輸液に炭酸水素ナトリウム注射液(メイロン®静注)を混合する時の留意点 —点滴筒内液面低下と炭酸濃度の関係—

泉 伯枝*, 豊田太一, 青木光夫, 大和孝江
株式会社大塚製薬工場 信頼性保証本部 輸液情報センター

Precautions in Admixing of Sodium Bicarbonate Injection (MEYLON® injection) to Intravenous Solutions —Relations between Decrease of Liquid Level in Infusion Drip Chamber and Carbonic Acid Concentration—

Norie Izumi*, Taichi Toyoda, Mitsuo Aoki and Takae Yamato
Information Center for Infusion Therapy and Product, Quality Assurance Division,
Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc

〔 Received September 26, 2014 〕
〔 Accepted May 7, 2015 〕

We investigated the relation between the pH value of an infusion solution and the decrease of liquid level in a drip chamber in an infusion set. In the study, an infusion solution (not TPN solution) was admixed with sodium bicarbonate solution (Meylon® Injection) and dripped into an infusion set. It was found that the liquid level in the drip chamber was decreased sharply when the pH value of the infusion solution became smaller than 7. Furthermore, with regard to infusion solutions that showed a large decrease of liquid level, the concentration of CO₂ in the drip chamber at the start of drip infusion was approximately 2 v/v% in the conventional procedure where no preventive measures were attempted for such decrease, while its concentration was as high as 15 v/v% when preventive measures were attempted for such decrease. As compared with the conventional procedure, there was no difference in the CO₂ concentration at 2 hours of drip infusion. These results indicate that the effect of prevention of decreasing the liquid level in the drip chamber was confirmed by changes in the CO₂ concentrations in a drip chamber. The concentration of H₂CO₃ involved in the decrease of liquid level in the drip chamber was approximately 10% of the total concentration of H₂CO₃, which was confirmed by measuring H₂CO₃ concentrations at the end of an infusion set when the infusion solution admixed with Meylon Injection, which showed the largest decrease of liquid level in the drip chamber, was dripped into an infusion set.

Key words — infusion solution, sodium bicarbonate solution, liquid level, drip chamber, carbonic acid, carbon dioxide

緒 言

輸液は、水分や栄養成分の補給、電解質補正などを目的として投与されるが、静脈ルートが確保されていること、時間をかけて持続投与ができることなどから、様々なほかの薬剤が混合されることも多い。その際、輸液と薬剤との組み合わせによっては、成分やpHの影響を受けて、外観変化

や含量低下などの配合変化を起こすことがあり、医療機関から問い合わせを受けることがある。そのなかで、沈殿・混濁のような外観変化とは異なるが、メイロン®静注(メイロン)と輸液の混合は注意が必要な組み合わせの1つとされている。

メイロンは炭酸水素ナトリウム(NaHCO₃)注射液で、水溶液中では以下の平衡にある。

*〒772-8601 徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原115

輸液にメイロンを混合した時に pH が低下すれば、この平衡は右に傾き炭酸ガス (CO₂) が発生する。この CO₂ の発生により、NaHCO₃ や炭酸ナトリウム (Na₂CO₃) を含む注射液は滴下中に点滴筒内の液面が低下^{1,2)} し、場合によっては滴下中に点滴筒内の液がなくなるとの報告¹⁾ がある。これらの報告は、中心静脈栄養 (total parenteral nutrition: TPN) 輸液についての報告であり、TPN 輸液以外の輸液にメイロンを混合した場合の液面低下や、液面低下が発生した後の輸液中の HCO₃⁻ 濃度についての報告はない。

そこで、今回 TPN 輸液以外の輸液とメイロンとの配合変化情報を得る目的で、種々の輸液にメイロンを混合した時の輸液の pH と点滴筒内の液面低下との関係を調べた。その結果、TPN 輸液以外の輸液においても、pH が低いほど液面低下の程度が大きいことが確認でき、液面低下の程度が大きいほど、点滴筒空間部の CO₂ 濃度の変化が大きいことが推測された。点滴筒内での CO₂ の発生量を抑えることを目的とし、点滴筒空間部の CO₂ 濃

