



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

○吉田茉莉子 近藤匡慶 菅谷量俊 高瀬久光
日本医科大学多摩永山病院 薬剤部

目的

持続性注射薬の投与ルートが23%が同一点滴ルートに3剤以上投与されている



我々は、救急医療の現場で、同一の点滴ルートから3剤以上同時に投与している実態を明らかにした。

ナファモスタットはCOVID-19の治療薬として臨床研究が進められているが、集中治療で使用される鎮痛薬、鎮静薬及び筋弛緩薬との配合変化に関する情報は十分ではない。

多摩永山病院薬剤部では、医療用麻薬を含めた配合変化試験実施体制を確立している。そこで、今回、ナファモスタットとの院内配合変化試験(配合試験)を実施した。

ECMOで使用頻度が高いナファモスタットとヘパリンの配合変化

実験方法

1. 実態調査

持続投与を実施する可能性がある30薬剤を対象にナファモスタットと配合変化試験の有無を調査した。

配合変化の有無は、下記の文献を参考に評価した。

文献

- ① 齊藤真一郎：注射薬配合変化データ検索2009
- ② 福嶋裕行ら：注射薬の配合変化第二版
- ③ 注射薬調剤監査マニュアル編集委員会：注射薬調剤監査マニュアル2018
- ④ 各薬剤のインタビューフォーム、製薬会社提供資料
- ⑤ ASHP: Handbook on injectable drugs 19th Edition

2. 鎮痛薬・鎮静薬・筋弛緩薬との配合変化試験方法

ナファモスタットと鎮痛薬(モルヒネ・フェンタニル)、鎮静薬(デクスメトミジン・ミダゾラム)、筋弛緩薬(ロクロニウム)の2~4剤を配合し、配合直後、配合1時間、配合3時間後における濁度、pH、外観変化(目視・チンダル現象)を経時的測定し評価した。ただし、プロポフォールは脂肪乳剤のため、対象から除外した。

配合変化試験手順

各薬剤を同量の体積比で混合し検討した。配合は、ナファモスタット⇒試験対象薬剤の順に行い、1試験あたりのサンプル数は4とした。測定時間におけるpH、濁度は、各サンプルを10回転倒混和し測定した。目視による外観変化は、白板・黒板を使用した。チンダル現象の有無はレーザーポインター(635 nm 最大出力 1 mW)を使用した。

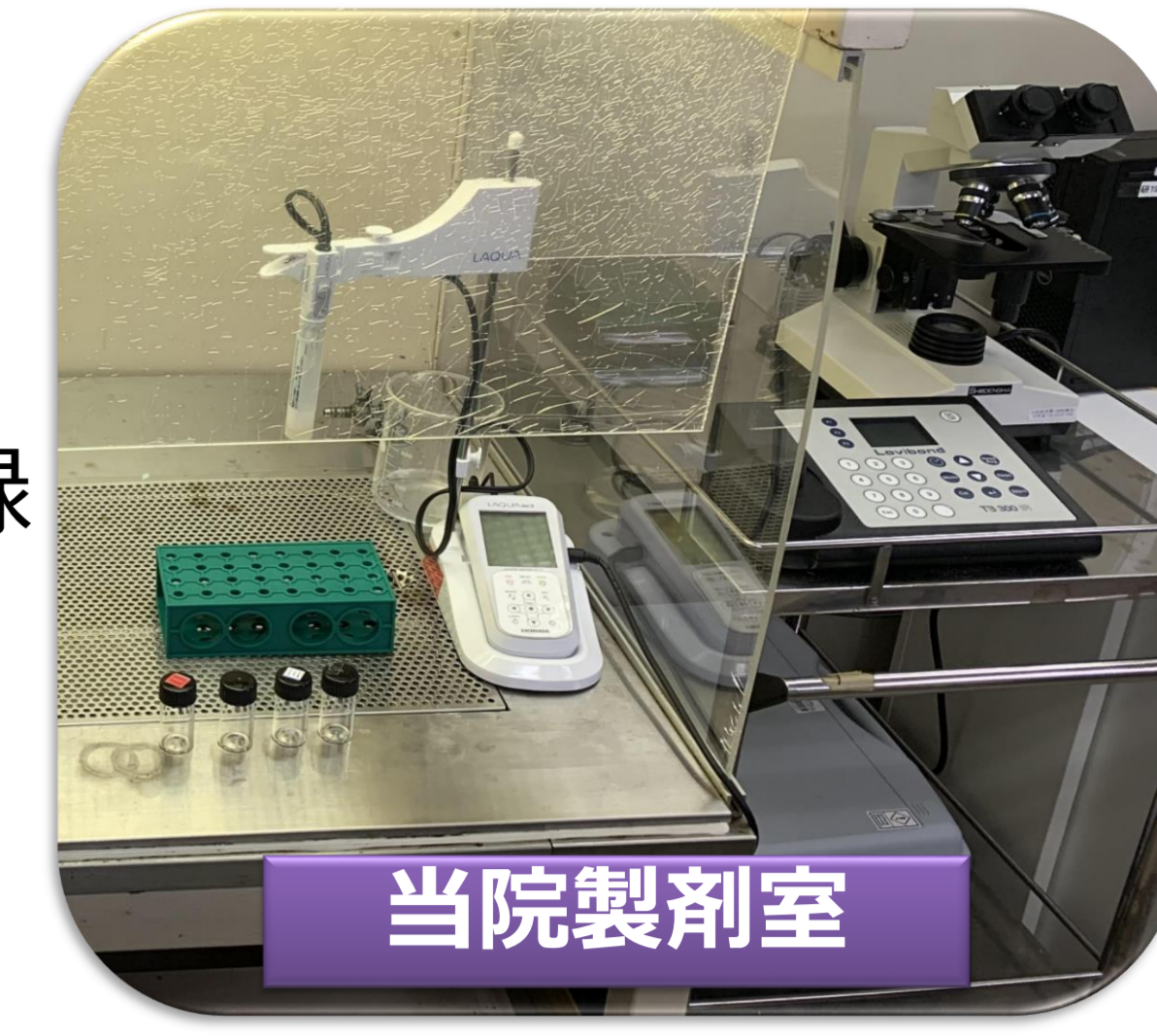
判定基準1-2)

