注射剤適正使用のための調剤業務システム —H₂受容体遮断薬, プロトンポンプ阻害薬—

岩田政則†¹, 縄田修一†¹, 高橋由里†², 月見里薫†¹, 吉原隆一†¹,
酒井君子†¹, 三尾良一†¹, 山本勝義†¹

横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター薬剤部†¹

星薬科大学医療薬剤学教室†²

The Development of a New Dispensing System for the Appropriate Use of Injectable Medicine —H₂-receptor Antagonist and Proton Pump Inhibitor—

Masanori Iwata†¹, Shuichi Nawata†¹, Yuri Takahashi†², Kaoru Yamanashi†¹, Ryuichi Yoshihara†¹,
Kimiko Sakai†¹, Ryouichi Mio†¹ and Katsuyoshi Yamamoto†¹

Department of Pharmacy, Yokohama City University Medical Center†¹

Department of Clinical Pharmaceutics, Hoshi University†²

[Received December 18, 2002]
[Accepted June 28, 2003]

Yokohama City University Medical Center has employed an auto ampule dispensing system (AAD) for injectable medicines connected to a computer order entry system since 2000. AAD is able to pick up the appropriate ampules and vials according to the prescription for each inpatient's prescription. After the employing this AAD system, the opportunity for patients to inquire about prescriptions has increased.

In this study, we focused our attention on injectable medicines of H₂-receptor antagonist (H₂-B) and proton pump inhibitor (PPI) from the pharmacist's standpoint regarding the rational use of medicine.

After asking physicians about mixing problems and change to internal medicines toward physicians, the percent of these injectable medicines ordered by physicians was decreased to 50% in a year. The percentage of patients using injectable medicines in spite of simultaneously taking internal medicine or meals decreased from 70% to 50%. The administration period of H₂-B and PPI injectable medicine also tended to decrease. The use of this new dispensing system for injectable medicines and the provision of additional information to physicians during the one year period of this study resulted in an improvement in the appropriate use of H₂-B and PPI.

Keywords — H₂-receptor antagonist, proton pump inhibitor, injectable medicine, advice on prescribing, appropriate use

緒 言

注射剤は、内用剤に比べて作用が急速であること、投

与される薬物の生物学的利用能が100%であること、自己投与が不可能、高価であることなど種々の特性を有することから、より厳密な管理が求められる剤形である。

†¹ 神奈川県横浜市南区浦舟町 4-57; 4-57, Urafune-cho, Minami-ku, Yokohama-shi, Kanagawa, 232-0024 Japan

†² 品川区荏原 2-4-41; 2-4-41, Ebara, Shinagawa-ku, Tokyo, 142-8501 Japan

注射剤の供給は、従来の箱渡し、セット制など物の管理から、内用剤・外用剤と同様に処方せんをもとにした調剤として、個々の患者ごとに供給するようになった¹⁾。近年、注射剤調剤システムの自動化により、薬剤師が用量、用法、物理化学的な配合変化はもとより、薬物間の相互作用、医療経済学的な面からも積極的な注射剤処方への関与が求められる方向にある²⁻⁴⁾。

著者らは、注射剤調剤の自動化を目的に病院オーダリングシステムから処方オーダー情報を薬剤部内の調剤支援システムを介して新たな注射剤調剤システムを構築し、業務改善を行った結果、従来に比べて処方鑑査に関わる業務時間は短縮され、注射剤処方せんの疑義照会件数も増加した⁵⁾。本研究では、院内における注射剤の適正使用を目的にH₂受容体遮断薬(H₂-B)およびプロトンポンプ阻害薬(PPI)の注射剤に注目し、他剤との配合変化について疑義照会を実施した。さらに、経口投与製剤の服用や食事の摂取が可能な患者には、経口投与製剤が優先されることから、H₂-BおよびPPI注射剤について処方医への疑義照会と情報提供により、病院経営を考慮した薬剤師の適正な保険診療への関与を試みた。

