

注射剤調剤支援システムの開発 —配合変化点検システムの構築—^{†1}

藤澤浩美*, 入江俊彦, 山下典子, 野田幸恵, 合田昌子,
三島裕彦, 室 親明, 濱口常男, 門林宗男
兵庫医科大学病院薬剤部^{†2}

Support System for Dispensing of Injections —Development of a Computer System for Checking the Compatibility of Injections—^{†1}

Hiromi Fujisawa*, Toshihiko Irie, Noriko Yamashita, Yukie Noda, Shoko Gohda,
Hirohiko Mishima, Chikaaki Muro, Tsuneo Hamaguchi and Muneo Kadobayashi
Department of Pharmacy, Hyogo College of Medicine Hospital^{†2}

{ Received March 14, 2003 }
{ Accepted June 22, 2003 }

Recently, regarding the dispensing of injections by hospital pharmacists, it is increasingly more important to check some incompatibilities to ensure the stability and safety of injections prescribed to inpatients by doctors.

Although various information is available on incompatibilities at the time that injection mixtures are prepared, such information is not always easily accessible during clinical use. As a result, we developed a computer system to check the compatibilities of various injection mixtures.

This system consists of four items to check injection prescriptions: 1) the independent drug indicated by the package insert, 2) the information of compatibility between 2 drugs based on published information and the literature, 3) examples of combination changes which both happen in medical wards, and are obtained from the literature, 4) the physical interactions resulting from pH change examinations for each drug.

Furthermore, this system is composed of three master files and it is designed so that such checks can be easily performed. With this system, not only can we check the compatibility of prescribed injections quickly, but we can also provide such information to other medical staff members.

Keywords — injection, compatibility, admixture, computer system

緒 言

注射剤調剤は、重要な薬剤師業務の一つである。その業務内容は注射剤の取り揃え業務から混合調製業務まで多様であるが、近年はリスクマネジメントの観点から、

薬剤師による注射剤混合調製への要求が高まっている。注射剤調剤の効率化と安全確保のため、従来から注射剤処方オーダリングシステムと注射剤調剤支援システムを用いた医師入力支援ならびに薬剤師への処方監査および注射剤取り揃え業務支援が進められ、実践での有用性が

^{†1} 本報の内容の一部は第12回日本医療薬学会年会(福岡市, 2002年10月)で発表。

^{†2} 兵庫県西宮市武庫川町 1-1 ; 1-1 . Mukogawa-cho, Nishinomiya-shi, Hyogo, 663-8131 Japan

認められている¹⁾。しかし、注射剤混合調製時に行われる配合変化などの点検は、薬剤師の経験および添付文書、文献、成書などの調査に依存しているため、業務の効率性が非常に悪くなっている。そこで注射剤処方監査および混合調製を支援するシステム開発が、業務の効率化と医療の安全確保に貢献できると考えられる。

注射剤混合調製業務においては、粉末製剤の溶解方法や溶解液の選択、配合時に外観変化や外観変化を伴わない力価(含量)低下を起こす配合変化情報、配合順序の工夫による配合変化回避情報、配合後の安定性、各処方電解質・アミノ酸・糖質などの組成情報が必要である。また、実際の注射剤混合調製時には、2剤間で配合変化を起こす組み合わせであっても、輸液を含めた多剤配合処方の場合には輸液への配合順序の工夫により配合が可能になる事例や2剤間の混合容量比が異なると配合可能になる事例に時折遭遇するが、このような実践に必要と考えられる要因を考慮した配合変化の即時点検システムは未だ開発されていない。

今回、著者らは注射剤混合調製業務に必要とされる情報、すなわち、注射剤の溶解時の取り扱い情報、配合変化情報、配合変化の回避情報および各処方の電解質・アミノ酸・糖質などの組成解析情報、医薬品添付文書に記載される適応上の注意等を迅速、かつ総合的に参照できる注射剤調剤支援システムの開発に着手した。とりわけ、配合変化の点検システムは、単独投与すべき薬剤の抽出、2剤間の配合変化の点検²⁾、多剤配合変化の点検、および変化点 pH による注射剤混合状態の点検(以下、多段階点検と略す)の機能を有し、かつ各施設での注射剤混合調製を通じて収集した実際の配合変化情報³⁾および配合変化回避方法の経験則をデータベース化(以下、ケースカードと略す)できるコンピューターシステムの開発を試みたので報告する。

