

基礎科学を応用した注射液剤の配合変化に対する理解度調査

Survey of understanding of mixture changes in injectable drugs through application of basic science

中原 和秀\*      高橋 淳\*      武田 香陽子\*

Kazuhide Nakahara Kiyoshi Takahashi Kayoko Takeda

**概要**      薬剤師は医療薬学・臨床系と呼ばれる薬理，病態生理，薬物治療に関する知識だけではなく，基礎科学と呼ばれる物理，化学の知識に基づいて，臨床で生じる問題を解決に繋げることも求められるが，そのような認識を持って学修を進める学生は少ない．一方，本学の傾向として物理，化学を苦手とし，臨床系を得意とする学生が多く，国家試験に向けた対策としても学部として授業方略の検討が求められている．そこで今回，著者の担当科目である臨床薬学Ⅰの講義の中で，臨床科目と基礎科目を繋げるような事例に基づいた演習を実施し，受講学生に対して，授業内容の理解や認識の変化に関するアンケート調査を実施し，基礎科学の知識の定着や臨床と基礎科学を繋げるきっかけとなる結果が得られたため報告する．

1. はじめに

薬学の履修科目は，大きく分けると基礎系科目と臨床系科目により構成され，担当教員も当然，基礎系の教員が基礎科目を，臨床系の教員は臨床系科目を担当し授業を実施している．そのため，薬学部における既存の科目には基礎科学と臨床現場を関連づける科目設定が少なく，既存の科目とは異なる全く新しい科目設定を構築する必要があることが認識されている<sup>(1)</sup>．

基礎と臨床を繋げる他大学の取り組みについては，1年次対象の分野横断型のチーム基盤型学習<sup>(2)</sup>，4年次の実務実習事前学習における基礎教員と臨床教員との連携した橋渡し教育<sup>(3)</sup>が報告されている．本学においても，1年次の「薬剤師実務体験実習」にて基礎系科目がいかに実務において重要かを認識させているが<sup>(4)</sup>，1年次講義の導入は，大学での臨床系専門科目が少ないため，臨床現場での基礎知識の活用のイメージがつきにくい．また，臨床系科目を多く修得した4年次は，CBTやOSCEなどのスケジュールが過密であり，さらに基礎教員と臨床教員の協働では，両教員が必要となるため，時間的，人的資源が問題となる．

そのため，基礎系教員で臨床経験を有する著者が，3年次の臨床系科目の講義の中で基礎系科目である化学や物理の知識を加えた説明を取り入れることで，基礎知識の定着および基礎から臨床を考える習

\* 北海道科学大学薬学部薬学科

慣が身につくのではないかと考えた．そこで今回，基礎と臨床を繋げる目的で，3年の臨床薬学Ⅰの科目内で，臨床現場で使用する注射液剤の配合変化について，基礎系科目である化学の知識を説明しつつ，臨床でどのように考えてその知識を活用するかの講義を実施した．その後，受講学生に対してアンケート調査を行い，基礎系科目と臨床系科目を繋げたことによる認識の変化，理解度と効果を検証した．

2. 方法

2.1. 講義内容

本講義はシラバスに記載している表1を到達目標としている．到達目標に合わせた講義（講義時間：90分）のうち，30分程度を注射液剤の配合変化の内容として，その中の約十数分程度，基礎科目の説明を行い，続いて臨床現場で用いられている注射液剤のpH変動スケールの説明を行った．

表1 到達目標

代表的な注射液剤の配合変化のある組み合わせとその理由を説明できる。
無菌操作の意義と原理を説明できる。
抗悪性腫瘍薬などの取扱いにおけるケミカルハザード回避の意義を説明できる。

## 2.2. 講義資料および講義の流れ

講義に使用した内容は、教科書に採用している「調剤業務の基本[技能]」<sup>(5)</sup>掲載のアレビアチン注とブドウ糖液の配合変化が問題となった処方事例(表2)を題材として取り上げ、化学や物理の基礎的な知識を用いて、掘り下げた。本文には、「アレビアチン注は強アルカリ性のため、希釈溶解液に弱酸性のブドウ糖液を使用すると溶解性が著しく低下して結晶が析出する。」と記載されているだけである。ここにはそれぞれの医薬品の pH 値について触れておらず、結晶析出の根拠についても記載されていない。そこで医薬品のインタビューフォーム(IF)よりそれぞれの詳細な情報を得た。

