抗がん薬のバイアル内圧の記載に関する 兵庫県下67病院における薬剤師の意識調査

高子優子^{*1}, 細見健悟¹, 久井裕美子¹, 杉田裕貴¹, 小牧佐知子¹
稲田智子¹, 増本憲生¹, 大槻裕朗¹, 岡本禎晃², 金 啓二³, 名徳倫明⁴
市立川西病院¹, 市立芦屋病院², 神戸朝日病院³, 大阪大谷大学薬学部⁴

Awareness Survey on the Negative Internal Pressure Vials of Anticancer Drugs Involving Pharmacists at Sixty-seven Hospitals in Hyogo Prefecture

Yuko Takasu^{*1}, Kengo Hosomi¹, Yumiko Hisai¹, Yuki Sugita¹, Sachiko Komaki¹,
Tomoko Inada¹, Norio Masumoto¹, Hiroaki Otsuki¹, Yoshiaki Okamoto², Ke-Ih Kim³ and Michiaki Myotoku⁴
*Department of Pharmacy, Kawanishi City Hospital¹, Department of Pharmacy, Ashiya City Hospital²,
Department of Pharmacy, Kobe Asahi Hospital³, Faculty of Pharmacy, Osaka Ohtani University⁴*

〔 Received January 11, 2018 〕
〔 Accepted May 24, 2018 〕

Some powder formulations of anticancer drugs are currently distributed under negative pressure in vials. However, the internal pressures of the vials are not described in the package inserts. Therefore, an awareness survey was conducted involving pharmacists regarding their descriptions.

Anonymous questionnaires, consisting of a 5-grade scale and free description questions, were distributed to the member hospitals of Hyogo Pharmaceutical Society, and responses were collected by FAX and 2-top ratio analysis was performed. In addition, an intergroup comparison was conducted by dividing the responders into two groups based on their experiences (i.e., more or less than 3 years) of dispensing anticancer drugs.

Responses were collected from 246 pharmacists of 67 hospitals: “Need prior information” (82.5%) and “Need description” (79.3%). Among the pharmacists with experience of less than 3 years, “Feel anxiety,” “Need prior information,” and “Feel safe with description” were more common ($P < 0.05$). Of them, 79.3% specified description sites: vial body (90.8%), cap (65.1%), and package insert (39.5%). Internal pressures were listed on a sheet or described in the procedure manual in only 13 hospitals, demonstrating dependence on dispensers’ experiences. Besides the internal pressure, they needed information on the recommended gauge, amount of dissolution, and kind of solvent on the vial bodies.

Key words — negative internal pressure vials, anticancer drugs, mixing, awareness survey, pharmacists

緒 言

2008年に「注射剤・抗がん薬 無菌調製ガイドライン」¹⁾が日本病院薬剤師会により作成され、抗がん薬の調製業務は「薬剤師の管理下におかれるべき」との提言を受け、多くの病院で抗がん薬の調製は薬剤師が行うようになった。また、「抗がん薬調製マニュアル」によれば、バイアル内を陽圧にすると内容量が噴出する危険性があるためバイアル内を

常に弱陰圧から平衡圧の間で調製を行い、バイアルへの注射針穿刺回数は最低限になるように調製を行うと記載されている。²⁾そのため、溶解が必要な凍結乾燥製剤においては、溶解液をバイアル内のエアールと置換しながら、バイアル内を陽圧にしないように溶解する。このような手順を簡素化し、曝露防止を目的として意図的にバイアル内を陰圧化している抗がん薬（陰圧化バイアル）が販売されている。このような陰圧化バイアルでは、事前に陰圧分のエアール

*〒666-0195 兵庫県川西市東畦野5-21-1

をシリンジに取っておくことでバイアルへの穿刺回数を減らすことが可能である。しかし、陰圧化バイアルであることがわからず、たんぱく質製剤である抗体薬等の泡立ちやすい薬剤に溶解液が勢いよく注入されると、溶解液は泡立ち消泡までの静置時間が長くなるため、調製時の手順に工夫が必要となる。

