプル瓶に裁断して入れ、重量を測定した。プロピレンオキサイド含有エタノールを試料が浸漬する程度加え、再び重量を測定した。60℃オーブン内に1時間放置し、氷冷後ガスクロマトグラフィーにより抽出液中のEO濃度を測定し、試料材料1gあたりの残留量を求めた。

2) エチレングリコール、エチレンクロロヒドリンの定量

試料を滅菌バッグより取り出し、あらかじめ重量を測定したサンプル瓶に裁断して入れ、重量を測定した。精

製水を試料が浸漬する程度加え、再び重量を測定した。室温で24時間放置し、ガスクロマトグラフィーにより抽出液中のEGおよびECH濃度を測定し、試料材料1gあたりの残留量を求めた。

3) 測定条件

エチレンオキサイド；装置はGC-14B（島津製作所）、カラムはFlexol 8N8（4m×3mm I.D.）を用い、カラム温度は80℃、注入口温度は120℃、キャリアガスは窒素を用い、流速は30mL/minとして2μLの試料を注入し分析した。

エチレングリコール、エチレンクロロヒドリン；装置はGC-14B（島津製作所）、カラムはPEG6000（2m×3mm I.D.）を用い、カラム温度は140℃、注入口温度は220℃、キャリアガスは窒素を用い、流速は30mL/minとして2μLの試料を注入し分析した。

7. 有用性の評価

1) 試料の調製

A 法（従来法）

従来法として、看護学の成書等⁴⁾に基づいて院内で規定された看護手順書「ヘパリン生食の作成手順（IVHライン用）」に従い、病棟看護師0がIVHラインに使用するヘパリン生食液を使用時に混合調製していた方法をA法とした。調製方法は、作業手順は、一般環境下で22G針付き10mLディスポシリンジを用い、生理食塩液（大塚製薬：20mL/A）から9mL、ノボ・ヘパリン（アベンティス（株）：5mL/A）から1mLをそれぞれのアンプルより採取し、シリンジ中で混合し全量を10mLとした。再度ニードルキャップを針先に装着し、シリンジ外

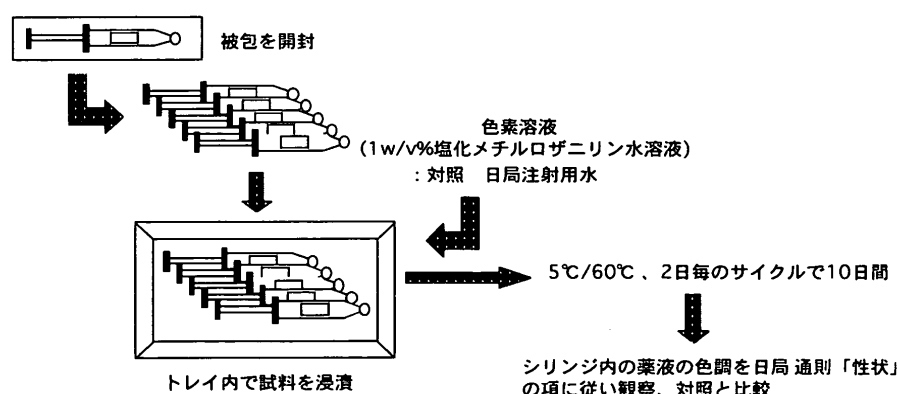


図5. 院内製剤「IVH用ヘパロックシリンジ注」に対する色素透過性試験
シリンジキャップが、温度変化により開栓し品質劣化や製剤不良を引き起こさないことを確認するため、最終製品に対し温度変化を伴う色素透過性試験を実施し、密封性およびシリンジキャップ選定の妥当性を確認した。

筒に油性ペンで「IVH ヘパ生」と記載し、試料とした。
 なお、IVH ラインに使用するヘパリン生食液は、作り置きによる薬液の微生物汚染を防ぐ目的で、必ず使用時に混合調製することとされていた。したがって調製単位は1回1剤である。

B 法 (院内製剤による方法)

薬剤師が製法 (図3) に従い、「IVH 用ヘパロック-シリンジ注」を調製し、院内製剤として供給する方法をB法と仮定した。工程完了は被包は密封後、製剤日を貼付し終えた段階とした。調製単位は、製法上1回400剤とした。