概要および方法

1. 使用機器構成

オペレーションシステムは、Windows 2000[®]を使用し、開発言語として、VisualC、Visual Basic、データベースソフトは、Pervasive SQL 2000i[®]を使用した。

2. システムの点検機構

プログラム上に組み込んだ配合変化要因は、単独投与すべき薬剤の有無、2剤間配合変化(配合注意、配合不可、配合可)情報、ケースカード情報(配合不可)および多剤配合変化実績のある薬剤組み合わせの情報、pH 依存性の物理的配合変化予測の4項目とした。

配合変化の点検順位は、図1に示したフローチャート

に従うこととした。

3. マスターファイル構成

本システムは、3つのマスターファイル、すなわち基本注射マスターファイル、配合変化マスターファイル、ケースカードマスターファイルより構成することとした(図2)。以下にそれぞれの項目内容を記す。

1) 基本注射マスターファイル

基本注射マスターファイルは、表1に示した項目を有しており、溶解液の種類や溶解液容量などの項目は医薬品添付文書および成書⁴⁻⁶⁾から得られる情報によりメンテナンスできるように設計した。その入力画面を図3に示す。単独フラグは、医薬品添付文書に単独投与使用と記載のある薬剤について登録し、2種類以上の薬剤を同時に入力された場合、「単独投与すること」と表示されるよう設計した。この他、コメント(希釈情報、薬剤コメント)、備考1、備考2は利用者が必要とする注射薬薬品情報などを入力するフリーコメント用の項目を設計した。

2) 配合変化マスターファイル

配合変化マスターファイルは、表2に示した項目を有しており、既知の2剤間配合変化および多剤(4剤まで)の配合変化情報(配合不可・配合注意・配合可)を収載したファイルで、今回は既知のデータベース(Y社)を利用した。

3) ケースカードマスターファイル

ケースカードマスターファイルに配合変化予測の対象として登録する薬剤は、当院採用薬剤で医薬品添付文書の用法欄に静注あるいは点滴静注と記載されているものに限定した。筋注、皮下注のみの用法の注射剤はほとんど混合される可能性がないためケースカードマスターファイルへの登録対象外とした。ケースカードマスターファイルに登録した内容は、関連成書⁴⁻⁶⁾ならびに製薬会社資料から抽出した配合禁忌薬剤組み合わせ(配合不可・配合注意)とその配合変化所見および注射剤混合調製現場から収集した配合変化実例、配合条件および配合変化回避情報とした(図4)。登録基準は、外観変化を起こす組み合わせだけでなく、力価が90%以下に低下するのは、時間に関係なくすべて登録した。このうち、配合変化所見の用語は、利用者が迅速に判断できるように簡略化した。その登録例を表3に示す。入力項目は、4剤までの「配合薬品」、「配合量」、「配合順」、「配合可否」、「変化時間」、「判定コメント」、「備考」、「時系列コメント」を設定した。このうち「備考」は、配合変化の詳細条件および配合変化回避情報をフリーコメントにて登録できるように設定した。処方された薬剤のなかに、配合薬剤と配合量が一致した薬剤組み合わせを含む場