また、視覚的にフルオレセインを偽薬とした調製時の液漏れ評価方法では、採取時の液漏れ量が抗がん薬調製未経験者で多く見られたため、曝露を防ぐためには抗がん薬の取り扱いに関する知識や混合調製時の手技の十分な取得が極めて重要であるとの報告が行われている。³⁻⁵⁾ さらに、平成 26 年 5 月に厚生労働省労働基準局安全衛生部化学物質対策課長通知(基安化発 0529 第 2 号)『発がん性等を有する化学物質を含有する抗がん薬等に対するばく露防止対策について』では、調製時の曝露防止対策だけでなく、調剤時等の取り扱いにおいても作業手順を策定し関係者への周知徹底を行うよう示されている。職場環境や手技の文書化やトレーニング等について客観的に評価を行うことや、2 回の穿刺が必要となった場合には刃面方向の制御を行う等曝露防止のための工夫等の報告^{6,7)}は見られるが、実際に抗がん薬の調製を行う薬剤師

が注射剤の内圧の記載等の包装・表示についてどのような意識をもっているかの報告はみられない。

そこで、抗がん薬をより安全に調製する方策案を見つけることを目的として、陰圧化バイアルの抗がん薬での本体ラベルやキャップ等へのバイアル内圧に関する表示について病院薬剤師の意識調査を行ったので報告する。

方 法

1. 調査対象と調査期間

兵庫県病院薬剤師会の会員 374 病院に 5 段階の評定尺度および選択・自由記載回答方式とした無記名方式のアンケートを作成し協力を依頼した。調査期間は 2017 年 2 月 20 日～2017 年 3 月 31 日とし、調査対象は調製の経験を問わず、幅広い年代で 1 病院 5 名程度の協力を求めた。回答は病院ごとに取りまとめ、FAX にて回収した。集計結果は個人が特定できない形態で公表することを表記し、回答をもって同意を得たとした。調査内容は年齢、病院薬剤師歴、抗がん薬調製経験歴、バイアル内圧の記載に対する質問 10 問とした。バイアル内圧の記載に対する質問内容を表 1 に示す。

表 1 抗がん薬のバイアル内圧の記載に対する質問内容

質問番号	質問内容
Q1	陰圧化バイアルであることは事前に知っておきたいですか？ [そう思う] 5 - 4 - 3 - 2 - 1 [そう思わない]
Q2	陰圧であることを記載してほしいですか？ [そう思う] 5 - 4 - 3 - 2 - 1 [そう思わない]
Q3	陰圧化バイアルであることの認識の有無で調製方法は違うと思いますか？ [そう思う] 5 - 4 - 3 - 2 - 1 [そう思わない]
Q4	陰圧の程度 (____ mL 陰圧であるか) を知っておきたいですか？ [知っておきたい] 5 - 4 - 3 - 2 - 1 [知りたくない]
Q5	陰圧化バイアルであることを表示すれば安全性が高くなると思いますか？ [そう思う] 5 - 4 - 3 - 2 - 1 [そう思わない]
Q6	陰圧化バイアルの調製に利便性を感じますか？ [そう思う] 5 - 4 - 3 - 2 - 1 [そう思わない]
Q7	陰圧化バイアルの調製に不安を持ったことがありますか？ [そう思う] 5 - 4 - 3 - 2 - 1 [そう思わない]
Q8	陰圧化バイアルであることを調製時にわかるように工夫していますか？(複数可) はい (☐ 一覧表の作成 ☐ 手順書等への記載 ☐ その他) いいえ
Q9	陰圧化バイアルであることをどこに記載していればよいと思いますか？(3 つまで) ☐ キャップ ☐ ゴム栓の金具 ☐ 本体ラベル ☐ 添付文書 ☐ インタビューフォーム ☐ 外箱 ☐ 溶解手順資材 ☐ その他
Q10	陰圧化バイアルの情報以外に、バイアルに表示してほしい項目があれば教えてください(自由記載)