度を輸液容器空間部と同様にする操作 (液面低下予防操作) を行ったところ、液面低下の程度が抑制されたので、これについても報告する。

方 法

1. 試験材料

試験に供した輸液を表 1 に示した。輸液の滴下にはテルフュージョン® 輸液セット* (テルモ(株), 東京) を用いた。

* 点滴筒の大きさ 内径 15 mm φ × 50 mm

2. 試験方法

(1) 滴下方法

① 通常操作

輸液に輸液セットを接続し、輸液のゴム栓から輸液セットの先端までの高さを 80 cm とした。ポンピングして点滴筒内に薬液を 1/2 程度溜めた後、点滴筒の液面の位置に印をつけ滴下開始前の位置とした (図 1)。その後、クレンメを調節して、滴下速度を 250 mL/hr に設定した。

② 液面低下予防操作

通常操作と同様に、輸液に輸液セットを接続し、

表 1 試験に供した輸液

製品名	容量 (mL)	Lot No	薬効分類 ^{a)}
大塚生食注		M1K84	
ラクテック注		M1K70	
フィジオ 140 輸液		M2A88	
ピカネイト輸液		K1G91	
ラクテック G 注		M2D79	
ラクテック D 注		K1F84	
KN3 号輸液		M9H95	
フィジオゾール 3 号輸液		K9J84	
フィジオ 35 輸液	500	M1K92	
フィジオ 70 輸液		M1J83	
トリフリード輸液		K1A75	
KN2 号輸液		K1F89	
大塚糖液 5%		M1K83	
大塚糖液 10%		K1J93	
ビーフリード輸液		M1L81	
アミノレバン輸液		K1B79	
プラスアミノ輸液		K1K97	
アミパレン輸液	400	K1F88	
キドミン輸液	300	K1K83	
メイロン静注 8.4%	20	M2F70	

全て (株) 大塚製薬工場, 徳島。a) 保健薬事典 Plus (平成 26 年 4 月版) / (株) じほう。

図 1 滴下方法

図2 点滴筒内の液面低下予防のための操作

ポンピングをして点滴筒内を薬液で充滿させた後、容器を逆さにして点滴筒内の液を容器に戻す(図2)。その後、再度ポンピングをして点滴筒内に1/2程度薬液を溜め、液面の位置に印をつけ滴下開始前の位置とした。以降は通常操作と同じ操作とした。

(2) 輸液にメイロンを混合した時の液面低下

表1に示す輸液1袋にメイロン1本を混合し、軽く3回振り混ぜた後、滴下方法(通常操作)に従って滴下を開始した。滴下開始1時間後および2時間後に点滴筒を観察し、その時の液面と滴下開始時の位置の差を定規(最小目盛1mm)を用いて測定し液面低下値とした(N=3)。また、全ての輸液についてメイロン混合後のpHを測定し、液面低下値との相関をみた。

(3) 液面低下予防操作の検証(点滴筒内のCO₂濃度測定)

(2)において特に液面低下の大きかったプラスミノ輸液、フィジオ35輸液、トリフリード輸液の各1袋にメイロン1本を混合し、軽く3回振り混ぜ、通常操作および液面低下予防操作に従った滴下準備を行った後、滴下開始前、30分後、1時間後、2時間後に点滴筒にガスサンプリング用の粘着ゴムを貼り、ガスタイトシリンジを用いて点滴筒内空間部から気体を1mL採取し試料ガスとした。サンプリング時に点滴筒に穴を開けるため、それぞれのサンプリングポイントで別検体を使用した。各ポイントでの液面低下値にほとんどばらつきがみられなかったことから、同一検

体のCO₂濃度の推移としてみなすことができると考えた。CO₂濃度の測定は以下の方法*で行った。

* CO₂濃度測定法

窒素ガスとCO₂を組み合わせ、CO₂濃度10, 20, 40 v/v%の標準ガスを調製し、それぞれ1mLを用いて、ガスクロマトグラフィーによるCO₂の検量線を作成した(面積法)。試料ガスを同様にガスクロマトグラフィーで測定し、検量線を用いて試料ガス1mL中のCO₂濃度を算出した。

ガスクロマトグラフィー条件

使用機器: GC-14B ((株)島津製作所, 京都)

検出器: TCD 30 mA

カラム: Porapak R 80/100

(ジーエルサイエンス(株), 東京)