表2 配合変化が問題となった処方事例

投与方法 (主、側)(cv, divなど)	薬品名	1回 投与量	投与 回数	投与時間 投与速度
div	アレビアチン注250mg	1本		
	5%ブドウ糖液100mL	1本	1	8時~9時
	生理食塩液100mL			100mL/時

IFより、アレビアチン注の pH は約 12、またアレビアチン注には有効成分フェニトインナトリウム、添加剤にはプロピレングリコール、エタノールが含まれている。一方ブドウ糖液の pH は 3.5~6.5<sup>(6)</sup>である。これらの情報を基に化学及び物理の知識の説明を行った。まず添加剤のプロピレングリコール、エタノールは、それぞれ疎水部分と親水部分があり、これらの疎水部分がフェニトインの疎水部分を取り囲み、外側を親水部分にすることで、水に溶けやすい溶解補助剤の役割がある。またフェニトイン自身は酸性物質であるため、塩基性条件下で、ナトリウム塩として存在し、水に溶けやすく、水に溶けるとフェニトインのイオン型とナトリウムイオンに電離して存在する(図1)。有機化学的にはフェニトインとフェニトインの陰イオンは、酸、共役塩基の関係とも解釈できる。またフェニトインの陰イオンは、3種の共鳴混成体を形成し、共鳴安定化するため、塩基性条件下なら他の物質と反応せず、安定に存在していることが分かる(図2)。液性が酸性側へ移動すると、フェニトインは分子型の割合が多くなるため、溶解性が低下し、結晶が析出する。イオン型と分子型の関係については、ヘンダーソン・ハッセルバルヒの式が成り立つ。

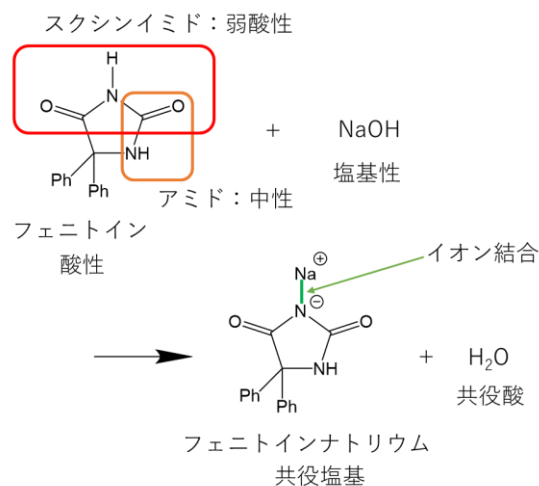


図1 フェニトインとフェニトインナトリウム

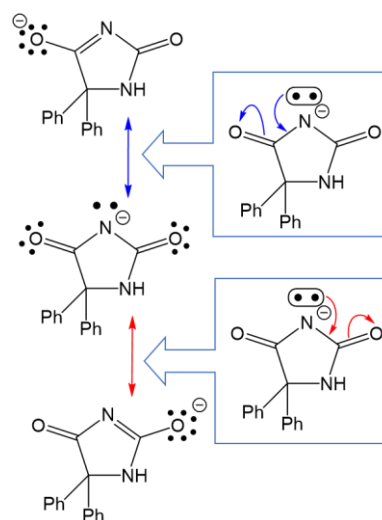


図2 フェニトインのイオン型の安定性に関与する共鳴混成体

ヘンダーソン・ハッセルバルヒの式より、フェニトイン (pKa 値: 8.3) は、pH が約 12 のとき、分子型: イオン型が 1:10000 の割合でイオン型が多く存在する。一方、pH が約 11 のときは、分子型: イオン型が 1:1000 ぐらいの割合となり、分子型の割合が多くなることで、溶けにくくなる。

最後に臨床現場で用いられる注射剤の pH 変動スケール(図3)についての説明を行った。pH 変動スケールとは、注射液 10 mL を試料として、酸性に傾けた場合、塩基性に傾けた場合のそれぞれの pH 値とその状態を表すものである。試料に 0.1 mol/L 塩酸を滴下した場合、0.65 mL の少量を滴下しただけで、pH は大きく変化し(移動指数: 1.51)、白濁する。一方、試料に 0.1 mol/L 水酸化ナトリウムを滴