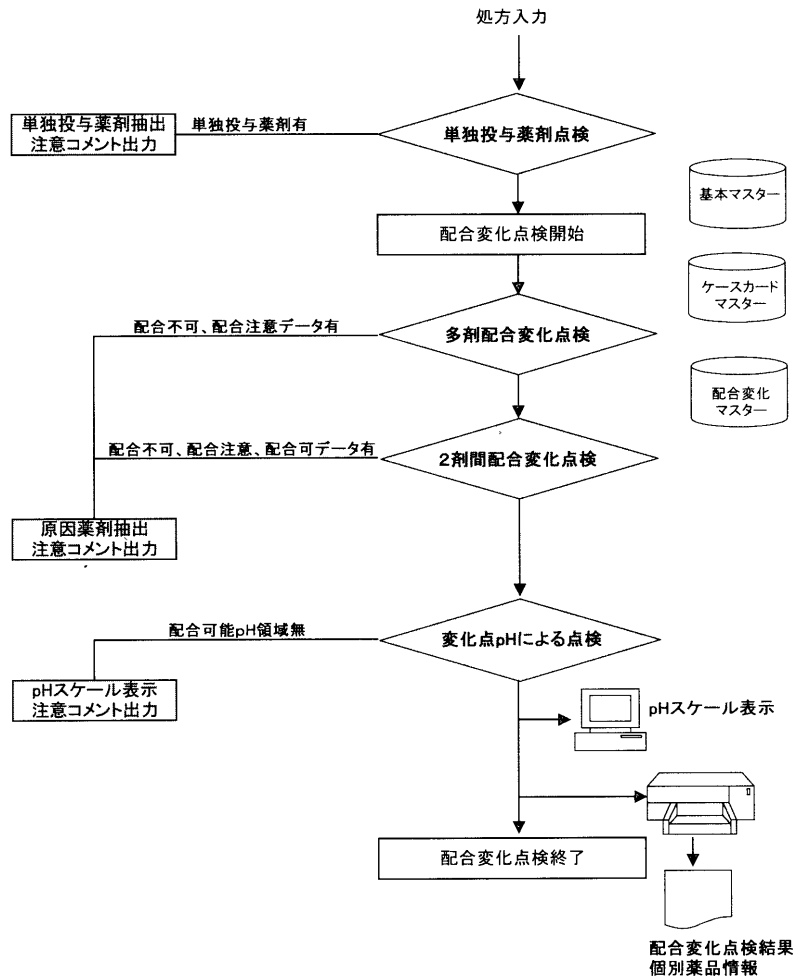


図1. 配合変化点検システムフローチャート

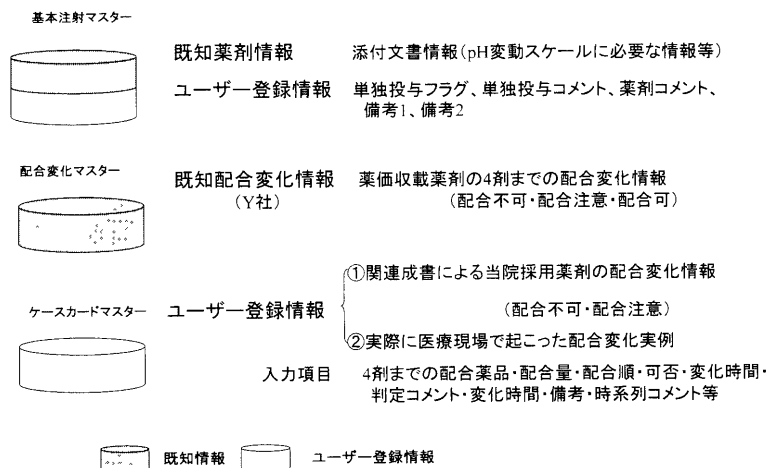


図2. システムにおけるマスターファイルおよびテーブル構成

合、配合変化情報として画面表示させた。

なお、配合変化マスターファイル、ケースカードマスターファイルに同一薬剤組み合わせが存在する場合、ケースカードマスターファイルに登録してある情報が優先されるよう設定した。

4. 出力画面および帳票印刷

注射剤処方せん中の施用単位毎の配合変化は、各点検機構により点検した結果を容易に確認できる画面表示とした。また、配合変化点検結果を注射剤情報として帳票出力できるように設計した。

結 果

1. システムの機能

本システムにより、注射剤処方せん中の施用単位毎に多段階点検方式に基づいた配合変化、ならびに調剤上の問題点を視覚的に把握でき、実務に即した処方点検が可能となった。

注射剤処方せんの配合変化情報検索結果画面を図5に示す。配合変化情報には、2剤間あるいは多剤配合変化がみられる場合でも配合不可と配合注意の階層を有すること、また配合変化試験結果より配合可の情報を有する場合があります、必要に応じて検索が可能となった。