カラムサイズ: 3.2 mm ϕ $\times$ 2.1 m

カラム温度: 40°C

キャリアーガス: He 40~50 mL/min

(4) 輸液中の全炭酸濃度測定

メイロン混合により点滴筒内の液面低下が起こらない大塚生食注と、液面低下が大きいフィジオ35輸液を用いて以下の試験を実施した。

①メイロンの混合方法と輸液中の全炭酸濃度、液面低下値

各輸液1袋にメイロン1本を混合し、軽く3回振り混ぜた試験液、および泡が立つように激しく10回振り混ぜた試験液を調製した。その後、両試験液を通常操作に従って滴下を開始し、開始時および2時間後に輸液セットライン末端からの流出液をサンプリングして試験検体とし、以下の方

法*で全炭酸濃度を測定した。また、両混合方法について液面低下値を比較した。

②メイロンの混合本数と輸液中の全炭酸濃度、液面低下値

各輸液 1 袋にメイロンを 1~3 本混合し、軽く 3 回振り混ぜた後、通常操作に従って滴下を開始した。滴下の開始時および 2 時間後に輸液セットライン末端からの流出液をサンプリングし、試験検体とし、以下の方法*で全炭酸濃度を測定した。また、この時の液面低下値を比較した。

*全炭酸濃度測定法

試験検体をそのまま試料溶液とした。別に、炭酸水素ナトリウム約 0.32 g を精密に量り、水を加えて正確に 100 mL とし、標準溶液とした。試料溶液および標準溶液 90 μ L ずつを正確にとり、次の条件でイオンクロマトグラフィーのピーク面積による絶対検量線法で全炭酸濃度の測定を行った。なお、本法では輸液中に含まれる CO_3^{2-} 、 HCO_3^- も $\text{CO}_2(\text{aq})$ として測定している。

イオンクロマトグラフィー条件

使用機器：IC-20（日本ダイオネクス(株)* 横浜）

*現在はサーモフィッシャーサイエンティフィック(株)

検出器：電気伝導度検出器

カラム：TSKgel SCX(H^+)（東ソー(株)，東京）

カラムサイズ：7.8 mm ϕ $\times$ 30 cm

カラム温度：40 $^{\circ}\text{C}$

移動相：0.05% リン酸溶液

流量：0.8 mL/min

結 果

1. 輸液にメイロンを混合した時の液面低下

表 1 に示した輸液のメイロン混合前後の pH、および通常操作によって滴下させた時の 1、2 時間後の点滴筒内の液面低下値を表 2 に示した。また、混合後の pH と 2 時間後の液面低下値の関係を図 3 に示した。そのなかから KN3 号輸液とフィジオ 35 輸液の点滴筒の外観を図 4 に示した。

液面の低下が最も大きかったのはプラスアミノ輸液で 2 時間後の液面低下値は 21.3 mm であった。最も小さかったのは大塚生食注と大塚糖液 5% で 0.3 mm であった。メイロン混合後の pH が低い輸液の液面低下が大きく、2 時間後まで点滴筒内の液面は下がり続けた。液面低下があまり起こらなかった輸液は、輸液の元の pH にかかわら