下した場合、10 mL 滴下しても pH はあまり変化せず（移動指数：0.51）、見た目も変化しないということである（図 3）。これらのことはこれまで説明した基礎的な知識を活用することで、十分理解が可能である。

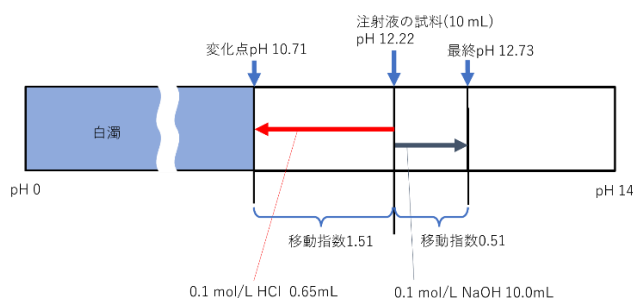


図 3 アレビアチン注射液の pH 変動スケール

### 2.3. アンケート内容

本講義の事前および事後アンケート内容（表 3 および表 4）を以下に示す。アンケートは「そう思う」、「ややそう思う」、「あまりそう思わない」、「そう思わない」の四肢択一式と自由記述式、複数選択式とした。アンケートの同意は、「同意」85 名、「同意しない」10 名、無回答 15 名であった。以下、同意者のアンケートについてまとめた。

表 3 事前アンケートの質問項目

①	物理・化学の科目は好きですか？
②	物理・化学の科目は得意ですか？
③	化学や物理の知識が臨床現場で役に立つイメージはありますか？
④	化学や物理の知識を臨床でどう活用するかを習うことで、臨床現場で応用可能な知識になると感じますか？
⑤	3 年生の履修講義の中で化学や物理の知識が役に立った講義はどんなものがありますか？（自由記述）
⑥	下記の項目は、化学や物理の用語です。配合変化に関わりそうな用語に☑してください。（複数選択可） <input type="checkbox"/> 温度 <input type="checkbox"/> 光 <input type="checkbox"/> 加水分解 <input type="checkbox"/> 酸化・還元反応 <input type="checkbox"/> 酸塩基反応 <input type="checkbox"/> 吸着 <input type="checkbox"/> 凝析 <input type="checkbox"/> 塩析 <input type="checkbox"/> 溶解度積 <input type="checkbox"/> イオン反応

表 4 事後アンケートの質問項目

①	今回の講義で臨床現場において、化学や物理の知識を活用するきっかけとなりましたか？
②	今回の講義で、臨床で活用できる化学や物理の知識に触れることで化学や物理の知識がより定着しそうですか？
③	今後、講義や実習を受講する際、医薬品の特性を深く知る上で、化学や物理を復習したいと思いますか？
④	基礎科目の中で今回の講義で触れた化学や物理の知識以外に、臨床現場に活用できたらいいと思う知識はありますか？（自由記述）
⑤	今回のような講義があれば、是非再度もっと受講したいですか？

### 2.4. 倫理的配慮

本調査は、北海道科学大学の倫理委員会の審査、承認（第 23-08 号）を得て実施した。質問票は無記名とし、個人が特定できないようにした。目的、方法、自由意志による同意について、口頭および文書にて説明し、同意を得てから行った。

### 3. アンケート結果

アンケートの結果を以下に示す。図 4 の事前アンケートの質問項目①～④は表 3、図 5 の事後アンケートの質問項目①～③、⑤は表 4 に該当する。事前アンケートの質問項目⑤は表 5、質問項目⑥については、表 6 にまとめた。事後アンケートの質問項目④は表 7 にまとめた。

事前アンケート結果（図 4）では、まず物理及び化学が好きか、さらに得意かどうかの結果については、好きに関して「そう思う」、「ややそう思う」が 12 名、38 名と計 50 名に対して、得意に関しては「そう思う」、「ややそう思う」は 5 名、24 名、計 29 名であった。次に基礎知識が臨床現場で役に立つイメージについて、「そう思う」、「ややそう思う」は 30 名、39 名と多くの学生が役に立つイメージを持っている回答が得られた。さらにどのように活用するか習うことで臨床現場に応用できそうかの問いについて、「そう思う」、「ややそう思う」が 37 名、38 名と応用するためにはどのように活用したらいいか必要としていることが推測できる。また配合変化に関

