

薬剤業務の合理化と標準化を目指して (I) —注射剤配合変化チェックシステムの開発と評価—^{†1}

吉岡陸展*^{†2}, 辻 隆志^{†2}, 正置耕一^{†2}, 盛岡美穂^{†2}, 渡 雅克^{†2},
大西憲明^{†3}, 横山照由^{†3}, 黒田和夫^{†2}
宝塚市立病院薬剤部^{†2}
京都薬科大学病院薬学教室^{†3}

Rationalization and Standardization of Pharmaceutical Services (I) —Development and Evaluation of a Computer System for Checking Compatibility of Injections—^{†1}

Mutsunobu Yoshioka*^{†2}, Takashi Tuji^{†2}, Koichi Masaki^{†2}, Miho Morioka^{†2}, Masakatsu Watari^{†2},
Noriaki Ohnishi^{†3}, Teruyoshi Yokoyama^{†3} and Kazuo Kuroda^{†2}
Department of Pharmacy, Takarazuka City Hospital^{†2}
Department of Hospital Pharmacy, Kyoto Pharmaceutical University^{†3}

{ Received April 3, 2001 }
{ Accepted May 25, 2001 }

Recently hospital pharmacists have been devoting more energy to inpatients rather than outpatients, and regarding injections it is increasingly more important to predict and avoid interactions between or among them simply to assort them.

In this study, to secure the stability and safety of injections prescribed for inpatients by doctors, we developed a clinically useful computer system to check some incompatibilities between medicines. The database used in the computer system for chemical interactions comprised of information on combinations between two drugs obtained from formal textbooks or the literature, while that for physical interactions included the results of the pH change examination for each medicine.

When comparing the two periods during 6 months before and after introducing this system, the incidence of turbidity due to interactions and economical loss after introduction were substantially smaller than those before introduction, thus suggesting that this system could qualitatively and economically improve the service for injections performed by hospital pharmacists. In addition, suggestions made by doctors and nurses using this system have resulted in clinically favorable findings, and consequently this system is highly evaluated at our hospital.

Furthermore, at one month after introducing this system, it was shown to be very useful for particularly avoiding interactions in the same syringe when mixing two medicines or more.

Keywords — injection, compatibility, pH, admixture, computer system, database

^{†1} 本報の内容の一部は第10回日本病院薬学会年会(京都市, 2000年10月)で発表.

^{†2} 兵庫県宝塚市小浜4-5-1; 4-5-1, Kohama, Takarazuka-shi, Hyogo, 665-0827 Japan

^{†3} 京都市山科区御陵中内町5; 5, Misasagi nakauchi-cho, Yamashina-ku, Kyoto-shi, 607-8414 Japan

緒 言

近年、注射薬に関する業務は、薬品管理から供給、使用に至るまで、薬学的管理が主要となってきている。その供給は、従来行われてきた病棟への「定数配置制」や「箱渡し」等の払い出し方法から、患者個人別1回施用毎の払い出し方法へと変化し、さらには混注業務へと展開することが、概ね注射剤調剤業務として捉えられるようになってきている。このような状況の中、当院薬剤部では、薬剤管理指導業務を開始した平成4年3月より、注射剤の患者個人別払い出しを実施し、注射処方せんの薬剤部入力による1回施用毎の供給を全病棟に対し展開してきた¹⁾。これによって、病棟における不良在庫量の大幅な減少や伝票の記載漏れ防止、ナースステーションでの看護婦の注射薬混合調製業務の軽減等、院内においては、経済面、および合理化面で少なからず評価を得てきた。しかし、病棟での注射剤混注時における混濁、力価の低下等の配合変化対策は、依然として事後の対処に甘んじており、患者個々に対する医薬品の安定性と安全性を保障するファーマシューティカルケアの基本的な部分で問題を抱えたままであった。

薬剤師が医薬品の物理化学的性質を正確に把握し管理することは、専門性を活かした、いわゆる薬学的視点で薬物療法やチーム医療に大きく貢献でき得るものといえる。特に注射薬の配合変化に関しては、不安定要因が多く、かつ有害事象に結びつきやすい²⁾。今回、われわれはこの問題を解決し、注射剤調剤業務の標準化と質的向上を果たす目的で、実務に即した配合変化チェックシステムを構築した。本システムは、従来の1回施用毎の払い出しに加え、配合変化情報等をリアルタイムに病棟スタッフに提供することを可能にしている。