配合変化点検後の配合可否の決定は、単独投与薬剤、ならびに注射剤混合調製現場から収集した配合変化の実

例や多剤配合変化実績のある薬剤組み合わせの抽出によって行うこととした。一方、2剤間配合禁忌情報のある薬剤組み合わせにおいても、別々のシリンジで混合する等で、輸液との希釈効果により配合可能になる場合がある。本システムでは、配合変化詳細画面に変化点pHを利用したpH変動スケールを表示し、問題となる薬剤の選出、および輸液内における混合状態を予測することとした。図6は、図5のRp1.配合変化点検結果をpH変動スケールで示したものである。点検結果の表現として、配合薬剤のアルカリ側変化点が、他の薬剤の酸性側変化領域にある場合、「配合可能pH領域がありません」の警告を表示するようにした。また、配合変化情報とし

表1. 基本注射マスターの登録項目

厚生省コード	規格pH下限	浸透圧比下限
薬品名称	規格pH上限	浸透圧比上限
メーカー名	試料pH	適用上の注意
分類	変化点pH酸	ユーザー備考1
薬効分類名	酸変化	ユーザー備考2
麻薬フラグ	変化点pH塩基	備考
規格	塩基変化	単独投与フラグ
剤形	酸緩衝能	単独投与コメント
容量	塩基緩衝能	糖質フラグ
溶解液名	配合変化フラグ	電解質フラグ
溶解液容量	投与速度	アミノ酸フラグ
貯法	投与量	血液成分フラグ
カロリー	投与期間	ビタミンフラグ
		脂質フラグ
		微量元素フラグ

表2. 配合変化マスターファイルの登録項目

配合変化管理コード	配合変化可否
第一薬品コード	配合変化コメントコード
第一薬品名,規格	変化開始時間
第一薬品試料容量	薬品コード列
第二薬品コード	変化薬品フラグ
第二薬品名,規格	種別
第二薬品試料容量	備考1
第三薬品コード	備考2
第三薬品名,規格	予備
第三薬品試料容量	
第四薬品コード	
第四薬品名,規格	
第四薬品試料容量	