- ✓濁度(NTU)が0.5未満
 - ✓チンダル現象及び目視による外観変化を認めない
- これらの条件を満たした場合を配合変化なしと判断した

院内配合変化試験実施環境の構築

<手順>

- 1) 麻薬研究者免許の取得
- 2) 向精神薬試験研究施設設置者登録
- 3) pH・濁度測定機器の設置



当院製剤室

麻薬・向精神薬を含めた全ての薬剤を既存の報告¹⁻²⁾と同様な物理的配合変化試験の実施体制を構築

結果

1. 既存の配合試験の実態

30薬剤

配合：可

- イノバン (ドパミン)
- ガベキサートメシル
- シルチアゼム
- ドブポン
- ニカルジピン
- ニトログリセリン
- ノルアドレナリン
- ハンブ
- ヒューマリンR
- フェンタニル
- プロポフォール
- ベクロニウム
- ボスミン
- ミダゾラム
- リドカイン

配合：不可

- シベレスタット
- ハイドロコトロン
- ニコランジル
- フロセミド
- ヘパリン

データなし

- アミオダロン
- オノアクト (ランジオロール)
- シンビット
- ソル・コーテフ
- ピトレシン
- ミルリノン
- モルヒネ **麻薬**
- ロクロニウム **筋弛緩薬**
- デクスメトミジン (フレセデックス)

2. 配合変化試験結果 (15試験)