実験の部

1. 調査期間・調査項目

平成13年7月より平成14年6月の約12カ月間にわたりH₂-BおよびPPI注射剤の定時調剤(個人セット)を調査した。調査項目として、入院患者数、注射剤処方せん枚数、両注射剤の払い出し本数、疑義照会件数、診療科を挙げた。配合変化に関わる処方医への疑義照会と関連情報の配布は、平成13年6月より開始した。また、内用剤および食事摂取との関連性についての疑義照会と関連情報の提供は、平成14年5月16日～6月18日(34日間)にわたり実施し(本調査)、実施前(事前調査)の平成14年1月16日～2月18日(34日間)の結果と比較した。

2. 入院患者数および定時注射剤処方せん枚数

連日、通常業務開始時における入院患者情報を当院オーダリングシステム(日本電気(株)より入手した。また、注射剤自動調剤システム(AADシステム、(株)セントラルユニ)より処方せん枚数を計測した。計測にあたり、土・日・月曜日を調剤する金曜日は3日分の総枚数、祭日前日は2日分の総枚数を挙げた。また、AADシステムの適用とならない臨時処方や救急病棟、ICU、CCU等の特殊病棟の患者数と処方せん枚数は計測から除外した。

3. H₂受容体遮断薬およびプロトンポンプ阻害薬注射剤の使用状況

当院採用のH₂-B注射剤としてガスター注射用20mg(山之内製薬(株))、ザンタック注射液(GSK・三共(株))、タガメット注射液(GSK・住友製薬(株))を挙げた。また、PPI注射剤としてオメプラール注射用(アストラゼネカ(株))についても同様に計測した。毎月の注射剤定時処方に処方された各製剤の払い出し本数は、AADデータ処理システムから求めた。

4. 配合変化に関する疑義照会

注射剤調剤における処方鑑査および調剤鑑査に使用する目的で、成書⁶⁾を参考にして汎用配合チェック表を作成した。この中からH₂-BおよびPPI注射剤の配合変化について鑑査を強化するとともに、薬剤管理指導業務を担当する薬剤師が、各診療科のカンファレンスにおいてこれらの情報を提供した。注射剤調剤担当薬剤師による処方医への疑義照会は、電話を用いて行った。

5. 投与期間

調査期間中において、H₂-BおよびPPI注射剤を処方された患者の連続投与期間(日数)を測定した。本調査時の患者数を求め、事前調査時の値と比較し、疑義照会・情報提供の効果を評価した。

6. 内用剤・食事摂取と注射剤の適正使用

34日間の調査期間中にH₂-BおよびPPI注射剤が投与されている入院患者99名(585件)を挙げ、内用剤および食事摂取の有無を調査した。また、疑義照会前の調査対象となった入院患者数の111名(752件)をコントロール群とした。コントロール群の調査結果について、各科医局および病棟に対して「H₂-BおよびPPI注射剤の適正使用」に関する文書(図1)を配布した。

結果および考察

1. 入院患者数および注射剤処方せん枚数

平成13年7月より平成14年6月における、救急病棟や特殊病棟を除く一般病棟の毎月の1日平均入院患者数および定時注射剤処方せん枚数の時間的推移を図2に示す。各月の一般病棟における1日平均患者数(±標準偏差)を比較すると、その最大値は582±18名(2月)であった。また、最小値は、541±24名(5月)であった。1月の値にばらつきが大きくなる傾向がみられた理由としては、年末・年始において患者が一時期退院することによるものと判断される。注射剤定時処方せん枚数の最大値は373±197枚(9月)、最小値は342±134枚(10月)とな