2) 作業時間および人件費

被験者は、製剤担当者として院内製剤「IVH 用ヘパロック-シリンジ注」の調製作業を業務とする薬剤師3名とした。方法はA法、B法に対し、全工程を被験者1名で、1調製単位の作業を完了するまでの作業時間を操作区分ごとにストップウォッチにて測定し合計した。試験回数はA法、B法に対し各々3回実施した。要した作業時間を集計し、1剤 (10mL) 当たりの平均調製時間に換算し比較を行った。なお、B法における高压蒸気滅菌およびエチレンオキサイド滅菌の滅菌時間は、工程進行中に他の作業を実施することが可能であるため、被験者の作業時間に含まないこととした。また、医療従事者の人件費は1時間あたり2,500円として試算した。

3) 調製経費

A法、B法それぞれについての調製に必要な経費を集計し、1剤 (10mL) 当たりの調製経費を算出した。なお価格については、医薬品は薬価、医療材料他はメーカー希望小売価格を参照した。なお、B法における薬液の高压蒸気滅菌経費および包材のエチレンオキサイド滅菌経費は、滅菌器内に院内で使用される他の滅菌物が共存し単独で滅菌されることはまれなため、調製経費には含ま

ないこととした。

結 果

1. ヘパリン生食液の需要調査

当院におけるヘパリン生食液の混合比は、看護手順書によりIVHライン用 (ノボ・ヘパリン (1,000 I.U./mL) : 生理食塩液 = 1 : 9)、末梢ライン用 (1 : 99) の2種と規定されていた。さらにIVHライン用のヘパリン生食液は、10mL単位で、使用することにより調製することも規定されていた。アンケートでは、24病棟中9病棟は使用量の算出が不可能、調査対象がない等の理由で回答を得られなかった。回答を得た15病棟においてIVHライン用のヘパリン生食液の1回使用量は、10mL (7病棟)、5~10mL (3病棟)、8mL (1病棟)、5mL (1病棟) と80%の病棟において10mL以下の結果であった。ただし、中心静脈圧測定カテーテルのフラッシュ、中心静脈確保の際の穿刺、培養用血液の採取の際には10~20mL (2病棟)、10~15mL (1病棟) 使用すると回答も得られた。15病棟におけるIVHラインに使用するヘパリン生食液の1週間の総使用量は、計1,200mL (1病棟平均80mL) であった。このため病棟で用いられるすべてを製剤化した場合の予想供給量は、残り9病棟においても同量が消費されたと想定した場合には、週に1,920mL、月間で7,880mLと試算された。結果、1規格を10mLとして製剤化した場合は、月間供給量は約800剤と予想された。

2. 安定性試験・無菌試験

製剤中のヘパリンナトリウムの力価測定を行った結果、経時的なヘパリンナトリウムの力価の低下は認められず、薬局方における規格値である90~110%の範囲内であった (表1)。また無菌試験は、3カ月後に至るまで

表1. 製法に従い調製された院内製剤「IVH 用ヘパロック-シリンジ注」に含有されるヘパリンナトリウムの力価
 (値は、調製濃度から算出された理論値を示す)

	試料 i	試料 ii	試料 iii	平均値	規格 (JP)
15日	98.4%	97.1%	98.5%	98.0%	90~110%
30日	96.7%	98.1%	96.9%	97.2%	
60日	98.8%	97.0%	98.2%	98.0%	
90日	96.6%	97.2%	95.6%	96.5%	

(n=3) ※製剤の保存条件: 遮光・室温

のすべての測定ポイントにおいて、陰性であった(表2)。

3. 密封性試験

試験後のすべての試料におけるシリンジ内の薬液の性状は、日本薬局方ヘパリンナトリウム注射剤の項と同じく無色～淡黄色透明であった。また、対照と比較しても明らかな着色は観察されなかった。

4. 不純物の確認試験

各試料中に残留するエチレンオキサイド(EO), エチレングリコール(EG), エチレンクロロヒドリン(ECH)濃度を表3に示す。滅菌1日後は、EOのみが極微量であるが試料への残留が認められた。しかし滅菌3日後ではすべての試料においての残留物は検出限界以下となった。

5. 有用性の評価

1) 作業時間・人件費

被験者3名の平均勤務年数は、6.2年、うち注射薬ミキシング経験年数は3.8年であった。そして3名の被験者がIVHラインに使用するヘパリン生食液10mLを1剤調製するのに要した作業時間は、A法で平均95秒、B法で平均54秒であった(表4)。この結果から「IVH用ヘパ