2. 解析方法

質問のQ1～Q7の7項目については、「思う」「知っておきたい」の5点から「そう思わない」「知りたくない」の1点までの5段階の評定尺度での回答とし、5点、4点を「思う」とする2トップ比率法で解析した。また、抗がん薬の調製経験年数を3年未満（未経験者を含む）と3年以上の2群に分け、各群の平均点についてMann-Whitney U-testによる群間比較を行い、危険率5%未満（ $P < 0.05$ ）を有意差ありとした。なお、統計解析にはIBM SPSS Statistics Desktop Ver.21（日本IBM（株）、東京）を用いた。

結 果

67病院（17.9%）246名から回答を得た。回答者背景を表2に示す。抗がん薬の陰圧化バイアルの調製は81.7%で経験があり、薬剤師が抗がん薬の調製に関与している病院は83.6%であった（表2（d）、（e））。

評定尺度により評価したQ1～Q7の回答率を図1に示す。Q1～Q7の質問で5と4を合わせた回答率は「Q1. 陰圧化バイアルであることは事前に知っておきたいですか？」（事前に知りたい）は82.5%、「Q2. 陰圧であることを記載してほし

表2 回答者背景

項 目		(a～d) 人数 (名) (e) 病院数 (件)	率 (%)
(a) 年齢			
	20代	76	30.9
	30代	71	28.9
	40代	54	22.0
	50代	41	16.7
	60代	2	0.8
	未記入	2	0.8
(b) 病院薬剤師歴			
	1年未満	23	9.3
	1～3年未満	36	14.6
	3～5年未満	27	11.0
	5～10年未満	46	18.7
	10～20年未満	51	20.7
	20年以上	58	23.6
	未記入	5	2.0
(c) 抗がん薬調製経験年数			
	1年未満	66	26.8
	1～3年未満	50	20.3
	3～5年未満	38	15.4
	5～10年未満	62	25.2
	10～20年未満	25	10.2
	20年以上	2	0.8
	未記入	3	1.2
(d) 陰圧化バイアルの調製経験（複数回答可）			
	あり	215	87.4
	内訳		
	抗がん薬	201	81.7
	抗生物質	32	13.0
	その他	44	17.9
	なし	31	12.6
(e) 調製業務への関与（複数回答可）			
	あり	58	86.6
	内訳		
	抗がん薬調製	56	83.6
	TPN調製	33	49.3
	その他（末梢輸液など）	12	17.9
	なし	9	13.4

いですか?」(記載を希望する)は79.3%,「Q3. 陰圧化バイアルであることの認識の有無で調製方法は違うと思いますか?」(認識で調製方法が変わる)は72.8%,「Q4. 陰圧の程度を知っておきたいですか?」(陰圧の程度まで知りたい)は63.0%,「Q5. 陰圧化バイアルであることを表示すれば安全性が高くなると思いますか?」(表示で安全性が高まる)は63.0%,「Q6. 陰圧化バイアルの調製に利便性を感じますか?」(利便性がある)45.5%,「Q7. 陰圧化バイアルの調製に不安をもったことがありますか?」(不安をもったこ

とがある)は37.4%であった。

Q1~Q7の質問に対しての抗がん薬の調製経験による群間比較の結果を表3に示す。「Q6. 利便性がある」では3年未満群に比較して3年以上群で有意に高かった($P < 0.01$)。また、「Q2. 記載してほしい」「Q5. 表示で安全性が高まる」「Q7. 不安をもったことがある」では3年以上群に比べて3年未満群で有意に高かった(Q2, Q5: $P < 0.05$, Q7: $P < 0.01$)。