月 日

処方医師・注射剤担当看護師殿
H₂ 遮断薬・プロトンポンプ阻害薬注射剤の適正使用について

H₂ 遮断薬は、胃酸分泌に拮抗する薬物として優れた薬理効果を有することから臨床現場で汎用されています。また、H₂ 遮断薬は小腸からよく吸収されることから生物学的利用能も優れています。したがって、注射剤の適用はプロトンポンプ阻害薬と同様に、健康保険適用は胃出血やショック時に限定されています。本剤の使用にあたっては、その代表的な副作用である顆粒球・汎血球減少症が厚生労働省（旧厚生省）から漫然投与や注射剤適用の注意が発信されています。さらに、プロトンポンプ阻害剤についても血液障害の報告がなされています。また、注射剤の適用は薬価が内用剤の数倍になることから、患者や病院の医療費負担を考慮すると、その乱用は避けるべきと言えます。

処方にあたり、内用剤の服用が可能である場合や食事の摂取が可能である場合にはH₂ 遮断薬やプロトンポンプ阻害薬注射剤の保険適用は不可となりますので留意してください。

(1) H₂ 遮断薬およびプロトンポンプ阻害薬注射剤と内用剤・食事の関連調査
 定時注射処方せん枚数： 7238 枚（平成 14 年 1 月 16 日～2 月 18 日）
 H₂ 遮断薬・プロトンポンプ阻害薬注射剤処方せん枚数：752 枚
 内用剤・食事との関連 内用剤あり、食事あり：24.7%
 内用剤あり、食事なし：39.5%
 内用剤あり、食事あり：5.6%
 内用剤なし、食事なし：30.2%

(2) H₂ 遮断薬・プロトンポンプ阻害薬注射剤の保険薬価

	投与量	注射剤（円）	錠剤・カプセル剤（円）	注射剤/錠剤・カプセル剤
ファモチジン（ガスター）	40mg	806.0	146.8	5.5
ラニチジン（ザンタック）	300mg	371.0	123.4	3.0
シメチジン（タガメット）	800mg	724.0	110.4	6.6
オメプラゾール（オメプラール）	20mg	694.0	250.1	2.8

以上の調査結果および保険薬価を考慮すると、以下のことが期待される。
 (1) H₂ 遮断薬・プロトンポンプ阻害薬注射剤処方せんの約 70% が内用剤への変更が可能
 (2) 注射剤から内用剤に変更することにより、医療費（薬剤費）の減少

参考資料
 厚生労働省（旧厚生省）医薬品副作用情報 No.58 (1982)
 厚生労働省（旧厚生省）医薬品副作用情報 No.94 (1989)
 厚生労働省（旧厚生省）医薬品副作用情報 No.106 (1982)
 厚生労働省（旧厚生省）医薬品副作用情報 No.117 (1992)
 多賀須幸夫、他、Medicina、37、1740 (2000).
 横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター編、保険診療の手引、2002.

薬剤部注射剤係
 電話 2421
 2002.5.14

図 1. 医師・看護師向け H₂ 受容体遮断薬・プロトンポンプ阻害薬注射剤の適正使用情報

り、大きな変化はみられなかった。

平成14年1月16日より2月18日までの34日間におけるH₂-B およびPPI注射剤が処方された処方せん枚数は752枚、投与された患者数は110名であった。また、内用剤や食事との関連について疑義照会・情報の配布を行い、H₂-B およびPPI注射剤の処方せん調査を実施した平成14年5月16日から6月18日(34日間)の処方せん枚数は585枚、患者数は99名であった。本研究にあたり、測定値に対して入院患者数が与える影響は少ないと判断し

た。同様に各測定値に対しての注射剤処方せん枚数が与える影響もまた少ないと判断した。

2. 配合変化に関する疑義照会と使用状況への影響

平成13年7月から平成14年6月までの注射剤調剤における疑義照会の内容を図3に示す。疑義照会総件数は234件であり、約半数(121件)が重複入力を含めた投与量に関するものであった。次いで注射剤の配合不可に関する疑義照会件数は、59件(25.2%)となった。また、H₂-B・

図2. 1日あたりの平均入院患者数および定時注射剤処方せん枚数の月別変化
 ●: 1日あたりの入院患者数
 ▲: 1日あたりの定時注射剤処方せん枚数
 平均値±標準偏差