ロッカーシリンジ注」を院内製剤として開発したことにより、従来よりも医療従事者がヘパリン生食液の調製に費やしていた作業時間を1剤あたり41秒、約43%短縮することが可能と推定された。また2000年度上半期の月平均で「IVH用ヘパロッカーシリンジ注」を病棟へ供給した剤数は、約2,050剤/月間(図6)である。このことから、作業時間を月あたりに換算すると、41秒×2,050剤=84,050秒(=23.3時間)、さらに年間では280時間分の医療従事者の労働時間の短縮が可能と試算された。また医療従事者の時給を2,500円として、作業時間の短縮分を人件費として換算し評価した場合、2,500円×279.6時間=699,000円の人件費を1年間に削減することが可能と試算された

2) 調製経費

IVHラインに使用するヘパリン生食液10mLを1剤調製する際に必要な経費は、A法165円、B法117円であった(表5)。この結果から「IVH用ヘパロッカーシリンジ注」を開発したことにより、ヘパリン生食液の調製に要する経費を1剤あたり48円、約29%削減することが可能になったと推定された。前述したとおり、2000年度上半期「IVH用ヘパロッカーシリンジ注」を病棟へ供給した剤数は、月平均約2,050剤である。このことから、月あ

表2. 製法に従い調製された院内製剤「IVH用ヘパロッカーシリンジ注」の無菌試験

	細菌試験(直接法)	真菌試験(直接法)	規格
15日	適合 (0/5)	適合 (0/5)	陰性
30日	適合 (0/5)	適合 (0/5)	
60日	適合 (0/5)	適合 (0/5)	
90日	適合 (0/5)	適合 (0/5)	

(n=5) ※製剤の保存条件：遮光・室温

表3. エチレンオキサイドガス滅菌後の残留物濃度

試料 (EOG処理容器 (シリンジ))		EO	ECH	EG
エアレーション 終了24時間後 (μg/g)	i	0.57	ND	ND
	ii	0.64	ND	ND
	iii	0.55	ND	ND
エアレーション 終了後72時間 (μg/g)	i	ND	ND	ND
	ii	ND	ND	ND
	iii	ND	ND	ND
FDA基準値 (医療用具国内申請基準値)		25以下	25以下	250以下

ND：検出限界以下 (n=3)

表 4. 従来法 (院内製剤の開発前) と現行法 (開発後) における調製作業時間の比較

	作業時間（秒）	従来法：A法（用時シリンジ混合） 調製単位：1剤／回				現行法：B法（院内製剤一括調製） 調製単位：400剤／回			
被験者	test	1回目	2回目	3回目	平均	1回目	2回目	3回目	平均
i	1調製単位	↓	↓	↓	↓	21367.5	20644.3	19043.8	20351.9
	1剤	94.1	92.5	92.4	93.0①	53.4	51.6	47.6	50.9⑤
ii	1調製単位	↓	↓	↓	↓	23761.8	22024.5	23164.7	22983.7
	1剤	96.6	101.4	91.7	96.6②	59.4	55.1	57.9	57.5⑥
iii	1調製単位	↓	↓	↓	↓	20164.3	19526.2	21321.2	20337.2
	1剤	87.6	96.7	94.4	92.9③	50.4	48.8	53.3	50.8⑦
3名の1剤(10mL)あたりの作業時間平均		(①+②+③)/3 =94.2④				(⑤+⑥+⑦)/3=53.1⑧			
1剤あたりの短縮作業時間		④－⑧＝41.1⑨							
短縮率		⑨/④×100＝43.6％							
単位期間における短縮作業時間		月間：2,050剤(平均月間供給剤数;2,000年度上半期)×⑨＝84,050秒＝23.3時間 年間：23.3時間×12＝279.6時間⑩							
短縮作業時間の経済評価		医療従事者の時給を仮に2,500円と設定した場合：2,500円×⑩＝699,000円（年間）							