表 2 各輸液にメイロン（pH 7.95）を混合した時の pH と液面低下値（測定時室温：20 $^{\circ}\text{C}$ ）

製品名	pH		液面低下値（mm） （N = 3, Mean $\pm$ SD）	
	メイロン混合前	メイロン混合後	1 時間後	2 時間後
大塚生食注	6.38	8.18	0.0 $\pm$ 0.0	0.3 $\pm$ 0.6
大塚糖液 5%	4.60	8.15	0.3 $\pm$ 0.6	0.3 $\pm$ 0.6
大塚糖液 10%	4.27	8.13	0.0 $\pm$ 0.0	1.0 $\pm$ 0.0
ラクテック注	6.80	8.12	0.7 $\pm$ 0.6	1.0 $\pm$ 0.0
ラクテック G 注	6.60	8.05	0.3 $\pm$ 0.6	0.7 $\pm$ 0.6
KN3 号輸液	5.40	8.00	0.3 $\pm$ 0.6	0.7 $\pm$ 0.6
フィジオ 140 輸液	5.94	7.84	1.3 $\pm$ 0.6	1.3 $\pm$ 0.6
ピカネイト輸液	7.35	7.69	2.0 $\pm$ 0.0	2.0 $\pm$ 0.0
ラクテック D 注	4.89	7.51	2.0 $\pm$ 0.0	2.7 $\pm$ 0.6
フィジオゾール 3 号輸液	4.61	7.35	2.0 $\pm$ 0.0	2.7 $\pm$ 0.6
キドミン輸液	6.91	7.32	4.7 $\pm$ 0.6	5.3 $\pm$ 0.6
アミパレン輸液	6.94	7.23	4.3 $\pm$ 0.6	4.7 $\pm$ 0.6
ビーフリード輸液	6.84	7.20	4.3 $\pm$ 0.6	5.0 $\pm$ 0.0
フィジオ 70 輸液	4.92	7.09	5.3 $\pm$ 0.6	6.3 $\pm$ 0.6
KN2 号輸液	4.79	6.80	10.7 $\pm$ 1.2	13.0 $\pm$ 1.0
アミノレバン輸液	5.90	6.77	8.7 $\pm$ 0.6	10.7 $\pm$ 0.6
トリフリード輸液	4.91	6.75	10.3 $\pm$ 1.2	13.7 $\pm$ 1.5
フィジオ 35 輸液	4.98	6.69	11.7 $\pm$ 0.6	16.0 $\pm$ 1.0
プラスアミノ輸液	4.63	6.53	16.3 $\pm$ 0.6	21.3 $\pm$ 1.2

図3 メイロン混合後の pH と 2 時間後の液面低下値 (測定時室温: 約 20℃)

図5 通常操作と液面低下予防操作の点滴筒内空間部の CO₂ 濃度 (測定時室温: 約 25℃)

□ 開始時 ■ 30分後 ■ 1時間後 ■ 2時間後. N = 3, Mean ± SD.

輸液	開始時	1時間後	2時間後
KN3号
	pH 8.00	-	pH 8.00
フィジオ35
	pH 6.69	-	pH 6.70

図4 メイロン混合後の滴下時の点滴筒外観

ずメイロン混合後に pH が大きく上昇した。

2. 液面低下予防操作の検証 (点滴筒内の CO₂ 濃度測定)

点滴筒内の CO₂ 濃度を測定した結果を図 5 に、液面低下値を表 3 に示した。

液面低下の大きいプラスアミノ輸液、フィジオ 35 輸液、トリフリード輸液の点滴筒内の CO₂ 濃度は、通常操作後の滴下開始時は 2 v/v% 程度であったが、液面低下予防操作後の輸液では 15 v/v% 程度まで上昇していた。滴下開始後に徐々に点滴筒内で CO₂ が発生し、滴下 2 時間後では、通常操作、

表 3 通常操作と液面低下予防操作の液面低下値比較 (測定時室温: 25℃)

		液面低下値 (mm) N = 3, Mean ± SD		
		30 分後	1 時間後	2 時間後
プラスアミノ	通常操作	8.7 ± 0.6	11.7 ± 0.6	16.7 ± 1.5
	予防操作	5.3 ± 0.6	8.3 ± 0.6	11.3 ± 0.6
フィジオ 35	通常操作	9.3 ± 0.6	15.7 ± 1.2	21.3 ± 1.5
	予防操作	6.3 ± 1.2	8.0 ± 1.0	11.7 ± 0.6
トリフリード	通常操作	12.3 ± 0.6	16.7 ± 0.6	24.0 ± 1.7
	予防操作	8.0 ± 1.0	11.3 ± 1.2	14.7 ± 1.5

液面低下予防操作の操作間に CO₂ 濃度の差はなかった (図 5)。ここで、液面低下予防操作を行った輸液の液面低下値は通常操作よりも小さく、液面低下予防操作の効果がみられた (表 3)。

3. 輸液中の全炭酸濃度測定

(1) メイロンの混合方法と輸液中の全炭酸濃度、液面低下値

混合方法を変えてメイロンを混合した各輸液中の全炭酸濃度を測定した結果を図 6、この時の点滴筒の外観と pH 変化、液面低下値を図 7 に示した。

図6 液面低下値の異なる輸液を用いた、混合方法の違いによる全炭酸濃度比較
□開始時 ■2時間後. N=3, Mean ± SD.