図3. 注射剤調剤における処方せん疑義照会の内容と傾向(件数, %)
 調査期間: 平均13年(2002年)7月～平成14年(2003年)6月

PPI注射剤に関する疑義照会は、15件であった。疑義照会の内容は、微量元素製剤であるエレメンミック注との配合に関すること、PPI注射剤が酸性条件下で分解しやすいことから他剤との配合や溶解液に関することであった。また、保険診療に関わる例として、メトクロプラミド(プリンペラン)注との併用処方に関することが挙げられた。

AADシステムによる毎月の H_2 -BおよびPPI注射剤の払い出し本数の時間的推移を図4に示す。配合変化に関する疑義照会を重点的に実施した平成13年8月より、ガスター注は1カ月あたり1028アンプルから徐々に減少傾向が観察され、10月には約3分の2(655アンプル)となった。以後、ガスター注の払い出し本数は、年末年始を除き約600アンプル前後の推移となった。ゼンタック注およびタガメット注は、処方される件数も少なく大きな変化や傾向は観察されなかった。唯一のPPI注射剤であるオメプラール注は、当院では平成13年10月より採用されたが、毎月約50バイアルから100バイアル程度の変動であった。 H_2 -BおよびPPI注射剤の総払い出し数は、ガスター注の変動と同様な傾向を示した。注射剤調剤において、配合変化に関する疑義照会を重点的に実施したことや配合変化表を各医局や病棟に配布したことにより、処方医が処方設計にあたり、薬剤師が提供した配合変化に関する情報に関心を持ったこと、配合変化が多い注射剤から内用剤に切り替えたことによるものと推察される。

3. 注射剤の投与日数

H_2 -BおよびPPI注射剤の投与期間(日数)と患者数の関係を図5に示す。事前調査時の平均投与期間の平均値は6.84日であったが、本調査では5.96日となった。投与期間に関して調査時期による統計的な有意差は、観察されなかった。 H_2 -BおよびPPI注射剤の投与期間(日数)

図4. 定時注射剤調剤における H_2 受容体遮断薬およびプロトンポンプ阻害薬注射剤の月別払い出し本数の変化
 ○: ガスター注, △: ゼンタック注
 □: タガメット注, ●: オメプラール注

図5. 事前調査(A)および本調査(B)におけるH₂受容体遮断薬・プロトンポンプ阻害薬注射剤の投与日数

に関しては、血液系障害⁷⁾や肝機能異常⁸⁾が問題となり、漫然投与を避けるべきといわれている。本研究では、医師を対象に投与期間に関する情報提供を実施したことにより、事前調査時、投与期間が3日以内の入院患者は全体の49% (54人)であったものが本調査では55% (54人)とわずかに増加した。また、投与期間が2週以上(15日以上)の患者数は15% (17人)から9% (9人)に減少した。胃酸分泌抑制効果が顕著であるPPI注射剤では、事前調査時において投与日数が2日間であった患者は5名(38.5%)、3日間(23.1%)、1日間2名(15.3%)であったのに対して本調査時では、1日間6名(37.5%)、2日間4名(25.0%)、3日間1名(6.3%)の順となった。一方、7日を超えてPPI注射剤の投与を受けた患者はそれぞれ1名および2名存在した。これについての対応は、病棟担当薬剤師を通じて情報提供を実施した。これらの結果より、H₂-BおよびPPI注射剤の投与を受けていた患者が、内用剤への転換がなされたり、早い時期に中止されたものと考ええる。臨床現場において、PPIからH₂-Bへの維持療法への変更など個々の患者についての詳細な検討も今後必要と考える。

4. 内用剤・食事摂取と注射剤の適正使用

内用剤の服用や食事の摂取可能な患者に対するH₂-BやPPI注射剤の使用は保険適用不可とされている。保険適用不可とされる患者への両剤の処方に関して処方医への疑義照会・情報提供を実施した。実施前後の患者の内用剤・食事との関連を図6に示す。調査時期や他の要因を考慮したとき、明確な解析は困難であるが、同じ調