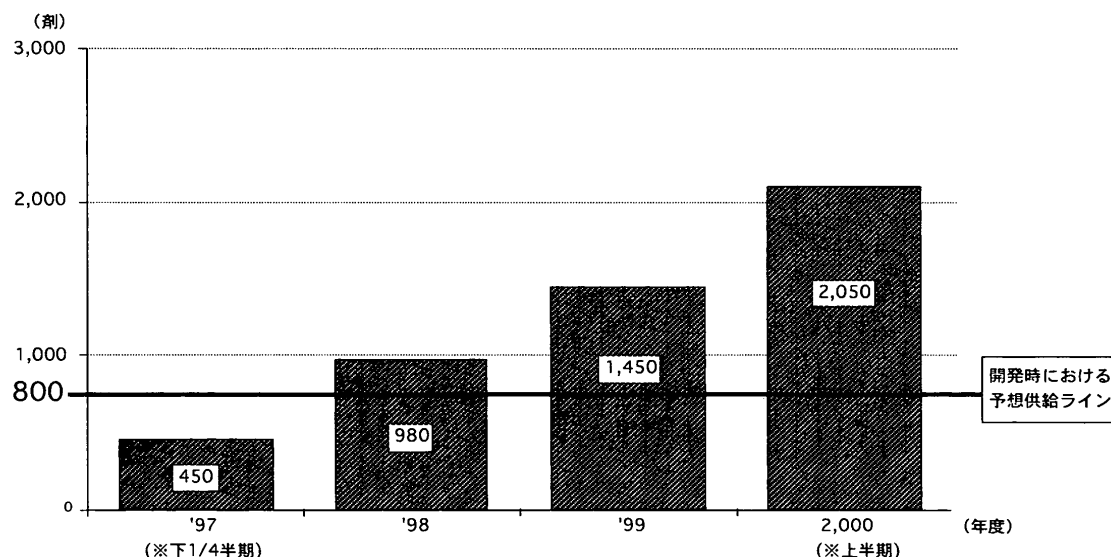


図 6. 院内製剤「IVH 用ヘパロックシリンジ注」の平均月間供給量の年度別推移

1997～2000年度において、薬剤部製剤室から「IVH 用ヘパロックシリンジ注」を日本医科大学付属病院の病棟へ供給した剤数。

たりに換算すると48円×2,050剤=98,400円、さらに年間では1,180,800円の調製経費を削減することが可能と試算された。

考 察

筆者は、調製に際し厳密な衛生管理が必要とされる IVH ライン用のヘパリン生食液を院内製剤として開発した。需要調査の結果、IVH ライン用のヘパリン生食液は、ヘパリンロック以外にも、中心静脈圧測定カテー

テルのフラッシュ、中心静脈確保の際の穿刺、培養用血液の採取時など臨床においてさまざまな需要が存在するものと考えられた。開発した院内製剤「IVH 用ヘパロックシリンジ注」に対する安定性試験・無菌試験の結果、構築した製法においては、調製後少なくとも3カ月の力価および無菌性が維持されるものと考えられた。しかし、ヘパリンナトリウムの力価は、局方の規格範囲内であったにもかかわらず、すべてのポイントで調製濃度から算出された理論値(100%)を下回っていたことか

表 5. 従来法 (院内製剤の開発前) と現行法 (開発後) における調製経費の比較

材料 (円)	従来法: A法 (用時シリンジ混合) 調製単位: 1剤/回	現行法: B法 (院内製剤一括調製) 調製単位: 400剤/回
容器 (シリンジ)	45 (22G針付きシリンジ)	14,800 (針無しシリンジ)
ノボ・ヘパリン	56 (1mL)	22,400
生理食塩液	64 (20mL/A)	3,200
シリンジキャップ	0 (未使用)	3,600
製剤名ラベル・製剤日ラベル	0 (未使用)	380
被包 (PE性フィルム)	0 (未使用)	1,600
メンブランフィルター	0 (未使用)	400
その他 (手術用手袋・滅菌マスク・滅菌バッグ他)	0 (未使用)	350
1調製単位の調製に必要な経費	165	46,730
1剤あたりの調製経費	165①	117② ※ (46,980円/400剤=116.8)
1剤あたりの削減経費	①-②=48円 ③	
経費削減率	③/①×100=29.1%	
単位期間における削減経費	月間: 2,050剤(平均月間供給剤数;2,000年度上半期)×③=98,400円 年間: 298,400円×12=1,180,800円	

