

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：32666
研究種目：若手研究
研究期間：2018～2022
課題番号：18K16547
研究課題名（和文）救命救急センターにおける注射薬使用状況に基づく多剤配合変化試験とその臨床応用

研究課題名（英文）A multi-drug compatibility test based on injection drug use in an emergency center and its clinical application

研究代表者
近藤 匡慶（Kondo, Masayoshi）

日本医科大学・医学部・主任

研究者番号：60795730
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、救急・集中治療領域での注射薬の使用状況に基づいた多剤配合変化試験を実施することである。そして、新たに多剤配合変化早見表を作成し臨床で活用することである。3剤配合変化試験は、157試験実施し、ロクロニウム ヒューマリンR ヘパリンの組合せが配合変化を引き起こすことを明らかにした。また、バソプレシンとカテコールアミン系薬剤との配合は、バソプレシンの含有量低下し化学的配合変化を引き起こすことを明らかにした。加えて、カテコールアミン系薬剤の添加物である亜硫酸ナトリウムがバソプレシンの残薬率低下することを解明した。これらの配合変化試験より配合変化早見表を作成し臨床で活用することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義
救急・集中治療領域では、多くの注射薬が同一ルート内で配合されて投与されており、配合変化の危険性が高い。同一ルートで投与できるか判断するために配合変化試験を実施して評価し、その試験情報をデータベース化し医療現場へ還元した。本結果により、安全な注射薬の点滴ルート選択を実施することができ、より効果的で安全な薬物療法の提供が可能となった。

研究成果の概要（英文）： The study is to conduct a multi-drug compatibility test based on the use of injectable drugs in the emergency and intensive care. Then, a multi-drug compatibility chart should be created and used clinically. The 3-drug compatibility test was conducted in 157 tests, revealing that the combination of "rocuronium - insulin human - heparin" caused incompatibility. In addition, it was clarified that combination of vasopressin and catecholamine drugs decreased the content of vasopressin. In addition, we clarified that sodium sulfite, an additive for catecholamine drugs, reduces the residual drug rate of vasopressin. From these compatibility tests, we created the compatibility chart and succeeded in using it clinically.

研究分野：医療薬学

キーワード：配合変化試験 濁度 HPLC 集中治療 注射薬

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

集中治療では、多種多様な注射薬に限られた点滴ルートから投与されている。申請者は、救命救急センターにおいて持続注射薬を 4 剤以上投与した患者の 71%が、3 剤以上同一点滴ルートで投与している現状を明らかにし、配合変化を起こす危険性が高いことを報告した。

配合変化試験は、注射薬を直接混合し、配合変化の有無を実際に確認する試験である。そのため、臨床現場で配合変化を回避するために実施することは非常に有用性が高い。しかし、配合変化試験は、原則として 2 剤配合が基本であり、3 剤配合以上の多剤配合変化試験の報告がほとんどない。そのため、集中治療を中心とした臨床現場では、3 剤配合の可否を 2 剤配合変化試験の結果や各注射薬の pH 値から予測するしか方法がなく、安全面の確保が課題であった。

2. 研究の目的

研究の目的は、救急・集中治療領域での注射薬の使用状況に基づいた多剤配合変化試験を実施することである。そして、新たに多剤配合変化早見表を作成し、臨床現場に安全な点滴ルート選択を提供することである。

3. 研究の方法

本研究は、多剤配合変化試験の組合せ選定、2 剤及び多剤配合変化試験の実施、及び臨床応用 3 工程から実施した。

多剤配合変化試験の組合せは、日本医科大学多摩永山病院の使用状況を中心として選定した。また、2 剤配合変化試験においても文献調査を実施し、既存の報告がない組合せに関しては実施の必要性を検討し必要に応じて試験を実施した。

配合変化試験は濁度を指標とした物理的配合変化試験と高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いた化学的配合変化試験を実施した。化学的配合変化試験では、2 剤及び 3 剤配合試験のいずれにおいても、各薬剤について ODS 逆相 HPLC / UV 検出による分析条件を決定後、HPLC による経時測定を行い、混合液中の各薬物のピーク面積やピーク高さから、各薬剤の残存率を算出した。

配合変化試験は、2 剤及び 3 剤ともに各薬剤を等体積比で配合し、配合直後、配合 1 時間後及び配合 3 時間後時点で評価を実施した。配合変化の有無は、外観変化(濁度値、チンダル現象、目視判定)、pH を基本とし、物理的配合変化試験では濁度値 0.5 NTU 以上の変動、化学的配合変化試験では残存率 90%以下を認めた場合に配合変化ありと判断した。