図6. 内用剤・食事摂取状況とH₂受容体遮断薬・プロトンポンプ阻害薬注射剤処方せん枚数との関連性と疑義照会・情報提供の効果

A: 内用剤なし・食事なし
B: 内用剤なし・食事あり
C: 内用剤あり・食事なし
D: 内用剤あり・食事あり

査期間中のH₂-BまたはPPI注射剤の処方せん枚数および投与された患者数は減少した。また、保険適用可能な処方せん(A)の占める割合は、約30%から51%に増加した。これは、多くの処方医が両剤の処方にあたり、内用剤の服用が可能である場合や食事の摂取が可能である場合には、注射剤の適用が保険請求上不可であることが認識されたものと考ええる。一方、内用剤なし・食事ありの患者数は増加した。これは、薬剤に関する認識が浸透したものの食事に関する認識が十分でなかったといえる。今後は、医事請求担当および栄養(給食)担当部署との連携を密にした活動が必要と考える。

各診療科ごとに注射剤の適用不可事例数の変化を表1に示す。疑義照会・情報提供の対応前に比べて、注射剤適用不可例の比率が高くなった診療科は1科(血液内科)のみとなり、その他の診療科では減少した。対応前後のいずれかが処方件数がない診療科を除いて、対応前と対応後における全診療科の注射剤適用不可例の比率は77.9±23.0%および50.2±24.6%となり、明らかな統計学的な差がみられた($p<0.005$)。さらに適正使用の普及にあたり、定期的な活動や他の手法を用いた活動が必要と考える。

H₂-BおよびPPI注射剤とステロイド薬注射剤の併用された注射剤処方せんについて調査したところ、疑義照会・情報提供の対応前が752枚中253枚(33.6%)であるのに対して対応後が585枚中99枚(16.9%)となった。ステロイド剤の投与時に予防的投与としてH₂-Bまたは

表 1. 各診療科における内用剤服用および食事摂取可能患者への H₂遮断薬・プロトンポンプ阻害薬注射剤の処方件数

診療科	2002年1月			2002年5月		
	件数	内用剤・食事可	%	件数	内用剤・食事可	%
血液内科	4	1	25.0	18	9	50.0
呼吸器科	98	55	56.1	101	38	37.6
耳鼻咽喉科	8	7	87.5	56	20	35.7
消化器科	103	67	65.0	132	71	53.8
神経内科	91	82	90.1	38	10	26.3
心臓血管センター	14	13	92.9	39	25	64.1
精神神経科	5	5	100.0	10	10	100.0
総合外科	5	5	100.0	22	10	45.5
総合内科	17	16	94.1	25	3	12.0
難病センター	230	120	52.2	57	24	42.1
脳神経外科	21	19	90.5	2	1	50.0
泌尿器科	51	41	80.4	14	5	35.7
婦人科	10	10	100.0	34	34	100.0
放射線科	14	8	57.1	10	5	50.0
感染症センター	7	7	100.0	0	0	0.0
眼科	4	4	100.0	0	0	0.0
小児科	0	0	0.0	4	4	100.0
腎臓内科	0	0	0.0	5	5	100.0
整形外科	67	57	85.0	0	0	0.0
臓器移植科	2	2	100.0	0	0	0.0
皮膚科	6	6	100.0	0	0	0.0

PPI 注射剤が処方される場合がある。これは、両剤の適正使用を考える上で必ずしも好ましい投与とはいえない。今回は、ステロイド注射剤の併用については積極的な関与は行わなかったが、今後の課題と考える。本結果は、注射剤調剤において薬剤師による疑義照会・情報提供により医師の処方への関心が高まったことを示している。