ら、製法段階において何らかの力価を低下させる要因があることも考えられた。また、無菌試験は「IVH 用ヘパロック-シリンジ注」に含有される0.1%ベンジルアルコールが、直接法による試験結果に影響を及ぼした可能性も示唆されたため、さらにメンブランフィルター法による試験を実施し無菌性の立証を行う必要があると考えた。そして製法においても、原料医薬品と溶剤の混合作業は、被菌数を減らすためにも今後はすべてクリーンルーム内で実施し、さらに製剤の無菌性を保つ方法を構築する必要もあらうと考えられた。密封性試験の結果「DiskPack™ Syringe Tip Cap-Luer Slip (Baxa)」から「テルモシリンジ™ 針無し10mL (テルモ)」用にシリンジキャップとして用いたことは、日常の取り扱い条件の範囲内であれば外部環境の温度変化に対しても、ある程度耐え得る密封性を維持出来ると考えられた。佐藤は、γ線で滅菌した市販の器具および材料をエチレンオキサイドガス滅菌法で再滅菌することにより、毒性の強いエチレンクロロヒドリンが生成し残留するため行うべきではないと報告している⁵⁾。しかし筆者は、不純物の確認試験として「IVH 用ヘパロック-シリンジ注」の調製に用いるシリンジに対し EOG による再滅菌を行っても残留物質の存在は認められないことを確認した。したがって、最終製品の薬液中にもエチレンオキサイド、エチレングリコールおよびエチレンクロロヒドリン等の毒性物質は存在し得ないと判断し、EOG 滅菌による安全性は

確保されたと考えた。

有用性の評価として開発前と開発後の作業時間を測定した結果、すべての医療従事者の人的資源を一つのコンパートメントとしてとらえた場合、院内で行われる絶対的なヘパリン生食液調製時間は短縮され、人的資源の効率化に寄与したと考えられた。また供給量が予想供給量に比較し年度ごとに増加した要因としては、開発当初、院内製剤の需要よりも供給能力が劣っていたため供給制限をしたこと、院内での「IVH 用ヘパロック-シリンジ注」の認識度が徐々に増加し、院内製剤に対する信用を確立してきたこと、さらには、他の医療機関においてヘパリン生食液の誤投薬事故が発生し、病棟での薬液調製を危惧するようになったことなど種々の要因が推測されることから、実質的に院内での IVH ラインに用いるヘパリン生食液の使用量が増加したものではないものと推測された。さらに調製経費を試算した結果、IVH ラインに使用するヘパリン生食液を従来、病棟の一般環境下にて調製していた場合は、汚染防止のため1回1剤ずつアンプル入り20mL 生理食塩液を用い調製する必要があった。しかし薬剤部で品質保証を行い院内製剤として調製する場合は、容量対薬価が割安なバッグ入り1,000 mL 生理食塩液を用いた一括調製が可能となり、院内のヘパリン生食液調製経費を削減することが可能と考えられた。現行の健康保険法においては、ヘパリンロックに使用する薬剤の経費は医療機関が負担しなければならな

い。周知のごとく医療機関は、さらなる経営の効率化を求められており、必要経費の圧縮はその有効な手段とされる。このため「IVH用ヘパロック-シリンジ注」の開発は、人件費および薬剤経費を削減することが可能と考えられ、医療経済的にも有用性が高いと考えられた。

そして「IVH用ヘパロック-シリンジ注」には、容器本体に内容薬剤が何であるかを識別できるラベルが直接貼付され、また、注射針の代わりに色付きのシリンジキャップを使用した。このことは、他剤との明確な差別化という点で、誤投薬などの人的ミス防止につながると考えられ、院内のリスクマネジメントに対しても有用性が高いと考えられた。

謝辞 本研究に多大なる御協力を賜りました、日本医科大学付属病院看護部副部長 田口吉子婦長、日本医科大学付属病院中央検査部 青砥泰二先生、テルモ株式会社 伊藤美登利氏に心より厚く御礼申し上げます。

引用文献

- 1) "USP-XXII", The United States Pharmacopoeial Convention, Inc. 1990, p.631.
- 2) "PDR (Physicians' Desk Reference)", Medical Economics Company, Ink, Montvale, 1997, pp.2831-2839.
- 3) 田米多喜子, 松島まり子, 寺島裕美, 寺田鉦一郎, 村井一博, 松原了, 神徳純一, 佐藤ますみ, 近藤芳子, 佐々木洋子, 杉原久義, 混合輸液の汚染その実態と対策, 看護技術, **28**, 1652(1982).
- 4) 庄司佑, "看護実践マニュアル日本語版", Dolores F. Saxton 編, 医学書院, 東京, 1991, p.985.
- 5) 佐藤健二, 医療用具の放射線滅菌法の現状, 看護展望, **9**, 513-518(1984).