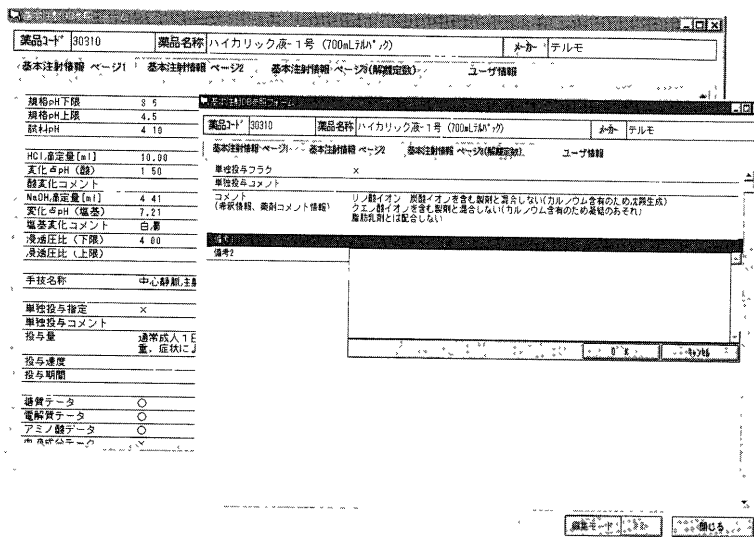


図3. 基本注射マスター入力画面

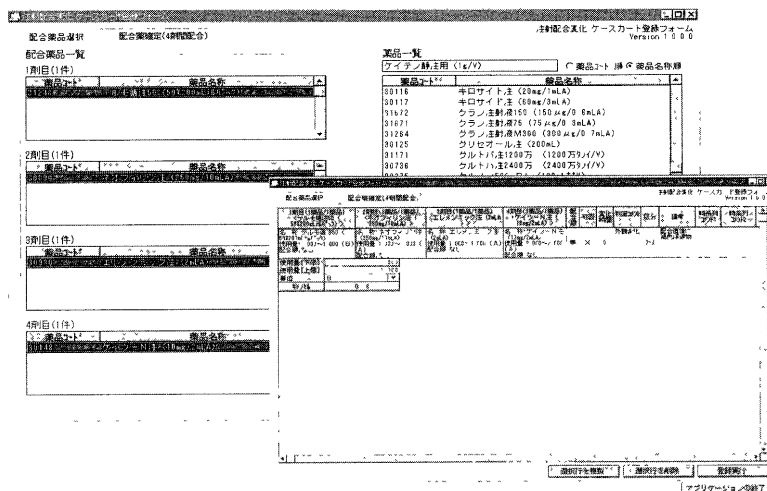


図4. ケースカード登録画面

表3. ケースカードに登録した配合変化情報例

配合不可の場合		
1) バンコマイシン 0.5g	- アザクタム 1g	【×】無色透明・白色沈殿(直後) ⇒ 【×】沈殿(直後)
2) シオマリン 1g	- ネオフィリン 10mL	【×】極微黄色針状結晶析出(3hr) ⇒ 【×】結晶析出(3hr)
3) ドイル 1g	- トブラシン 60mg	【×】ASPC89 7%(1hr), TOB42 6%(直後) ⇒ 【×】力価低下
配合注意の場合		
1) カルベニン 0.5g	- ソリタT3 500mL	【△】PAMP90%(1hr) ⇒ 【△】速やかに使用

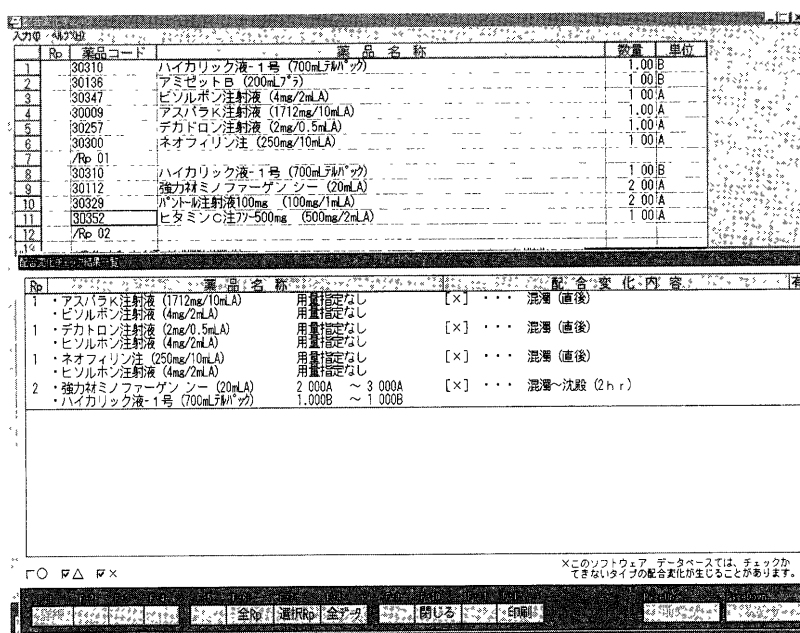


図5. 処方および配合変化情報検索結果画面

図6. 配合変化結果詳細画面

図6. 配合変化結果詳細画面

て各配合禁忌の薬剤組み合わせの詳細情報を表示するとともに、配合変化回避への参考情報を備考に表示するようにした。注射剤混合時の配合変化を回避する方法としては、薬剤のpHが近接しているもの同士を混合すること、ならびに変化点pHを有する薬剤が処方に含まれる場合には、pH順ではなくその変化点pHを持つ薬剤の安定側のpHに近づく順序にて混合することである⁷⁾。そこで、本システムではpH変動スケールの画面表示上において配合変化を回避する配合変化の点検を可能にした。加えて、実際に配合変化試験が行われていない薬剤組み合わせでも、注射剤が配合変化を生じやすいか、酸性、アルカリ性のどちらが安定であるかなどpH変動スケールの画面表示を用いて点検できるようになった。