今回著者らは、本システム導入前後における経済性を比較検討するとともに、臨床の有用性についても考察した。その結果、本システムの導入により、注射剤混合時の混濁比率は顕著に減少し、混濁に伴う損失額も激減すること、および臨床の有用性も高いことが明らかになったので報告する。

方 法

1. システムの概要

本注射剤払い出しシステムは、当院における今後のオーダーリング対応を考慮して、現在の調剤支援システム等、周辺機器と互換性を持たせたTOSHO製を選択した。本システムは、2剤間の配合変化情報によるチェック(A方式)とpH依存性による物理的配合変化予測(B方式)の両方式により構成されている。A方式のデータ

ベースとして、文献、成書³⁻⁵⁾、各薬剤のインタビューフォーム、および各製薬会社による配合試験データ等を用い、これらを当院採用薬品個々の配合禁忌マスターのテーブルに2剤間の配合変化情報として登録した(Fig. 1)。内容としては、混濁を起こす配合禁忌の組合せだけでなく、色調変化や力価低下等の配合注意の組合せも登録⁶⁾しており(Table 1)、そのコメントを薬袋に印字させることによって、薬剤師のみの情報でなく、病棟スタッフに対しての情報として提供できるようにした。Table 1に示した登録基準は、実務に必要なデータを採用するためのものであり、過剰な情報提供による不明瞭化を防ぐのに役立つと考える。例えば、力価が90%以下に低下するものは、時間に関係なくすべて登録し、一方力価が90%以上のものでも、3時間以内に力価低下を起こすのであれば、実務上の必要情報として登録している。

次にB方式は、2剤間の物理的配合変化の是非をpH変動試験酸塩基緩衝能を指標として予測させる方式である。酸塩基緩衝能は、成書³⁾に基づき、各薬剤の酸性および塩基性に対して「強」あるいは「弱」と定義した。すなわち、Van Slykeの式により算出した緩衝能を酸側は「強： ≥ 0.03 、弱： < 0.03 」、塩基側は「強： ≥ 0.02 、弱： < 0.02 」と決定した⁷⁾。本方式の配合変化データベースは、①変化なし、②pH変動試験でアルカリの添加により沈殿が生じるもの(難溶性の酸)、③pH変動試験で酸の添加により沈殿が生じるもの(難溶性の塩基)の3グループに大別し、マスター登録した。方法は、pH変動試験結果における試料pH、難溶性の酸における塩基性側の変化点pH、難溶性の塩基における酸性側の変化点pH、および各々の酸塩基緩衝能を各注射薬品マスターに登録し(Fig. 2)、輸液内での混合状態の是非を決定させる指標とした。

2. 経済面での評価方法

当院採用注射薬品485品目について、医師が1年間に処方した注射処方せん40376枚に対し、混濁等により事後対処した枚数をシステム導入前後で調査した。

期間は、システム導入前(旧システム使用)の1999年4月1日から9月30日までと、導入後の10月1日から2000年3月31日までの各6カ月間で、混濁比率(混濁注射処方せん枚数/総注射処方せん枚数)および、それによる損失額について比較検討した。

当院の入院は、現在オーダーリング対応ではなく、注射処方せんに薬剤師が払い出しシステムに入力し、薬袋を発行させる方式を取っている。よって、本システムの真の評価を検討する目的で、システム稼働の有無(業務時