振とう回数		軽く3回			激しく10回		
		大塚生食注	フィジオ35		大塚生食注	フィジオ35	
経過時間		2 hr	1 hr	2 hr	2 hr	1 hr	2 hr
点滴筒外観*							
pH	0 hr	8.24	6.71		8.24	6.73	
	2 hr	8.28	6.84		8.28	6.89	
液面低下値 N = 3, $\bar{X}$ (mm)		0	11.7	16.0	0	8.0	8.0

図7 メイロンの混合方法の違いと点滴筒外観、液面低下値
*滴下開始前の液面の位置は約25 mm.

メイロンを混合した場合、液面低下が小さい大塚生食注では、軽く3回混ぜる方法、意図的に激しく振とうして泡立たせCO₂が発生しやすいと思われる方法の両混合方法とも、全炭酸濃度の低下はみられなかった。一方、メイロン混合によって液面低下値の大きいフィジオ35輸液では両混合方法とも、滴下開始時から10%程度低下していた。しかし、どちらの輸液も、滴下開始時と2時間後で全炭酸濃度に変化はなかった。この時の、それぞれの輸液の液面低下値を図7に示した。フィジオ35輸液において、メイロン混合時に激しく10回振とうしたものが、軽く3回振とうしたものよりも液面低下値は小さかった。

(2) メイロンの混合本数と輸液中の全炭酸濃度、液面低下値

混合本数を変えてメイロンを混合した各輸液中の全炭酸濃度を測定した結果を図8、この時の点滴筒の外観とpH変化、液面低下値を図9に示した。

大塚生食注では混合するメイロンの本数が増えなくても全炭酸の残存率に差がなく、100%近くを維持していた。一方、フィジオ35輸液では、混合するメイロンの本数が増えると輸液のpHは上昇し、全炭酸の残存率は高くなる傾向(90%→97%)にあった(図8)。しかし、2本以上混合した場合、点滴筒内の液面低下値は大きくなり、滴下終了までに点滴筒内が空になることがあった(図9)。

図8 メイロンの混合本数と輸液中の全炭酸濃度関係
□開始時 ■2時間後. N=3, Mean ± SD.

考 察

様々な輸液にメイロンを混合し、2時間後の液面低下値を比較検討した結果、液面低下値とメイロン混合後のpHの間に相関がみられ、傾きが異なる2つの直線(相関係数 $r = -0.951$, $r = -0.945$)が得られた(図3)。2つの直線はpH7付近で交差し、このpH域は、水溶液中の各炭酸物質の存在比率(図10, JIS K0101 工業用水試験方法より引用, <http://www.jisc.go.jp/app/pager?id=797395>, 2014年9月26日)でHCO₃⁻の比率が大きいpH域にほぼ相当していた(このpH域より低くなるとCO₂(aq)が増える)。すなわち、メイロン混合後のpHが7以下であれば、CO₂発生による液面低下現象に注意

		大塚生食注			フィジオ35		
		1A	2A	3A	1A	2A	3A
点滴筒 外観*							
pH	0 hr ↓ 2 hr	8.41 ↓ 8.39	8.40 ↓ 8.38	8.39 ↓ 8.40	6.86 ↓ 6.85	7.22 ↓ 7.22	7.40 ↓ 7.40
液面低下値 N=3, $\bar{X}$ (mm)		0	1.0	1.7	19.0	>23.3	>23.3

図9 メイロンの混合本数と2時間後の点滴筒外観、液面低下値

*滴下開始前の液面の位置は約25 mm.

図10 pHに対する全炭酸の濃度分布 (JIS K0101 工業用水試験方法より引用, <http://www.jisc.go.jp/app/pager?id=797395>, 2014年9月26日)

a: H_2CO_3 b: HCO_3^- c: CO_3^{2-}

が必要であると考えられた。

また、滴下中に点滴筒内の液面低下が顕著だった3種の輸液において、通常操作では滴下開始前の点滴筒内の空気は CO_2 が2 v/v%程度であったが、2時間後には30~40 v/v%測定された(図5各輸液の左側)。一方、液面低下予防操作を行うと、滴下開始前に点滴筒内の CO_2 濃度が15 v/v%程度になり(図5各輸液の右側)、2時間後には通常操作とほとんど変わらない状態になったが、液面低下は通常操作の時の半分程度に抑えられていた(表3)。3種の輸液の2時間後の点滴筒内 CO_2 濃度は、どちらの操作においても一致していること