5. 薬剤師による注射剤調剤における処方への関与

本研究では、配合変化に関する疑義照会を積極的に実施することにより、H₂-B および PPI 注射剤の払い出し本数、患者数が減少した。両剤注射剤の保険薬価は、内用剤に比べて2倍から5倍となる。注射剤は、安定性や配合変化など化学的な面でもその使用に細かい薬学的配慮^{9,10)}が必要となる。さらに、注射剤の保険適用面から検討した時、両剤の適用は内用剤・食事の摂取が不可であることが必要条件となる。本研究では、この点に関しても積極的に疑義照会・情報提供を処方医に行ったことにより、処方件数や不適切な使用例は減少した。

一方、H₂-B 剤の漫然投与は骨髄障害などの重篤な副作用の発現が指摘されている¹¹⁾。保険適用に関する医師への情報提供を実施した結果、投与日数の平均値は6.84日から5.96日となり、15日以上連続投与を受けた患者数は17人から9人に減少した。今後、患者の状態をふまえた H₂-B および PPI 注射剤の適正使用へ向けた検討が課題となる。薬剤師による処方への関与により、有害事象の発生数減少や有害事象に対する追加費用の減少

効果が報告されている^{12,13)}。本研究では詳細な医療経済学的検討は行わなかったが、今後は薬剤師の処方への関与による経済効果についての検討も加える必要があると考える。

引用文献

- 1) 佐藤秀昭, 注射剤調剤の考え方, 月刊薬事, **43**, 221-224 (2002).
- 2) 濱田潤, 折井孝男, 中島克佳, 中村幸一, 中村均, 内野克喜, 大村司朗, 澤田康文, 伊賀立二, 注射剤調剤システムの構築—注射薬自動調剤機の試作および評価—, 病院薬学, **22**, 279-286 (1996).
- 3) 古川裕之, 毎田千恵子, 大森美加子, 中島恵美, 市村藤雄, 伊藤保, 分校久志, 高前田哲夫, 猪島哲也, 宮崎逸夫, 中野修, 斉藤晴彦, 注射剤オーダーリングシステムを利用した注射剤個人セット化の試み—1. 注射剤オーダーリングシステムの運用と評価—, 病院薬学, **22**, 615-627 (1996).
- 4) 千葉薫, 板垣祐一, 栗屋敏雄, 渡辺博文, 山本久仁子, 早勢伸正, 阿久津茂隆, 松原和夫, 注射薬を含めたトータル薬物相互作用チェックシステムの構築, 病院薬学, **24**, 584-589 (1998).
- 5) M. Iwata, M. Kojima, R. Yoshihara, T. Honda, S. Kaneda, K. Yamamoto, The Effect of the Auto-Anple Dispensing System for Improvement the Injectionable Drugs Dispensing Business, *Abstracts of 61th International Congress of FIP*, 120 (2001).
- 6) 山口県病院薬剤師会編, “注射薬調剤鑑査マニュアル”, ミクス, 大阪, 1998.
- 7) J.P. Aymard, B. Aymard, P. Netter, B. Bannwarth, P. Trechot, F. Streiff, Hematological adverse effects of histamine-receptor antagonists, *Med. Toxicol. Adverse Drug Exp.*, **3**, 430-448 (1988).
- 8) M. Black, Hepatotoxic and hepatoprotective potential of histamine (H₂)-receptor antagonists, *Am. J. Med.*, **83**, 68-75 (1987).
- 9) 広内康邦, 堀内志郎, 松井淳, 注射剤混合時における pH 予測法の検討, 薬剤学, **22**, 183-188 (1996).
- 10) 井関健, 中垣悌, 小林道也, 菅原満, 荻野修, 宮崎勝巳, 理論式による多剤配合時の pH 予測法, 病院薬学, **22**, 183-188 (1996).
- 11) J. Penston, K.G. Wormsley, Adverse reactions and interactions with H₂-receptor antagonists, *Med. Toxicol.*, **1**, 192-216 (1986).
- 12) L.L. Leape, Pharmacist participation in the intensive care unit, *JAMA*, **282**, 267-270 (1999).
- 13) D.W. Bates, Effect of computerized physician order entry and a team intervention on prevention of serious medication errors, *JAMA*, **280**, 1311-1316 (1998).