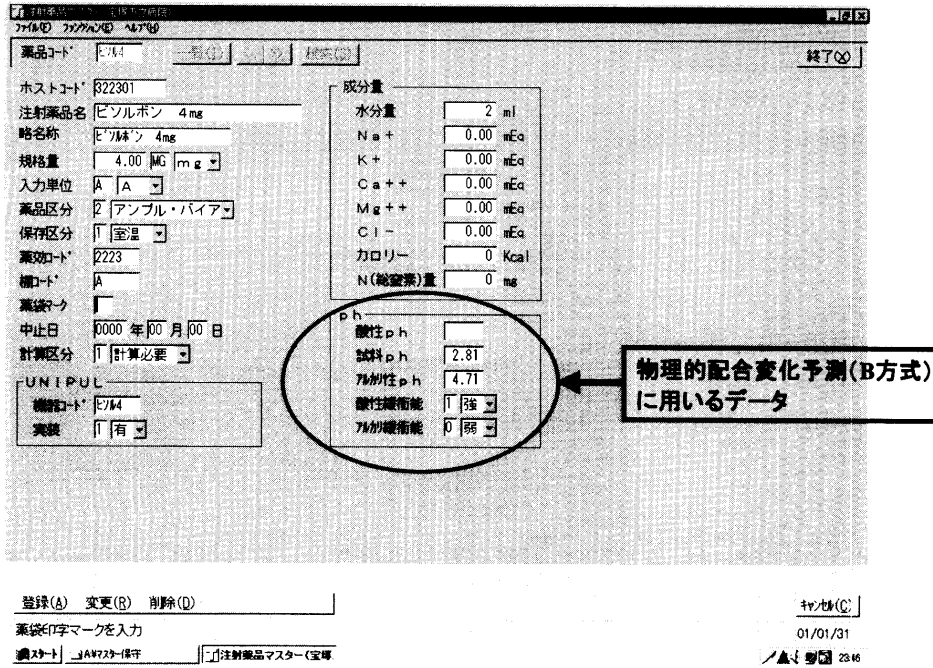


Fig. 2. 注射薬品マスター：試料 pH, 変化点 pH, および酸塩基緩衝能等の登録

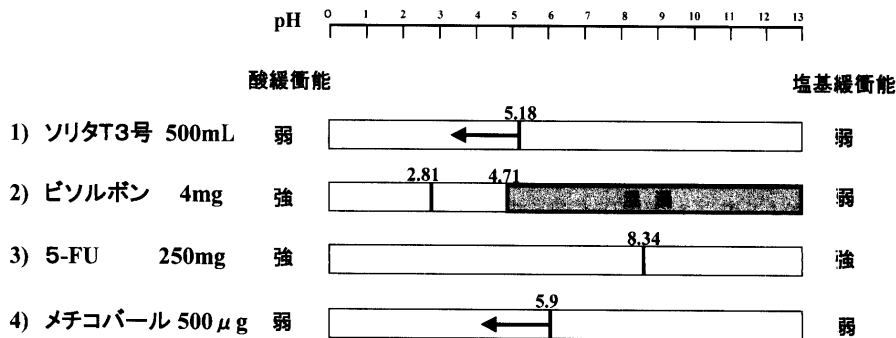


Fig. 3. 物理的配合変化予測 (B 方式) による問題薬の選出：入力画面上で確認可能

も表記させた (Fig. 4). 本薬袋は、薬品実装後の監査を容易にするために半透明 A5 サイズのもの (トッパンフォームズ製) を用い、患者個人別 1 回施用毎の様式としている。薬袋の表記内容は、患者関連情報、薬品名、用法、用量、電解質、カロリー、配合変化等の基本情報と安定性および安全性を確保するための情報を印字させ、注射混合調製時および注射施行時にリアルタイムに活用できるようになっている。また、本システムでは、各 Rp. 中の注射薬品の pH 変動試験結果が入力画面上で確認、印刷が可能であり (Fig. 3)、医師と協議するための資料として活用している。

A 方式において、処方入力時に問題のある注射薬品類

があれば、警告として各 2 剤間の情報が画面上に表示され (Fig. 5)、この時点で医師に照会あるいは、強制登録を行うことにしている。Fig. 5 では、ピソルボン®とメチコパール®の色調変化が表示されているが、臨床上市に問題がないため強制登録し、混注時の注意情報として薬袋へ表示させる。しかし、警告画面に力価の低下が大きいものや手技によっても混濁を避けることができないものが表示された場合は、医師に照会している。