から、2時間後にはそれぞれの輸液において点滴筒内の CO_2 濃度が飽和状態に達していると考えられた。液面低下は滴下中に点滴筒内の輸液から放出された CO_2 により点滴筒内が陽圧になり液面が押し下げられることによって起こる。そのため、滴下開始前にあらかじめ点滴筒内の CO_2 濃度を上げて滴下中の CO_2 の放出量を減少させる操作を行うと、通常操作よりも飽和状態に達する時間が短くなり、滴下中の液面低下を抑制することができるということが検証できた。

しかし、滴下中に CO_2 が発生するということは、メイロン投与の目的とされる HCO_3^- の補給効果が十分に得られない可能性が考えられた。そこで、液面低下の小さい輸液(大塚生食注)と液面低下が大きい輸液(フィジオ35輸液)にメイロン1Aを混合して滴下させ、輸液セットのライン末端流出液の全炭酸濃度を測定した(この全炭酸濃度はメイロンの HCO_3^- の補給効果に対応する)。その結果、フィジオ35輸液においてメイロン混合直後で全炭酸濃度は10%程度低下していた(図6)。滴下2時間の間にそれ以上の低下はなく、2時間後も残存率約90%を維持していたため、フィジオ35輸液にメイロンを混合した場合、補給されるはずの HCO_3^- の約2 mEq分が CO_2 に変化したと考えられた。この全炭酸濃度の変化は激しく振っても変わらなかったが、液面低下は激しく振ったほうが抑制された。このことと、滴下2時

間の間に pH の上昇がほとんどないことから、輸液に混合した NaHCO_3 は混合直後に平衡に達し、滴下中は反応が進まないと推察された。すなわち、液面低下予防操作は、混合直後に発生して液中に溶けている CO_2 (aq) を滴下前にあらかじめ液中から追い出すことにより、滴下中の CO_2 発生が抑えられ、液面低下の抑制につながったと考えた。液面低下予防操作は、輸液中の HCO_3^- 濃度減少には影響しないため、簡単で効果的な液面低下予防策であると言える。

さらに、フィジオ 35 輸液に混合したメイロンの本数が増えるに従って、溶液中の全炭酸濃度の残存率は高くなった (図 8)。混合するメイロンの本数が増えると、混合後の pH が上昇するため、 NaHCO_3 の安定性が増した結果であると考えられた。しかし、全炭酸濃度の総量は多くなり点滴筒内での CO_2 の発生量も増加するため、2 本、3 本混合した場合に、2 時間後までに液面低下が大きく点滴筒内が空になった。この時、輸液セットのライン内部には大量の気泡が観察されたため、血管内に点滴筒内の空気が流入する可能性が危惧された。

今回の試験で、メイロン混合後の pH が低く、液面低下が大きくなる輸液の液面低下予防操作の効果を検証することができた。また、液面低下が大きい輸液にメイロン 1A を混合して、輸液セットのライン末端流出液の全炭酸濃度を測定したところ、混合直後で全炭酸濃度は 10% 程度低下し、

その後 2 時間後まで変化がないことを確認した。しかし、混合する輸液の変更や投与ルートを別にすることが可能であれば、できるだけ CO_2 の発生しない投与方法を選択するのが望ましいと考える。

やむを得ず液面低下が大きくなる輸液に混合する場合には、

- ・点滴筒空間部の空気をメイロン混合後の輸液空間部の気体で置換し、点滴筒内の CO_2 濃度を滴下前に上げる
 - ・混合後に輸液容器をよく振り混ぜ、滴下前に液中の CO_2 を追い出し、滴下中の CO_2 発生を抑制する
 - ・定期的に液面の位置を調節する
- などの対策が必要である。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 倉本敬二, 渡辺暁子, 東海林徹, 高橋修二, 仲川義人, 高カロリー輸液へのメイロン混合時のガス発生の問題点, 日本病院薬剤師会雑誌, 1998, **34**, 1357-1359.
- 2) 佐藤智昭, 上島 智, 石田 茂, 宮崎俊明, 木下聡士, 千堂年昭, 炭酸ナトリウム含有注射薬の溶解後の炭酸ガス発生による空気塞栓の問題点, 医療薬学, 2008, **34**, 748-754.