臨床応用は、配合変化試験結果をまとめ配合変化早見表を作成し日本医科大学多摩永山病院で臨床応用の妥当性を評価した。

4. 研究成果

(1). 物理的配合変化試験

2 剤配合変化試験

集中治療で汎用する持続注射薬 27 薬剤のうち既存の報告により配合変化試験データがない組合せの中で 61 種類を対象とし物理的配合変化試験を実施した。61 試験のうち 9 試験で配合変化を認めた。ロクロニウム シベレスタット、アミオダロン ニコランジル及びニカルジピン ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウムは、明らかな外観変化を認め配合変化を引き起こすことを明らかにした。

レミマゾラムとの 2 剤及び 3 剤配合変化試験

新規麻酔薬であるレミマゾラムと麻薬鎮痛薬(フェンタニル、レミフェンタニル)、鎮静薬(ミダゾラム、デクスメドミジン)及び筋弛緩薬(ロクロニウム)と 2 剤及び 3 剤配合変化試験を実施し認めないことを明らかとした(表 1)。

表 1. レミマゾラムの配合変化試験結果

	試験薬剤		配合対象薬		配合直後	配合 1 時間	配合 4 時間	
	主薬	レミマゾラム						
2 剤	薬剤名	レミマゾラム	フェンタニル	pH	3.45 ± 0.03	3.45 ± 0.02	3.54 ± 0.06	
	配合量	5 mg/ mL ^{a)}	0.05mg/6 mL	濁度(NTU)	0.34 ± 0.03	0.35 ± 0.03	0.35 ± 0.03	
	製薬会社	ムンディファーマ	テルモ	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
	pH	3.29	4.41	チンダル	あり	あり(変化なし)	あり(変化なし)	
	薬剤名	レミマゾラム	レミフェンタニル	pH	3.27 ± 0.01	3.33 ± 0.02	3.28 ± 0.01	
	配合量	5 mg/ mL ^{a)}	0.1mg/mL ^{a)}	濁度(NTU)	0.32 ± 0.01	0.32 ± 0.02	0.36 ± 0.07	
	製薬会社	ムンディファーマ	第一三共	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
	pH	3.37	3.33	チンダル	あり	あり(変化なし)	あり(変化なし)	
	薬剤名	レミマゾラム	ロクロニウム	pH	3.03 ± 0.01	3.04 ± 0.01	3.04 ± 0.01	
	配合量	5 mg/ mL ^{a)}	10 mg/ mL	濁度(NTU)	0.35 ± 0.02	0.39 ± 0.05	0.37 ± 0.03	
製薬会社	ムンディファーマ	丸石製薬	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明		
pH	3.26	2.99	チンダル	あり	あり(変化なし)	あり(変化なし)		
薬剤名	レミマゾラム	ミダゾラム	pH	3.29 ± 0.01	3.35 ± 0.03	3.35 ± 0.02		
配合量	5 mg/ mL ^{a)}	5 mg/ mL	濁度(NTU)	0.33 ± 0.01	0.33 ± 0.01	0.33 ± 0.03		
製薬会社	ムンディファーマ	サンド	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明		
pH	3.27	3.33	チンダル	あり	あり(変化なし)	あり(変化なし)		
薬剤名	レミマゾラム	デクスメドミジン	pH	3.39 ± 0.01	3.40 ± 0.02	3.40 ± 0.01		
配合量	5 mg/ mL ^{a)}	4 µg/ mL ^{a)}	濁度(NTU)	0.36 ± 0.01	0.33 ± 0.01	0.35 ± 0.02		
製薬会社	ムンディファーマ	サンド	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明		
pH	3.23	4.14	チンダル	あり	あり(変化なし)	あり(変化なし)		
3 剤	薬剤名	レミマゾラム	ロクロニウム	フェンタニル	pH	3.06 ± 0.01	3.06 ± 0.01	
	配合量	5 mg/ mL ^{a)}	10 mg/ mL	0.05mg/6 mL	濁度(NTU)	0.26 ± 0.02	0.26 ± 0.02	
	製薬会社	ムンディファーマ	丸石製薬	テルモ	外観	無色澄明	無色澄明	
	pH	3.25	2.98	4.43	チンダル	あり	あり(変化なし)	
	薬剤名	レミマゾラム	ロクロニウム	レミフェンタニル	pH	3.07 ± 0.01	3.09 ± 0.01	3.08 ± 0.02
	配合量	5 mg/ mL ^{a)}	10 mg/ mL	0.1mg/ mL ^{a)}	濁度(NTU)	0.24 ± 0.02	0.25 ± 0.02	
製薬会社	ムンディファーマ	丸石製薬	第一三共	外観	無色澄明	無色澄明		
pH	3.29	3.00	3.27	チンダル	あり	あり(変化なし)		