わる用語を複数挙示し、選択させたところ(表 6), 「温度」, 「光」は高く, 化学で学習する「反応」に関わる「加水分解」, 「酸化・還元反応」, 「酸塩基反応」, 「イオン反応」は高い反面, 「吸着」, 「凝析」, 「塩析」などのコロイドに関する物理的性質及び溶解度積に起因する配合変化の根拠は, 結びつかない傾向があった。

事後アンケート結果(図 5)より, 化学や物理の知識を活用するきっかけおよび定着について, 「そう思う」, 「ややそう思う」を合わせた数はそれぞれ 72 名, 73 名と高い。しかしながら化学や物理を復習したいという問いについて, 「そう思う」26 名, 「ややそう思う」43 名, 「あまりそう思わない」13 名と復習に関しては, 「ややそう思う」が少なくなり, 「そう思う」と「あまりそう思わない」が増え, 意見が少し割れた結果となった。最後の質問のこのような講義を再度受講したいかについて, 「ややそう思う」が最も多く, 「そう思う」が大きく減少し, 「あまりそう思わない」, 「そう思わない」が増える結果となった。

事後アンケートの質問項目④の基礎科目の中で今回の講義で触れた化学や物理の知識以外に, 臨床現場に活用できたらいいと思う知識(自由記述)に生物の知識, 生物系科目, 熱力学, 化学平衡論があった(表 7)。今回触れていない生物, 関連がなさそうな熱力学を挙げていた。

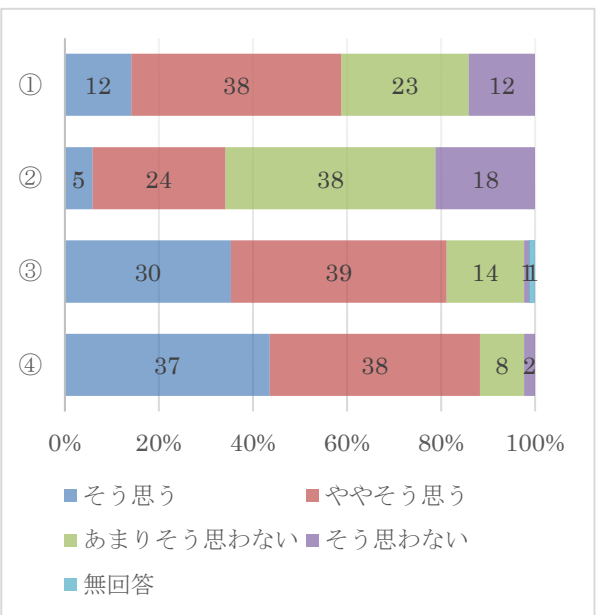


図 4 事前アンケート (n = 85)

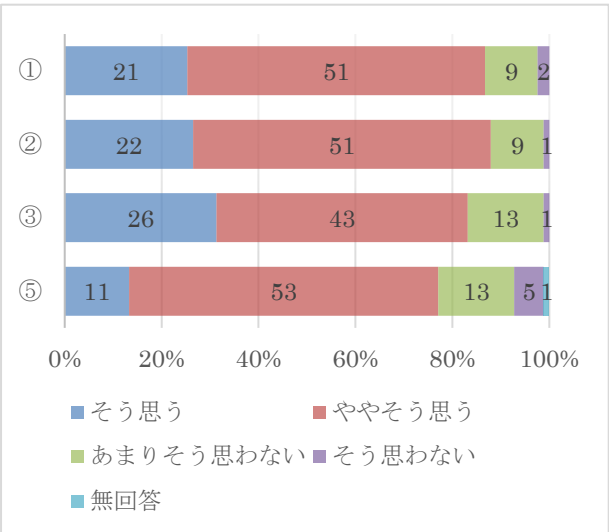


図 5 事後アンケート (n = 85)