「Q8. 陰圧化バイアルであることを調製時にわかるように工夫していますか?」の間では、何ら

図1 評定尺度により評価したQ1~Q7の回答率
 ■ 5, ■ 4, □ 3, ■ 2, ■ 1, □ 未記入

表3 Q1~Q7の評定尺度による評価

質問項目		平均点	標準偏差	選択肢					P 値
				5	4	3	2	1	
Q1. 事前に知りたい	3年未満	4.58	0.77	45	13	5	0	1	0.100
	3年以上	4.32	1.37	106	39	18	7	6	
Q2. 記載を希望する	3年未満	4.45	0.69	35	25	4	1	0	0.025
	3年以上	4.10	1.00	75	60	26	10	4	
Q3. 認識で調製方法が変わる	3年未満	4.19	0.86	28	21	12	2	0	0.682
	3年以上	4.01	1.20	80	50	22	12	11	
Q4. 陰圧の程度まで知りたい	3年未満	4.00	1.05	25	20	13	3	2	0.353
	3年以上	3.72	1.38	72	38	31	14	21	
Q5. 表示で安全性が高まる	3年未満	4.13	0.83	24	26	12	2	0	0.020
	3年以上	3.66	1.24	56	49	36	22	12	
Q6. 利便性がある	3年未満	3.07	0.85	4	11	32	13	1	<0.001
	3年以上	3.52	1.03	27	70	49	18	8	
Q7. 不安をもったことがある	3年未満	3.52	1.17	13	23	13	9	4	<0.001
	3年以上	2.76	1.22	10	46	44	37	35	

Mann-Whitney U test

図2 陰圧化バイアルであることの記載場所の希望に対する回答の内訳

表4 陰圧化バイアル情報以外でのバイアルに表示してほしい項目の回答

項目	件数
溶解液量や溶解液の種類について	14
泡立ちやすさについて	6
推奨使用ゲージについて	3
その他の調製時の注意点	6
過量充填の有無や過量充填量について	7
壊死性等の危険度や揮発性等について	5
その他（粘度の高さ、スタッキングのしやすさ、バイアルの洗浄について）	5

かの工夫を行っていたのが13病院で、手順書への記載は13病院すべてで行われていた。手順書以外に一覧表の作成を行っていたのは4病院、その他（具体的な内容は不明）2病院であった。

「Q9. 陰圧化バイアルであることをどこに記載していればよいと思いますか？」の問に対して記載場所を選択したのは195名（79.3%）で、その内訳は本体ラベル177名（90.8%）、キャップ127名（65.1%）であった（図2）。また、「Q10. 陰圧化バイアルの情報以外に、バイアルに表示してほしい項目があれば教えてください」の回答として「使用推奨ゲージ」「溶解量」「溶解液の種類」等が見られた（表4）。

考 察

病院薬剤師が抗がん薬をより安全に調製する具体的な方策案を見つけることを目的として、陰圧化バイアルである抗がん薬の本体ラベルやキャップ等への内圧表示についてアンケートによる意識調査を行った。

今回の調査では、回答率は低い結果であったが、調査対象は調製経験を問わず幅広い年代から回答を得ることができたと考える（表2）。日本病院薬剤師会のがん薬物療法認定薬剤師の認定資格条件として「薬剤師としての実務経験を5年以上、病院または診療所に勤務し、がん薬物療法に引き続いて3年以上従事していること」と記載されていることから、今回は3年以上と3年未満の2群に分けて比較検討した。結果、抗がん薬の調製経験3年未満が約半数であったこと、さらには未経験者を含む回答が安全対策を考えるうえで有用であったこと等、2群間での比較は有用であったと考える。

まず、第1にわかったこととして、半数以上の薬剤師はバイアル内圧が陰圧になっていることについて、「事前に知りたい（Q1）」「記載を希望する（Q2）」「認識で調製方法が変わる（Q3）」「陰圧の程度まで知りたい（Q4）」「表示で安全性が高まる（Q5）」と考えていた（図1）。抗がん剤の調製において、バイアル内圧を陰圧に保つことは曝露防止対策として必要である。一方、陰圧化バイアルにエアーを入れずに薬液採取を行うとシリンジやバイアル内が過度の陰圧となり、過度の陰圧は作業性に支障を来すばかりでなく、抗がん薬を高濃度に含んだエアーが発生する危険性がある。そのため陰圧化バイアルでは過度の陰圧にならないように操作する必要がある。このように調製の手技や複数穿刺やコアリングのリスクが高まることなどへの意識を向ける必要があるためと考える。このような抗がん薬の漏出自体を抑える手段の1つとして、曝露対策として使用が推奨されている閉鎖式接続器具（closed system drug transfer device: CSTD）がある。CSTDは2016年に対象薬の区分が撤廃され保険点数も30点増の180点になった。しかしCSTDの費用をすべて賄うまでには至らず⁸⁾、そのためCSTDの使用は未だ限定的であり、このことが今回の結果の一因ではないかと考える。