薬剤名	配合量	主薬	試験薬剤				配合直後	配合1時間	配合3時間
			配合対象薬	配合対象薬	配合対象薬	配合対象薬			
2剤	配合量	ナファモスタット 60 mg/6 mL ^{a)}	フェンタニル 0.3mg/6 mL	ロクロニウム 60 mg/6 mL	ミダゾラム 30 mg/6 mL	デクスメトミジン 24 μg/6 mL ^{b)}	① 3.31 ± 0.02 ② < 0.01 ③ 無色澄明 ④ なし	① 3.33 ± 0.03 ② < 0.01 ③ 無色澄明 ④ なし	① 3.31 ± 0.01 ② < 0.01 ③ 無色澄明 ④ なし
			モルヒネ 12 mg/6 mL ^{b)}	ロクロニウム 60 mg/6 mL	ミダゾラム 30 mg/6 mL	デクスメトミジン 24 μg/6 mL ^{b)}	① 3.27 ± 0.01 ② 0.03 ± 0.03 ^{c)} ③ 無色澄明 ④ なし	① 3.29 ± 0.03 ② 0.03 ± 0.02 ^{c)} ③ 無色澄明 ④ なし	① 3.30 ± 0.01 ② 0.02 ± 0.02 ^{c)} ③ 無色澄明 ④ なし
			フェンタニル 0.3mg/6 mL	ロクロニウム 60 mg/6 mL	ミダゾラム 30 mg/6 mL	デクスメトミジン 24 μg/6 mL ^{b)}	① 3.03 ± 0.01 ② < 0.01 ③ 無色澄明 ④ なし	① 3.02 ± 0.02 ② < 0.01 ③ 無色澄明 ④ なし	① 3.01 ± 0.01 ② < 0.01 ③ 無色澄明 ④ なし
			モルヒネ 12 mg/6 mL ^{b)}	ロクロニウム 60 mg/6 mL	ミダゾラム 30 mg/6 mL	デクスメトミジン 24 μg/6 mL ^{b)}	① 3.21 ± 0.02 ② < 0.01 ③ 無色澄明 ④ なし	① 3.25 ± 0.01 ② < 0.01 ③ 無色澄明 ④ なし	① 3.25 ± 0.01 ② < 0.01 ③ 無色澄明 ④ なし
3剤	配合量	ナファモスタット 40 mg/4 mL ^{a)}	フェンタニル 0.2 mg/4 mL	ロクロニウム 40 mg/4 mL	ミダゾラム 20 mg/4 mL	デクスメトミジン 16 μg/4 mL ^{b)}	① 3.04 ± 0.01 ② < 0.01 ③ 無色澄明 ④ なし	① 3.05 ± 0.01 ② < 0.01 ③ 無色澄明 ④ なし	① 3.01 ± 0.02 ② 0.01 ± 0.01 ^{c)} ③ 無色澄明 ④ なし
			モルヒネ 8 mg/4 mL ^{b)}	ロクロニウム 40 mg/4 mL	ミダゾラム 20 mg/4 mL	デクスメトミジン 16 μg/4 mL ^{b)}	① 3.35 ± 0.02 ② 0.03 ± 0.03 ^{c)} ③ 無色澄明 ④ なし	① 3.36 ± 0.03 ② 0.02 ± 0.01 ^{c)} ③ 無色澄明 ④ なし	① 3.35 ± 0.02 ② 0.02 ± 0.01 ^{c)} ③ 無色澄明 ④ なし
			フェンタニル 0.2 mg/4 mL	ロクロニウム 40 mg/4 mL	ミダゾラム 20 mg/4 mL	デクスメトミジン 16 μg/4 mL ^{b)}	① 3.38 ± 0.01 ② < 0.01 ③ 無色澄明 ④ なし	① 3.38 ± 0.01 ② 0.01 ± 0.01 ^{c)} ③ 無色澄明 ④ なし	① 3.39 ± 0.01 ② < 0.01 ③ 無色澄明 ④ なし
			モルヒネ 8 mg/4 mL ^{b)}	ロクロニウム 40 mg/4 mL	ミダゾラム 20 mg/4 mL	デクスメトミジン 16 μg/4 mL ^{b)}	① 3.06 ± 0.01 ② < 0.01 ③ 無色澄明 ④ なし	① 3.06 ± 0.02 ② < 0.01 ③ 無色澄明 ④ なし	① 3.09 ± 0.01 ② < 0.01 ③ 無色澄明 ④ なし
4剤	配合量	ナファモスタット 30 mg/3 mL ^{a)}	フェンタニル 0.15 mg/3 mL	ロクロニウム 30 mg/3 mL	ミダゾラム 15 mg/3 mL	デクスメトミジン 12 μg/3 mL ^{b)}	① 3.04 ± 0.02 ② < 0.01 ③ 無色澄明 ④ なし	① 3.03 ± 0.01 ② < 0.01 ③ 無色澄明 ④ なし	① 3.04 ± 0.03 ② 0.01 ± 0.01 ^{c)} ③ 無色澄明 ④ なし
			モルヒネ 6 mg/3 mL ^{b)}	ロクロニウム 30 mg/3 mL	ミダゾラム 15 mg/3 mL	デクスメトミジン 12 μg/3 mL ^{b)}	① 3.32 ± 0.02 ② < 0.01 ③ 無色澄明 ④ なし	① 3.29 ± 0.02 ② 0.02 ± 0.01 ^{c)} ③ 無色澄明 ④ なし	① 3.28 ± 0.02 ② 0.02 ± 0.01 ^{c)} ③ 無色澄明 ④ なし
			フェンタニル 0.15 mg/3 mL	ロクロニウム 30 mg/3 mL	ミダゾラム 15 mg/3 mL	デクスメトミジン 12 μg/3 mL ^{b)}	① 3.33 ± 0.01 ② < 0.01 ③ 無色澄明 ④ なし	① 3.33 ± 0.02 ② < 0.01 ③ 無色澄明 ④ なし	① 3.35 ± 0.02 ② < 0.01 ③ 無色澄明 ④ なし
			モルヒネ 6 mg/3 mL ^{b)}	ロクロニウム 30 mg/3 mL	ミダゾラム 15 mg/3 mL	デクスメトミジン 12 μg/3 mL ^{b)}	① 3.09 ± 0.02 ② < 0.01 ③ 無色澄明 ④ なし	① 3.14 ± 0.01 ② < 0.01 ③ 無色澄明 ④ なし	① 3.11 ± 0.01 ② < 0.01 ③ 無色澄明 ④ なし

a) 5%ブドウ糖液で溶解し調製した b) 生理食塩液で希釈し調製した c) 定量限界未満を含む NTU: Nephelometric turbidity unit