成書等の配合変化情報は、薬剤の混合容量が一定の混合比の条件で実験されたものが多く、実験と異なる混合比で処方された場合の薬剤の配合変化は予測することが難しいこともある。公表されている配合変化の点検システムは、混合時の注射剤の組み合わせによって配合可否を決定している。そのため、混合容量によっては配合変化が生じない場合においても配合禁忌として判定される可能性があり、柔軟な対応ができない等の問題点があった⁸⁾。表4は、同一配合組み合わせでも配合量によって配合変化情報が異なるため、用量指定登録した例である。本システムでは、4剤までの注射剤を登録でき、またその混合容量も制限なく設定できるので自由度が高く、実際の処方に対応することを実現した。例えば、図

5のRp2.に示すように、ハイカリック®1号(高カロリー輸液用基本液)700mLに対して強力ネオ・ミノファーゲンシー®(肝臓疾患剤・アレルギー用薬)は、1Aでは配合可能であり2A以上で混濁を生じることが知られているが⁵⁾、強力ネオ・ミノファーゲンシー®1Aでは配合禁忌として判定されなくなっている。また、配合変化詳細画面の個々の薬剤を選択し、成分情報、個別薬品情報をクリックすることにより、基本注射マスターに登録した個々の薬剤の詳細情報を表示させ、配合変化情報の他にも溶解時の取り扱いの注意、投与方法、電解質・アミノ酸・糖質、医薬品添付文書における適応上の注意など注射剤混合調製に必要とされる情報を総合的に点検できるようになった。

2. 帳票の運用

配合変化の予測を行うには、多くの情報と、各種の物性を含めた注射剤の情報を収集することが重要である⁹⁾。そこで基本注射マスターファイルのコメントの項目上に、配合変化の根拠となる情報を医薬品添付文書や成書等に記載された各注射剤の安定性、配合性情報から抽出して登録した。その内容は、画面表示およびpH変動スケール表付き帳票(図7)として出力することが可能で、医師に照会して投与方法を変更する際、および病棟での混合調製方法等の問い合わせの際、医療従事者への情報提供に活用することで、注射剤の配合禁忌組み合わせだけではなく、配合変化情報を正確に医療従事者に理解してもらうために有用となった。

表 4. 配合量が異なると配合変化情報が異なる例

	配合薬品	配合量	配合変化情報	配合薬品	配合量	配合変化情報
①	ソルコーテフ100mg フィジオ35 500mL	1V 1B	○	ソルコーテフ100mg フィジオ35 500mL	2.5V 1B	△ 速やかに使用
②	タガメット注射液200mg チエナム点滴用0.5g 大塚生食注100mL	1A 1V 1B	△ 速やかに使用	タガメット注射液200mg チエナム点滴用0.5g 大塚生食注100mL	1A 2V 1B	× 沈殿(2hrs)
③	注射用エフォーワイ100mg モダシン静注用1g 大塚生食注500mL	2V 1V 1B	○	注射用エフォーワイ100mg モダシン静注用1g 大塚生食注500mL	2V 2V 1B	× 混濁(30min)
④	ソルダクトン200mg マックアミン500mL	0.5A 1B	○	ソルダクトン200mg マックアミン500mL	1A 1B	× 混濁(1hrs)
⑤	アラセナ-A ソリタ-T3号	1V 1B	○	アラセナ-A ソリタ-T3号	1V 0.5B	△ 速やかに使用
⑥	ユニカリックL ソルコーテフ100mg	1B 1V	○	ユニカリックL ソルコーテフ100mg	1B 2V	× 混濁(24hrs)
⑦	ユニカリックN ソルメドロール125	1B 1V	○	ユニカリックN ソルメドロール125	1B 2V	× 混濁