2. 経済的評価

本システム導入前後の各 6 カ月間における注射処方せん 1 枚当たりの混濁比率、および混濁による損失額の調

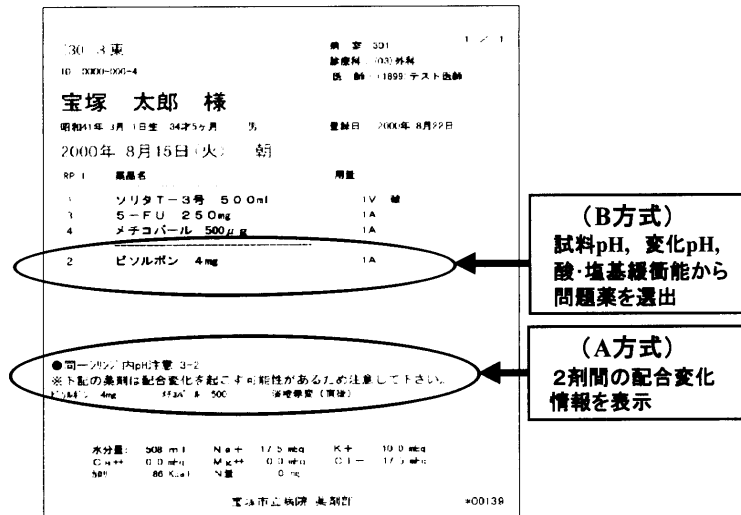


Fig. 4. 注射薬調剤に使用する薬袋(A, B 両方式を反映)

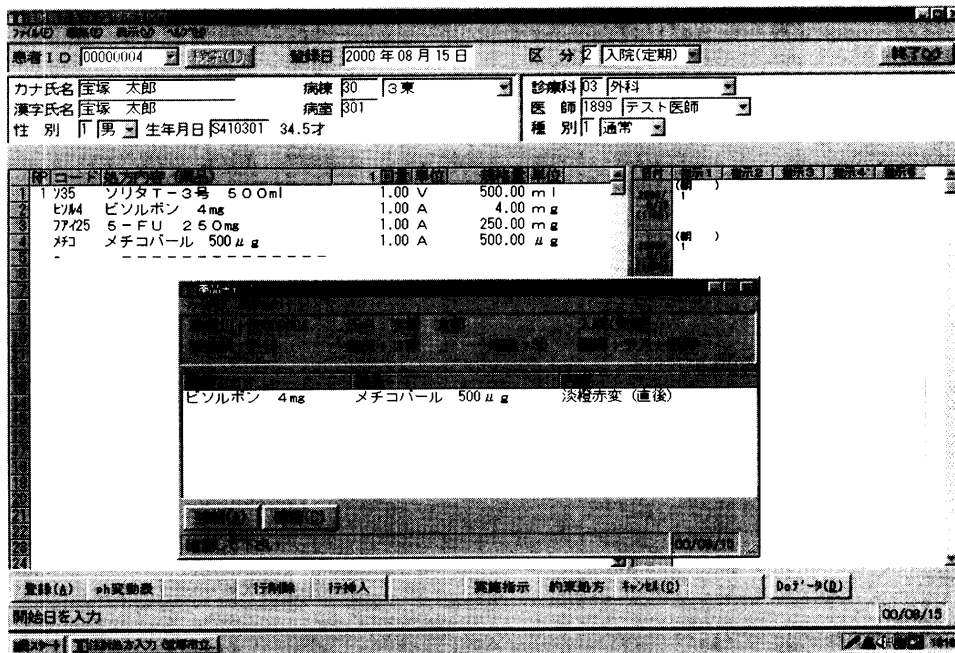


Fig. 5. 入力画面：配合変化チェック (A方式) による警告

査の結果、いずれも導入後では、約1/3程度に減少した(Fig. 6)。また、これら注射処方せん2025枚の混濁比率と業務時間との関係を調査した結果、導入後では、時間内(システム稼働時)に混濁の発生は認めず、混濁した15枚の処方せんは、いずれも時間外(システム非稼働時)に発生したものであった (Table 2)。