また、3年未満群では「利便性がある（Q6）」は少数であった。この理由として、調製者は経験が少ないため陰圧の程度が不明瞭であり、またバイアルに陰圧表記がないためエアーの準備ができ

ず、2度針を刺す動作を行わなければならない利便性を感じられなかったためと考える。

第2に、調製時の工夫や調製時の不安感について、陰圧化バイアル調製時に何らかの工夫が行われていたのは13病院（19%）で、すべての病院が調製時に確認のできる手順書への工夫を行っていた。手順書を作成している病院のほうが手順書を作成していない病院に比べて「Q7. 不安をもったことがある」の平均点はやや高く（3.15 vs 2.90, $P=0.17$ ）、調製時の不安感から手順書の作成につながった可能性が考えられる（表3）。

第3に、調製する薬剤師への情報提供については、薬剤師はバイアルにバイアルの内圧に関する情報だけではなく、溶解液の種類や溶解液量、泡立ちやすさ、通常使用されることの多い18G以外の時の推奨ゲージについて等、調製時の注意点についてもバイアル本体への記載を希望していた（表4）。

安全キャビネット内で確実に調製時の確認ができる本体への記載は安全性を担保する意味で有効である。本体以外では添付文書への記載を希望していたが、添付文書では不十分な情報を補完するインタビューフォームへの記載希望は低く、病院薬剤師はバイアル内圧の情報は添付文書に記載すべき内容であると考えていた。しかし、現在バイアル内圧については添付文書に記載項目がない。これはバイアル内圧が、気圧、標高、気温等の条件により変化する可能性があるためと考えられる。しかし、陰圧化されている凍結乾燥血液製剤の添付文書では、＜溶解方法＞「バイアルは陰圧となっているため、必ず下記の順序に従って溶解すること」と溶解方法が図入りで記載されている（献血ベニロンI、帝人ファーマ株式会社、2016年3月改訂）ので、陰圧化バイアルを調製操作上の工夫と捉え、添付文書に＜溶解時の注意＞等として「約何 mL 程度の陰圧状態である」と具体的な陰圧量を記載することは可能と考える。

本調査の結果では陰圧表示の希望は「本体ラベル」への記載が一番多くみられた（図2）。ダウノマイシン[®]静注用 20 mg はキャップに「陰圧注意」、金具に「商品名 規格」の印字があり、調製時に商品名だけでなく注意の確認が可能な製剤

も販売され有用であると考えられる。さらにこのような方法だけでなく、製薬業界全体として統一した表示、例えば通常ゴム栓金具の色は銀色が多いが赤色に統一するやキャップやラベルにラインを入れる等の工夫を行うことでも陰圧の表示は可能となり、調製時の安全性が向上すると考える。また、今回の調査では約14%の病院において抗がん剤の調製を薬剤師以外が行っていた。医師、看護師が抗がん薬だけではなく抗ウイルス薬のガンシクロビルのような曝露に注意を要する薬剤⁹⁾を、薬剤の毒性について十分理解していないまま陰圧操作を行わずバイアル内圧を陽圧にして溶解する危険性があるため、バイアル本体への表示は曝露防止に有用であると考えられる。日本麻酔科学会は、国際標準化機構（ISO）や各国の麻酔科学会から薬剤シリンジラベルの改善により誤薬・誤投与削減の可能性が高まるとして、記載内容や薬効別カラーコード等のラベルの標準化の推奨を受け、2015年3月「周術期の誤薬・誤投与防止対策—薬剤シリンジラベルに関する提言—」（www.anesth.or.jp/guide/pdf/guideline_0604.pdf, 2018年1月5日）を行っている。また、インスリン製剤では包装や形態の色や文字配置・書体・デザイン等について取り間違い防止のための努力がなされ、2017年12月には「超速効型インスリン製剤」「持効型インスリン製剤」、そして「GLP-1 受容体作動薬」の区別をよりわかりやすくするための各社共通の「製剤区分マーク」が策定され製品ラベルに表示することとなる¹⁰⁾等、国、企業も含めた対策を同様に行っていく必要がある。