3. マスターファイルのメンテナンスについて

基本注射マスターに登録されている薬剤の情報は、必要に応じて変更や修正が可能であり、業務に必要な情報を作成する上で有用である。しかし、変化点 pH 等の情報は得にくいのが実情であり、成書や医薬品添付文書等の用語も統一されていないなどの問題点があった。ケースカードマスターは、配合変化マスターに登録されていない配合変化情報を登録することができ、新たな情報や現場での実際の配合禁忌などに対応することができた。

考 察

現在、pH 依存性の物理的配合変化予測として、注射剤各々の変化点 pH や緩衝能をも考慮した自動チェックシステムが開発・市販化されている。しかし、変化点 pH という考え方は、注射剤の2剤配合時には理論とよく一致するが、輸液中ではまったく異なる。ならびに緩衝能を考慮したシステムにおいて、混合比等の条件が変わると対応できない等の問題点があった。加えて、pH 非依存性の配合変化予測に関しては、配合変化に対する実用的な情報が不足しており、希釈率をはじめとしたその他の要因による影響も大きいことが挙げられる。今回、著者らが構築した配合変化の点検システムは、4段階の点検システムを採用した。特に注射剤混合調製現場で収集した配合変化情報、ならびに薬剤の配合容量、配合条件、配合変化回避情報等を登録できるケースカードマスターを用いて行う多剤配合変化点検システムは、従来の固定した配合容量比の薬剤組み合わせの配合変化点検システムに比較して、実際に処方される注射剤混合調製時の配合変化の点検を可能にした。加えて、処方された薬

注 射 薬 薬 品 情 報 (pH変動情報付き)

【pH変動情報】

ハイカリック液-1号 (700mL/700mL)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
強力剤ミノファゲン シー (20mLA)													
パントチン注射液100mg (100mg/1mLA)													
ビタミンC注700-500mg (500mg/2mLA)													

【配合薬品情報】
◆ 総液量 744.00 ml ◆ 総カロリー量 480.00 kcal

【配合変化情報】
▼ 強力剤ミノファゲン シー (20mLA) ハイカリック液-1号 (700mL/700mL)
[×] ・・・ 混濁・沈殿 (2hrs)
ハイカリック液-1号700mLに強力剤ミノファゲン シー2A以上で混濁

【個別薬品情報】
● ハイカリック液-1号 (700mL/700mL)
(コメント)
リン酸イオン、硫酸イオンを含む製剤と混合しない(カルシウム含有のため沈殿生成)
クエン酸イオンを含む製剤と混合しない(カルシウム含有のため凝結のおそれ)
脂肪乳剤とは配合しない

● 強力剤ミノファゲン シー (20mLA)
(コメント)
酸性製剤 (pH約4.5以下の製剤)との混合でゲル化のおそれ

● パントチン注射液100mg (100mg/1mLA)

● ビタミンC注700-500mg (500mg/2mLA)
(コメント)
強アルカリ溶液、酸化剤、重金属塩(特に銅)などとの混合に注意

(注) このソフトウェア データベースではチェックできないタイプの配合変化が生じることがあります。

図 7. 注射薬薬品情報

剤の変化点 pH の点検と配合変化の詳細条件、および回避情報の点検において、注射剤混合状態を表示画面上で確認しながら操作できるため、利用者自身が配合変化を回避するための最適な配合順序を容易に点検できるようなシステム化されている。さらに、従来のシステムでは点

検が困難な成書等に未記載の配合変事例や配合変化回避情報も点検でき、非常に有用であることがわかった。

本システムの活用によって、処方変更になった事例を表5に示す。Rp1.とRp2.は、過去に医療現場で混濁が起こった配合変化情報を登録したことにより回避できた事例である。Rp1.はカルチコール®(グルコン酸カルシウム)とコンクライト®-P(リン酸ニカリウム)との混合によりリン酸カルシウムの沈殿が生じたと考えられコンクライト®-Pの投与方法の変更となった。またRp2.は、配合30分後に混濁を起こしたことより、ネオフィリン®(アミノフィリン)の投与方法の変更となった。Rp3.は高カロリー輸液製剤に炭酸水素ナトリウムを混合すると炭酸ガスが発生する、またアルカリ化能に影響することが知られている¹⁰⁾。これらの事例を薬剤師の経験年数に関わらず未然に回避できたことは、患者に処方意図通りの効果と沈殿や発泡による血管痛や静脈炎、ならびに輸液ポンプへの悪影響を防止でき臨床的に有用であると考えられる。