3. 臨床的評価

本システムにより、事前に混濁を回避できた内容をシステム導入後の1カ月間における配合変化チェック件

数、およびその内訳として Fig. 7に示す。なお、データは、薬剤師による処方入力時に表示されるA方式の警告画面 (Fig. 5) の情報を活用した。システムによってチェックされた件数は、入力処方せん2025枚中220件で、その内訳は、輸液内で避けることができない混濁が4件、臨床上問題となる力価の低下を示すものが4件であり、これらはいずれも医師に照会して処方変更に至っている。次に同一シリンジ内では混濁を起こすが、別々に混注する等、手技的工夫によって混注可能と考えられるものが54件であった。また、経時的に色調変化を起

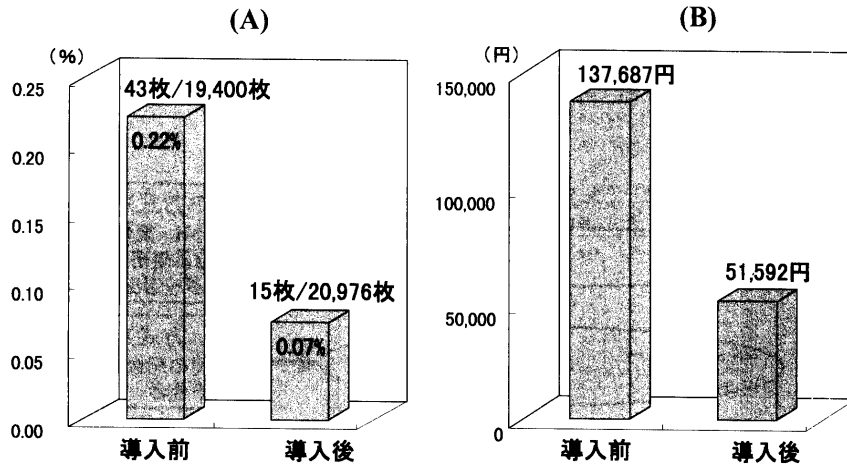


Fig. 6. システム導入前後の各6カ月間における注射処方せん1枚当たりの混濁比率 (A), および混濁による損失額 (B)

Table 2. システム導入前後における混濁注射処方せんの発現率と業務時間の関係

	導入前			導入後		
	混濁枚数	総枚数	混濁率 (%)	混濁枚数	総枚数	混濁率 (%)
時間内 (システム稼働時)	21	13,448	0.15	0	14,413	0
時間外 (システム非稼働時)	22	5,952	0.37	15	6,563	0.23
計	43	19,400	0.22	15	20,976	0.07

すものが79件, 調製後から投与終了までの間 (3時間以内) に力価が90%残存率を示し, 経時的混濁を起こさないものが79件であった。

処方変更に至った事例の中で, 特に臨床的有用性の高いと思われるRp. を Table 3 に示す。Rp. 1~3は抗癌剤, および抗生剤の力価低下が顕著なもの, Rp. 4は持続点滴静注のため輸液への混注が不可能な事例であった。

考 察

1. システムの評価

現在, 物理的配合変化予測としては, 各薬品毎のpH滴定等, 予備検討を必要としない理論式による多剤配合時のpH予測法が, オーダリング等コンピュータ上で利用する際に推奨されている⁶⁾。しかし, 問題点として,

コンピュータの性能を考慮しなければならないことや理論式に必要な情報が製薬企業から入手困難であることが挙げられる⁶⁾。当院では, コンピュータの性能を考慮した上で, 採用薬品すべてを対象として, リアルタイム対応可能な予測システムの構築を実現した。Fig. 6 (A) に示すようにシステム導入後は, 混濁比率が大幅に減少した。これは, 主にリアルタイムに提供した薬袋表記による情報によって, 手技的な工夫で混濁を回避できたことに起因するものと考えられた。また, システム導入後の1カ月間におけるA方式配合変化チェック件数とその内訳 (Fig. 7) から, 注射剤混注時の主要問題となる配合変化は, ①輸液内混濁, ②臨床問題となる力価低下, ③同一シリンジ内混濁であると考えられる。中でもA方式は, そのチェックによる回避件数から同一シリンジ内の混濁回避に最も貢献していると考えられた。