抗がん薬曝露を防止するために自己評価シートを用い調製手技の取得度に応じた教育システムの構築が必要と報告がある²⁾が、「内圧」や「危険性」についてバイアル本体に調製時の注意事項を表示することはより安全性を高める一手段であると考えられる。米国の局方である United States Pharmacopeia (USP)では「At least 0.01 inch water column negative pressure is required for compounding of hazardous drugs.」¹¹⁾と陰圧を求めているが、添付文書に記載はみられない。しかし陰圧が強いバイアルとの区別はつかず危険性は残るため、世界に先駆け日本から安全性を高める方策を確立することは有用

であると考え。また、「陰圧」についての統一した表示は抗がん薬だけではなく抗生物質等のすべての陰圧化バイアルにも有用であり、薬剤師だけでなく医師や看護師など薬剤を調製する全職種の安全性の確保にも繋がると考える。

本調査のように実際に使用する立場で安全性に関する調査を行い、製薬業界へ安全性確保の一案を示すことは病院薬剤師として重要であると考え。

謝 辞

アンケート調査にご協力いただいた兵庫県病院薬剤師会会員の皆様に深く御礼申し上げます。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 日本病院薬剤師会学術第3小委員会編, “注射薬・抗がん薬 無菌調製ガイドライン”, 薬事日報社, 東京, 2008, pp1-100.
- 2) 遠藤一司, 加藤裕久, 濱 敏弘, 中山季昭, 米村雅人, “抗悪性腫瘍剤の院内取り扱い指針 抗がん薬調製マニュアル”, 第3版, 日本病院薬剤師会監修, じほう, 東京, 2014, pp3-70.
- 3) 中尾将彦, 吉田徹也, 本郷明理, 梶谷文裕, 蛍光指示薬を用いた注射用抗がん剤調製時の曝露に対する低減化への取り組み, 日本病院薬剤師会雑誌, 2009, **45**, 255-258.
- 4) 葉田昌生, 堤 一貴, 池末裕明, 吉田 実, 渡邊裕之, 三上忠司, 鶴田美恵子, 野瀬育宏, 大石了三, フルオレセインナトリウムと標準手技 チェックリストを用いた抗がん剤調製実技講習, 医療薬学, 2008, **34**, 983-987.
- 5) 多賀 淳, 石渡俊二, 藤田秀樹, 西田升三, 喜多綾子, 杉浦麗子, 注射剤調製時のバイアルからの漏液量測定法の確立と注射針形状の漏液量への影響, 医療薬学, 2012, **38**, 379-383.
- 6) 吉田 仁, 甲田茂樹, 吉田俊明, 西田升三, 熊谷信二, 安全な抗がん剤調製のためのチェックリスト活用の提案, 医療薬学, 2011, **37**, 145-155.
- 7) 中山季昭, 塩月篤史, 春山修一, 須藤欣三, 辻佳紀, 抗がん薬の調製時におけるゴム栓からの漏出リスクを低減させる手技の考案, 医療薬学, 2013, **39**, 276-285.
- 8) 河添 仁, 中内香菜, 矢野安樹子, 白石沙弥, 薬師神芳洋, 竹内 茜, 井門静香, 恒岡菊江, 松尾真由美, 中井昌紀, 田中 守, 田中亮裕, 荒木博陽, 外来患者におけるハザードス・ドラッグ調製から投与管理までの 閉鎖式薬物移送システム導入の臨床的アウトカムと医療経済効果の推算, 医療薬学, 2016, **42**, 518-528.
- 9) 日本がん看護学会, 日本臨床腫瘍学会, 日本臨床腫瘍薬学会編, “がん薬物療法における曝露対策合同ガイドライン”, 2015年版, 金原出版, 東京, 2015, pp89-93.
- 10) 公益社団法人日本糖尿病協会, インスリン製剤およびGLP-1 受容体作動薬の取り扱い防止を目的とした製剤区分マークについて, *DM Ensemble*, 2017, **5** (3), 34.
- 11) The United States Pharmacopeia: USP <797> Pharmaceutical Compounding - Sterile Preparations Revision Bulletin, The United States Pharmacopeial Convention, Rockville, 2008, p50.