全組み合わせで配合変化は認めない

運用方法

配合変化早見表の改定

pH	安定域のpH	特記事項	ナファモスタット
3.5-4.0	8.64以上白濁	ステロイドと同一ライン× モルヒネと配合○	ナファモスタット
3.5-4.5		生理食塩水と配合不可 原則単独投与 先発: アンカロン	アミオダロン
3.0-5.0	7.79以上微黄	シリンジキットは ブドウ糖で希釈	イノバン ○
5.5-6.5			オノアクト 不明
4.0-5.5	8.96以上白濁	先発: エフオーワイ	ガベキサートメシル ○
7.5-8.5	6.43以下白濁	シリンジポンプで投与する 場合(NS48ml)では 原則単独投与 先発: エラスボール	シベレスタット ×
4.9-5.5		先発: ヘルベッサー	シルチアゼム ○
4.0-5.5			シンビット 不明
7.0-8.0			ソル・コーテフ ×
2.5-3.5	8.51以上白濁	シリンジキットは ブドウ糖で希釈	ドブポン ○
3.0-4.5	5.19以上白濁	補液は別資料参考 先発: ベルジピン オザゲレル配合×	ニカルジピン ○
7.0-8.0		先発: シグマート	ニコランジル ×
3.5-6.0		先: ミリスロール シリンジキットは ブドウ糖で希釈	ニトログリセリン ○
2.3-5.0			ノルアドレナリン ○
7.5-8.5			ハイドロコトロン ×
4.5-5.1			ハンブ ○
3.0-4.0			ピトレシン 不明
7.0-7.8			ヒューマリンR ○
4.0-6.5			フェンタニル ○
4.5-7.0			フレセデックス ○
8.6-9.6	6.32以下白濁	先発: ラシックス	フロセミド ×
6.0-8.5			プロポフォール ○
3.8-4.2		先発: マスキュレート	ベクロニウム ○
6.0-7.5			ヘパリン ×
2.3-5.0	9.72以上赤褐		ボスミン ○
2.8-3.8	4.72以上白濁	先発: ドルミカム	ミダゾラム ○
3.2-4.0		先発: ミルリラ	ミルリノン 不明
5.0-7.0	8.36以上白濁	バック製剤はNa+含有	リドカイン ○
2.8-3.2		先発: エスラックス	ロクロニウム ○

配合変化早見表を作成することで、より迅速な情報提供ができ、安全なルート選択が可能となる

考察

- ・病院薬剤師による院内配合変化試験は、医療現場のニーズに合わせた試験が実施でき、即座に臨床への対応が可能であり有用性が高いと考える
- ・配合変化試験の実施は、集中治療における配合変化の回避に繋がり、医療安全に貢献できる可能性が高いと考える
- ・本試験法は、含有量の変動について未検討のため、配合時は、含有量の低下を考慮し検査値(APTT等)、バイタル等の変動をモニタリングしていく必要がある
- ・麻薬注射薬(モルヒネ・フェンタニル)を含めた配合変化試験の報告は少ないため、当院での配合変化試験は有用な情報源であると考え

今後の展望

COVID-19に対する新規治療薬が公開された場合、配合変化試験を行い医療現場のニーズに合った情報提供を行っていく

文献

1. Thabit AK, Hamada Y, Nicolau DP. Physical compatibility of ceftolozane-tazobactam with selected i.v. drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health Syst Pharm.* 2017;74(1):e47-e54.
2. Kidd JM, Avery LM, Asempa TE, Nicolau DP, Kuti JL. Physical Compatibility of Meropenem and Vaborbactam With Select Intravenous Drugs During Simulated Y-site Administration. *Clin Ther.* 2018;40(2):261-269.

第88回日本医科大学医学会総会 利益相反の開示

講演発表者名: 吉田 茉莉子

私は今回の演題に関連して、開示すべき利益相反はありません。

本研究はJSPS科研費JP18K16547の助成を受けたものです。