a)生理食塩液で希釈し調製した

3 剤配合変化試験

3 剤配合変化試験は、フェンタニル、ミダゾラム、デクスメトミジン、ロクロニウム、フロセミド、ヘパリン、ランジオロール等から配合頻度が高い 2 剤配合 18 種と、持続静注薬 20 種を各 1 剤加え等体積比にて配合した。また、2 剤配合変化試験にて配合変化の既報がある組合せは配合不可とし試験から除外した。対象 271 種のうち 114 種は既存の 2 剤配合変化試験により配合不可とし除外した。実施した 157 試験のうちロクロニウム ヒューマリン R ヘパリンの組合せが配合変化を引き起こすことを明らかにした。加えて、ロクロニウム、ヒューマリン R 及びヘパリンの各 2 剤での配合変化試験では配合変化が生じないことを明らかにし、3 剤配合時のみに配合変化が生じたことを明確にした(表 2)。これらの結果を基に配合変化早見表を作成し臨床応用へ移行している(図 1)。

表 2. 3 剤配合変化試験にて配合変化が生じた組合せの詳細

試験薬剤				pH	配合直後	配合 1 時間	配合 3 時間	判定
ヘパリン	ロクロニウム	ヒューマリンR	濃度					
濃度	1000 U/mL	濃度	10 mg/mL	濃度	3.52 ± 0.03	3.47 ± 0.03	3.39 ± 0.01	配合変化あり
pH	5.72	pH	3	pH	3.80 ± 0.23	6.31 ± 0.24	8.72 ± 0.24	
				外観	無色透明	白色透明	白色透明	
				チンダル	あり	あり	あり	
ヘパリン	ロクロニウム			pH	3.34 ± 0.03	3.37 ± 0.03	3.35 ± 0.03	配合変化なし
濃度	1000 U/mL	濃度	10 mg/mL	濁度	0.15 ± 0.01	0.13 ± 0.02	0.15 ± 0.02	
pH	5.68	pH	3.01	外観	無色透明	無色透明	無色透明	
				チンダル	なし	なし	なし	
ロクロニウム	ヒューマリンR			pH	2.99 ± 0.02	3.01 ± 0.02	2.96 ± 0.01	配合変化なし
濃度	10 mg/mL	濃度	1 U/mL	濁度	0.04 ± 0.01	0.03 ± 0.01	0.04 ± 0.01	
pH	2.92	pH	4.31	外観	無色透明	無色透明	無色透明	
				チンダル	なし	なし	なし	
ヒューマリンR	ヘパリン			pH	6.05 ± 0.05	6.06 ± 0.04	5.99 ± 0.04	配合変化なし
濃度	1 U/mL	濃度	1000 U/mL	濁度	0.11 ± 0.03	0.11 ± 0.03	0.10 ± 0.02	
pH	4.55	pH	5.93	外観	無色透明	無色透明	無色透明	
				チンダル	なし	なし	なし	

	ヘパリン	フロセミド	オノアクト	ニコランジル	ニトグリセリン	デクスメトミジン	フェンタニル	ロクロニウム	ミダゾラム	ガベキサート	シベスタット	ジルチアゼム	ソルコチン	ニカルジピン	ハイドロコトロン	ピトレス	ヒューマリンR	ミルラ	メキシチール	リドカイン
ヘパリン	オノアクト	○	○	○	○	○	○	○	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	-	○
ヘパリン	ニコランジル	○	○	○	○	○	○	○	-	-	○	-	-	-	-	○	○	○	-	○
ヘパリン	ニトグリセリン	-	○	○	○	○	○	○	-	-	○	-	-	-	-	○	○	○	-	○
ヘパリン	デクスメトミジン	○	○	○	○	○	○	○	-	-	○	-	-	-	-	○	○	○	-	○
ヘパリン	フェンタニル	○	○	○	○	○	○	○	-	-	○	-	-	-	-	○	○	○	-	○
ヘパリン	ロクロニウム	-	○	○	○	○	○	○	-	-	-	-	-	-	-	○	濁度 ×	○	-	○
ヘパリン	フロセミド	○	○	○	○	○	○	-	-	-	○	-	-	-	-	-	○	-	-	○
フロセミド	オノアクト	○	○	○	-	○	○	-	-	-	-	-	-	-	○	-	○	-	-	○
フロセミド	ニコランジル	○	○	○	-	○	○	-	-	-	○	-	-	-	○	-	○	-	-	○
フロセミド	ニトグリセリン	○	○	○	○	○	○	-	-	-	○	-	-	-	○	-	○	-	-	○
フロセミド	デクスメトミジン	○	○	○	○	○	○	-	-	-	○	-	-	-	○	-	○	-	-	○
フロセミド	フェンタニル	○	○	○	○	○	○	-	-	-	○	-	-	-	○	-	○	-	-	○
フェンタニル	ロクロニウム	○	-	○	○	○	○	○	○	○	-	○	-	○	○	○	○	○	○	○
フェンタニル	デクスメトミジン	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
フェンタニル	ミダゾラム	-	-	○	○	○	○	○	○	○	-	○	-	○	-	○	○	○	○	○
ミダゾラム	ロクロニウム	○	-	○	○	○	○	○	○	○	-	○	-	○	-	○	○	○	○	○
ミダゾラム	デクスメトミジン	-	-	○	○	○	○	○	○	○	-	○	-	○	-	○	○	○	○	○
ロクロニウム	デクスメトミジン	○	-	○	○	○	○	○	○	○	-	○	-	○	-	○	○	○	○	○