表 5 事前アンケート質問項目⑤

カテゴリー	自由記述
薬剤学	物理薬剤学, 薬物動態学, 製剤学, 輸液製剤, 浸透圧について
薬理学	薬理・医薬化学概論
臨床薬学	臨床薬学Ⅱ
薬と疾病	薬と疾病
衛生学	環境化学, 毒性学
化学	有機化学, 薬学計算
実習関連	衛生・医療薬学実習

表 6 事前アンケート質問項目⑥

温度 : 64	光 : 57
加水分解 : 61	酸化・還元反応 : 54
酸塩基反応 : 57	吸着 : 39
凝析 : 37	塩析 : 32
溶解度積 : 33	イオン反応 : 46

表 7 事後アンケート質問項目④

カテゴリー	自由記述
生物	生物の知識, 生物系科目 (受容体や細胞に関するもの), 生物系
物理及び化学	熱力学, 化学平衡論, 化学合成, 有機化学
その他	TDM, 注射の種類, 調剤の仕方

#### 4. 考察

今回, 基礎と臨床を繋げる目的で, 3 年の臨床薬学Ⅰの科目内で注射剤の配合変化について, 基礎科

学の知識を導入した説明に続いて、臨床現場における pH 変動スケールを説明した。実施したアンケートの結果より、本講義は基礎科学と臨床現場を関連づけることが可能である認識が得られたことが示唆される。このことは基礎薬学の知識の臨床応用が可能と意識づけるためには、清水らが実習を通じて化学的な考察ができると認識させることが重要であると報告<sup>(3)</sup>されたように、講義においても同様であると考えられる。しかしながら学習意欲に関しては、復習したい、再度受講したいとの考えにはあまり至らないことも明らかとなった。3 年次生は 1, 2 年次生で習得した基礎科学を応用するほどの知識の定着までは至っていないため、臨床現場に活用できる知識へ拡大するための勉強方法が分からないことが予測できる。また基礎科目の知識を講義に組み込むことで、分野横断型の知識が必要であるため、講義の難易度が増し、難しく感じた学生もいることが推定できる。知識の定着については、アンケートだけでは限界があり、今後は事前試験と事後試験などの確認するための試験の導入も必要である。

事後アンケートの質問項目④（自由記述）に熱力学、化学平衡論がある。これらの記述について、学生は臨床現場には直接関与しにくいと思っているようだが、薬の効き目に関わってくる薬物と受容体との相互作用は熱力学的な考えが必要である。例えば薬物が受容体に対して競合的な場合、結合自由エネルギーを比較している。また化学平衡論に関して、体内のアルカローシス、アシドーシスは炭酸水素イオンと二酸化炭素の平衡関係が関与する。このように基礎と臨床をつなぐ例は多数存在する。臨床系教員が講義中に短時間でも、学生に対して基礎科目の知識を触れさせることで、きっかけを与えることが可能だと考えられる。さらに将来的には教員として薬学部における基礎薬学と臨床との橋渡し教育などで活躍できる人材が育成<sup>(1)</sup>され、新たなロールモデルを提供できることに期待したい。

## 参考文献

- (1) 江本憲昭：医学部の卒前・卒後教育における基礎科学の位置付け：ファルマシア，第 53 巻：pp. 320-323，2017.
- (2) 清水忠，西村奏咲，大原隆司：薬学部初年次学生に対する基礎有機化学と臨床をつなぐチーム基盤型学習のデザインと評価：リメディアル教育研究，第 14 巻：pp. 29-37，2020.
- (3) 清水忠：兵庫医療大学薬学部における基礎と臨床の橋渡し教育：薬学教育，第 6 巻，2022.  
<https://doi.org/10.24489/jjphe.2021-016>
- (4) 野呂瀬 崇彦，伊藤 三佳，遠藤 菊太郎，藤本 哲也，守屋 寛之，村上 美穂：1 年次薬剤師実務体験実習における Team-based Learning (TBL) の導入とその成果：薬学雑誌：第 134 巻，pp. 179-183，2014.
- (5) 株式会社羊土社：調剤業務の基本 [技能] 編集：上村直樹，平井みどり，147 ページ，2023 年.
- (6) 高木 誠司，前川 義裕：加熱滅菌時におけるブドウ糖注射液の変化について：分析化学，第 4 巻，pp. 34-36，1955.