当院における病棟での注射剤混合調製時、配合変化(外観変化)を起こし廃棄した件数は、平成12年4月から平成14年3月までの2年間に45件であり、その内訳は、同一シリンジ内混濁が28件、輸液内混濁が17件であった。このうち、配合変化情報のない薬剤組み合わせは、同一シリンジ内混濁が1件、輸液内混濁が5件の計6件であった。この6件をケースカードマスターに登録した。また、ケースカードマスターに登録する実際の注射剤混合調製に伴う配合変化情報(特に外観変化)を、病院間で共有する連携が推進されれば、実務に即した配合変化情報データベースの構築が可能となり、注射剤処方の

表5. 処方変更になった事例

Rp 1	ハイカリックRF	500mL	
	キドミン	200mL	
	ソーピタ	1set	
	カルチコール	2A	沈殿
	コンクライトP	2A	→別点滴内へ変更
	エレメンミック	1A	
	ケイツー-N	2A	
Rp 2	テルモ糖注50%	200mL	
	コンクライトMg	1A	混濁(30min)
	ネオフィリン	1A	→別点滴内へ変更
	エレメンミック	1A	
	パントール	1A	
	ケイツー-N	1A	
Rp 3	PNツイン1号	1100mL	発泡
	メイロンP	2A	→別点滴内へ変更
	ピタジェクトAB	1set	
	ガスター	2A	

配合変化点検を効率よく迅速にできるものと考えられ、今後の検討課題の1つと考える。

以上のことから、構築した注射剤調剤支援システムは、注射剤処方監査を支援するとともに、注射剤混合調製業務を行う上で、薬剤の溶解から他剤との配合変化点検やその配合変化回避の情報提供までを網羅した総合的な支援システムになりうるということがわかった。今後は、オーダーリングに連携する調剤支援システムに組み込み、処方方の即時点検に役立てる予定である。

謝辞 本システムの構築にあたり、ご協力いただきました株式会社ユヤマに深謝いたします。

引用文献

- 1) 門林宗男, 薬剤部門の情報・通信システム, 病院設備, **41**, 73-84(1999).
- 2) 吉岡陸展, 辻隆志, 正置耕一, 盛岡美穂, 渡雅克, 大西憲明, 横山照由, 黒田和夫, 薬剤業務の合理化と標準化を目指して(I)-注射薬配合変化チェックシステムの開発と評価-, 医療薬学, **27**, 323-330(2001).
- 3) 古川裕之, 分校久志, 西村久雄, 宮本謙一, 佐藤保, 岩本喜久雄, 折井孝男, 伊賀立二, 木内貴弘, 櫻井恒太郎, WWWを利用した注射薬混合に伴う情報入力・検索システムの構築, 医療情報学, **20**, 199-207(2000).
- 4) 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, 東京, 1998, pp. 1-620.
- 5) 長田皇紀夫, “注射薬配合変化早見”, 第6版, 薬事新報社, 東京, 2001, pp. 1-530.
- 6) 宮崎勝巳, “表解注射薬の配合変化”, 改訂8版, 薬事新報社, 東京, 2002, pp. 1-515.
- 7) 松本茂, 斎藤彌, 輸液製剤調製におけるチェックの実際, 薬局, **47**, 989-994(1996).
- 8) 橋本あきら, 宮崎勝巳, インターネットによる注射薬配合変化予測データベースの構築, 薬局, **50**, 1172-1178(1999).
- 9) 橋本あきら, 宮崎勝巳, オーダーリングシステムによる注射薬調剤オーダーリングによる配合変化チェック, 月刊薬事, **41**, 2603-2608(1999).
- 10) 倉本敬二, 滴定酸度-配合変化・輸液療法に与える影響-, 医薬ジャーナル, **35**, 1829-1836(1999).