図 1. 3 剤配合変化早見表

○：配合可能、-：既存の 2 剤配合変化試験にて配合不可、×：配合不可

(2). 化学的結合変化試験

バソプレシンとカテコールアミン系薬剤(アドレナリン、ノルアドレナリン、ドブタミン、及びドブポン)との配合は、バソプレシンの含有量低下し化学的結合変化を引き起こすことを明らかにした。加えて、カテコールアミン系薬剤に含まれる亜硫酸ナトリウムがバソプレシンの残薬率低下の原因であることも明らかにした。

(3). 臨床応用

配合変化試験の結果に基づいて 2 剤及び 3 剤配合変化早見表を作成し臨床現場で運用を開始した。運用を開始後も配合変化のインシデントなく医療安全に貢献できている。今後、本研究内容を各医療機関へ普及を実施していく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kondo Masayoshi, Nagano Makihiko, Yoshida Mariko, Yoshida Naoki, Tagui Naoya, Yoshida Masato, Sugaya Kazutoshi, Takase Hisamitsu	4. 巻 -
2. 論文標題 Physical compatibility of nafamostat with analgesics, sedatives, and muscle relaxants for coronavirus disease treatment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Nippon Medical School	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1272/jnms.JNMS.2022_89-104	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kondo Masayoshi, Yoshida Naoki, Yoshida Mariko, Tanaka Chie, Tagami Takashi, Horikawa Kazumi, Sugaya Kazutoshi, Takase Hisamitsu	4. 巻 80
2. 論文標題 Physical compatibility of remimazolam with opioid analgesics, sedatives, and muscle relaxants during simulated Y-site administration	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 American Journal of Health-System Pharmacy	6. 最初と最後の頁 e53 ~ e58
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/ajhp/zxac262	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kondo Masayoshi, Tanaka Chie, Tagami Takashi, Nagano Makihiko, Sugaya Kazutoshi, Tagui Naoya, Kaneko Junya, Kudo Saori, Kuno Masamune, Unemoto Kyoko, Takase Hisamitsu	4. 巻 89
2. 論文標題 Utility of a Compatibility Chart for Continuous Infusions in the Intensive Care Unit	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Nippon Medical School	6. 最初と最後の頁 227 ~ 232
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1272/jnms.JNMS.2022_89-220	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 近藤匡慶
2. 発表標題 配合変化試験に基づく3剤配合変化早見表の作成
3. 学会等名 日本医科大学医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 近藤匡慶
2. 発表標題 臨床応用に向けたヘパリン注とランジオロール注及びニコランジル注を基本配合とした3剤配合変化試験
3. 学会等名 日本臨床救急医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉田茉莉子、近藤匡慶
2. 発表標題 COVID-19を想定としたナファモスタット注射薬における院内配合変化試験による情報提供
3. 学会等名 日本医科大学医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 近藤匡慶
2. 発表標題 注射薬添加物による化学的配合変化の検討～バソプレシンはカテコールアミン系薬剤の添加物で含有量が低下する～
3. 学会等名 第87回日本医科大学医学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 近藤匡慶
2. 発表標題 濁度を指標としたヘパリン注射薬とフロセミド注射薬を基本配合とした3剤配合変化試験の実施
3. 学会等名 第29回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長谷川茉莉子、近藤匡慶
2. 発表標題 注射薬配合変化試験データの臨床上の有用性～臨床治療に有用なデータ構築に向けて～
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 深尾彰平、近藤匡慶
2. 発表標題 数値で見る注射剤の配合変化 濁度計を用いた配合変化の測定 ヘパリンナトリウムとドブタミンの配合変化を例として
3. 学会等名 第40回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 玉木 綾音 近藤 匡慶
2. 発表標題 救命救急センターにおける持続性注射薬の使用状況に基づく多剤配合試験へのHPLC分析法の適用と評価
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2018 第26回クリニカルファーマシーシンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 近藤匡慶
2. 発表標題 濁度を指標とした3剤配合変化試験に基づく配合変化情報提供による医療安全対策
3. 学会等名 日本医療薬学会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------