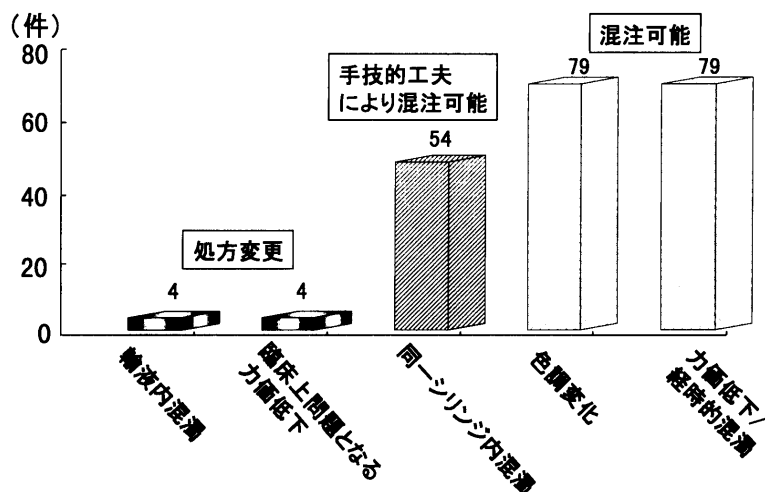


Fig. 7. システム導入後の1カ月間におけるA方式配合変化チェック件数とその内訳 (220件/入力処方せん2025枚)

Table 3. 処方変更に至った事例：臨床的有用性の高いと思われるRp.

Rp1.	生食 500mL	0.6V	
	ランダ	90mg	力価 58.6%(6hr)
	10%NaCl	4A	
	アスパラK	1A	→ 別点内
	ソルメドロール	125m	
Rp2.	ソリタT3 500mL	1V	
	アドリアシン	30mg	力価 13.1%(直後)
	メイロン84 20mL	1A	→ 別点内へ
Rp3.	生食 100mL	1V	
	ロセフィン	1g	10%以上の力価低下(3hr)
	強ミノ 20mL	2A	
	タチオン 200mg	1A	→ タチオンのみ中止
Rp4.	トリフリード 500mL	1V	→ 10%TZ 500mL(10%NaCl 10mL, KCl 2.5mL)へ変更
	フサン 50mg	1V	沈殿(3hr)
	ピソルボン	1A	

一方、本システムのB方式によって選出された問題薬剤については、他剤とは別のシリンジを用いて輸液内に混合する等、手技的に防ぐことが可能な場合もあるが、本システムでの運用は別包扱いとし、輸液内に混合しないように病棟スタッフに説明している。本システムでは、A方式による2剤間の配合変化情報が欠損しているも、B方式によって問題薬を予測し得る点で有用と考える。実際の臨床現場の意見として、本システムのA方式によるコメント、およびB方式の問題薬の予測を薬袋に表記することは、混注業務を大いに支援するものであり、仮にこの予測情報が、混濁を起こさない過大情報であったとしても、実際に混濁を起こした時に要する諸

作業、時間、費用等を考慮すると、本システムの予測に従った混注方法で容認することであった。

また、Fig. 7に示す臨床混注可能な色調変化、および力価低下や経時的混濁も薬袋にその配合変化情報を表記しており、病棟スタッフへの注意コメントとして有用である。例えば、フィジオゾール3号[®]等の糖電解質輸液とネオフィリン[®]との混注では、経時的に茶褐色に着色する場合がある。これはネオフィリン[®]の分解とは無関係に、溶解補助剤として添加されているエチレンジアミンと糖電解質のメイラード反応によるものであり⁸⁾、臨床混注しても問題はないと思われる。このような経時的色調変化等の注意コメント情報によって、現場で

は、その時間を考慮して調製する等、病棟スタッフによる事前対応が可能となっている。

しかし、輸液に数種類の薬品を混注希釈した状態での経時変化等については、未知な部分が多く十分な事前対応ができないことも想定される。本システムの予測によって問題解決できない事例については、臨床現場からの情報を集積して、実際に患者へ投与される状態（輸液に混注希釈した状態）での評価をしていかなければならないと考える。現在、本システムにより、別のシリンジを用いて混入する等、手技的に回避した事例の中でも、持続点滴静注等で経時的な変化が予測できない場合においては、本システムに基づいて薬剤師が出した指示が妥当であったか否か、その後の経過を確認し実例集としてデータを蓄積している。今後、これらをデータベースに反映させ、チェック機構の向上を図る予定である。

2. 経済的評価

Fig. 6 では、比較検討の期間設定に、季節的相違はあるものの、注射処方せん1枚当たりの混濁比率、および損失額は大幅に減少し、経済的有用性が示された。

また Table 2 より、導入後の混濁は、そのすべてが、当直業務等の時間外業務で、本システムを使わない伝票払い出しによって発生したものであった。このことは、本システムの有用性を示唆すると同時に、薬剤師個々の資質向上を図らねばならないことを意味する。運用的には、オーダリング等で、本システムの連続使用を可能にすれば、混濁率は解消され、一層の経済効果が上がるものと考えられる。一方、導入後の時間外混濁率は、導入前のそれと比較して減少傾向が認められた。このことから、本システムが、薬剤師の注射剤調剤に対する意識および資質を向上させ、また病棟スタッフの混注時における注意を促す等、教育面においても貢献しているものと考えられた。また一方では、医師の注射薬処方内容も混濁を避ける内容へと少なからず変化していると推察できる。

3. 臨床的評価

今回、Table 3 に示す事例を回避できたことは、注射薬を単純に取り揃えて払い出す従来法では成し得なかった業務と考える。ここで示す事例は、いずれも患者の不利益、および有害事象に直結するものと思われる。

Rp. 1 のランダ®は、アスパラ K®との混合により6時間

で58.6%まで力価が低下し^{3,9)}、また Rp. 2 のアドリアン®は、メイロン®との混合直後に13.1%まで力価が低下することが知られている³⁾。Rp. 1～3は、抗癌剤および抗生剤の著明な力価低下を回避することで、治療効果の低下を未然に防止できた事例である。また Rp. 4 では、フサン®の経時変化による沈殿を未然に回避することにより、血管痛や静脈炎等を防止できたと考える。本システムの運用によって、これらの事例を薬剤師の経験年数に関わらず事前回避できたことから、本システムは、その有用性の高さのみならず、注射剤調剤業務の標準化ならびに省力化にも大いに貢献していることが示された。

今回、著者らは、薬袋に配合変化情報を表記することで、リアルタイムに病棟スタッフの混注業務を支援するシステムを構築し、経済面および臨床面で、医師、看護婦をはじめ事務局からも高い評価を得た。本システムは、今後の薬剤師による混注業務の展開、さらに、標準化および省力化にも大いに活用できるものであり、注射剤の適正使用および患者の安全性を確保する上で、さらに、病院経営上でも高い有用性を有することが示された。

引用文献

- 1) 小川佳美, 佐々木祐美, 對中明子, 吉岡陸展, 阿曾陸, 梶佐知子, 佐々木由美, 辻隆志, 渡雅克, 黒田和夫, 注射薬患者別1回セット払出, 薬剤の研究, **24**, 180-184(1996).
- 2) 宮崎勝巳, 物理化学的視点からみた薬剤の安定性, 月刊薬事, **42**, 2433-2440(2000).
- 3) 山口県病院薬剤師会注射調剤特別委員会, “注射薬調剤監査マニュアル”, 初版, ミクス, 1998.
- 4) 宮崎勝巳, “表解注射薬の配合変化”, 第7版, 薬業時報社, 1998.
- 5) 長田皇紀夫, “注射薬配合変化早見”, 第5版, 薬事新報社, 1999.
- 6) 橋本あきら, 宮崎勝巳, オーダリングシステムによる注射薬調剤オーダリングによる配合変化チェック, 月刊薬事, **41**, 2603-2608(1999).
- 7) 石本敬三, 平野雄二, 神谷晃, 注射薬処方監査システム, 病院薬学, **18**, 682-689(1992).
- 8) 東海林徹, 注射薬配合変化のとりえ方, 医薬ジャーナル, **35**, 2421-2430(1999).
- 9) 幸保文治, 高木俊次, 菊池好秀, 竹松和人, 相原祐美子, NK801の配合変化(第2報), 医薬ジャーナル, **19**, 1827-1836(1983).