個別認証技術を用いた医療用麻薬フェンタニル注射液の院内個別管理

嶋田 努^{*1,2}, 長田幸恵¹, 原 祐輔¹, 登 真良³, 旭野欣也³, 牧野智成³, 崔 吉道^{1,2}
金沢大学附属病院 薬剤部¹, 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 臨床薬理動態学², シヤチハタ株式会社 新規事業部³

**Appropriate Individual Management of Fentanyl Injection Ampule
in Hospital Using Authentication Management Programs**

Tsutomu Shimada^{*1,2}, Sachie Osada¹, Yusuke Hara¹, Masayoshi Nobori³,
Kinya Asahino³, Tomonari Makino³ and Yoshimichi Sai^{1,2}

*Department of Hospital Pharmacy, University Hospital, Kanazawa University¹,
Department of Clinical Pharmacokinetics, Graduate School of Medical Sciences, Kanazawa University²,
Shachihata Inc. New Business Department³*

〔 Received October 11, 2019 〕
〔 Accepted March 23, 2020 〕

One of the most important operations for pharmacists is drug management. Specifically, pharmacists need to carefully and strictly manage and record narcotic drugs according to the “Narcotics and Psychotropics Control Law”, which places both operational and mental burdens on medical staff. In this study, we verified the practicality of the “Shachihata Authentication Management Program” system, which can identify minute non-uniformity in print, for the management of Fentanyl Injection ampules individually and for visualization of them in hospital. To evaluate accuracy of the system, 300 Fentanyl Injection labels were registered and authenticated. Then to verify traceability, each Fentanyl Injection label was registered when stocking in drug safe for narcotic drugs, then they were authenticated when dispatched to wards and operation rooms, when returned to the pharmacy as non-used, and when disposed as used at the pharmacy. As a result of evaluation of accuracy, all 300 ampules were completely identified individually. The traceability of all 189 ampules, which were stocked in drug safe during the study period, was certified individually in hospital. Additionally, the system could record and output the data in the format of narcotic drug accounts, and revealed a stagnation of ampules in drug safe in the operation room. Furthermore, the time required to register or authenticate per one ampule was about 10 seconds. The results indicate that the system realized the traceability of Fentanyl Injection individually in real-time in hospital, suggesting that the system contributes to appropriate individual management for strictly managed drugs without operational and mental pressure.

Key words — Fentanyl Injection ampule, print identification, authentication, traceability

緒 言

麻薬、向精神薬、覚せい剤原料、特定生物由来製品、毒薬および劇薬等は法律による規制の下に保管場所や取り扱い、記録、廃棄方法などが厳しく管理されている。特に麻薬および向精神薬は、濫用による保健衛生上の危害を防止し、もって公共の福祉の増進を図ることを目的に「麻薬及び向精神薬取締法」が制定されており、医療施設内外

で管理徹底が図られている。医療施設においては、①卸販売業者との譲渡証および譲受証の受け渡し、②麻薬施用時の麻薬の品名および数量並びに施用または交付の年月日の記載、③麻薬廃棄時の麻薬の品名および数量並びに廃棄方法の都道府県知事への届出など、多様な対応が必要とされている。そのため医療スタッフは、上記項目に対して粛々と対応しているが、多忙な日常業務中の業務的・心理的負担になっており、何らかの対応が望

*〒920-8641 石川県金沢市宝町13-1

まれている。

一般的に物質の個体識別には、対象物にバーコードや radio frequency identifier (RFID) などの識別タグを取り付ける方法がある。バーコードは、医薬品にかかわらず幅広い商品に適用されており、汎用性が非常に高い一方で、印刷するためには商品自体にある程度の大きさが必要であること、またシール等で貼り付ける場合には外れてしまうなどの短所もある。また、RFID は入退場管理システムや小売業者による商品管理等に使用され、個別認証としての有用性は非常に高い一方、タグ自体にコストがかかること、後付する必要があること、タグの読み取り機器が必要であることなどの短所もある。医薬品業界における一般的な管理方法としては、医療用医薬品の取り違え事故の防止やトレーサビリティ確保のために調剤包装単位、販売包装単位および元梱包装単位ごとに定められたバーコード表示がされている(表1)。¹⁾ 2021年4月以降は注射薬・内服薬・外用薬の販売包装単位および元梱包装単位における商品コード、有効期限、製品番号または製造記号表示の必須化が決定している。^{2,3)} 2018年10月の第7回医薬品医療機器制度部会においては「運用のメリットやコス

トを考慮して」との但し書きがあるものの、調剤包装単位において標準化規格に基づくバーコードを表示することを法令上適する方向性で検討されている。⁴⁾ 米国の Food and Drug Administration (FDA) は2013年11月27日に「医薬品サプライチェーン安全保障法 (Drug Supply Chain Security Act)」が成立し、2023年11月からは調剤包装単位のトレーサビリティ管理が発効されるなど (<https://www.fda.gov/drugs/drug-supply-chain-security-act-dscsa/drug-supply-chain-security-act-law-and-policies>, 2019年10月8日)、世界レベルで調剤包装単位でのデータ登録管理が必須化されていくことは明白であるが、高精度でかつ低コストを備える方法については確立したものはない。

我々はこれまでにバーコードやRFIDなどの識別タグを使わず、製品ラベル等の印刷そのもので製品を個体識別できる技術、Shachihata authentication management programs (SAMP) を利用した薬剤管理システムを構築してきた(特許出願中)。SAMPは印刷時に偶然生成される(人為的に制御することが難しい)微細な色の濃淡や紋様を光学的に読み取って認証に利用する「人工物メトリクス (artifact-metrics)」の1種である。⁵⁾ 今回我々は、

表1 医療用医薬品のバーコード表示の対象(医薬品医療機器等安全性情報 No.337 より抜粋)

医療用医薬品の種類	I) 調剤包装単位			II) 販売包装単位			III) 元梱包装単位			
	商品コード	有効期限	製造番号又は製造記号	商品コード	有効期限	製造番号又は製造記号	商品コード	有効期限	製造番号又は製造記号	数量
①特定生物由来製品	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
②生物由来製品	◎	○	○	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
③注射薬	◎	○	○	◎	◎*	◎*	◎*	◎*	◎*	◎*
④内用薬	◎	○	○	◎	◎*	◎*	◎*	◎*	◎*	◎*
⑤外用薬	◎	○	○	◎	◎*	◎*	◎*	◎*	◎*	◎*

注1:「◎」は必ず表示するもの(必須表示)、「○」は必ずしも表示しなくて差し支えないもの(任意表示)

注2:「*」については、平成33年4月以降(ただし、特段の事情があるものについては平成35年4月以降)に製造販売業者から出荷されるものに必ずバーコード表示

法令により医薬品管理が厳しく定められている医療用麻薬の1つであるフェンタニル注射液 0.5 mg「ヤンセン」（一般名：フェンタニルクエン酸塩注射液）（フェンタニル注射液）を選択し、薬剤に①SAMPを適用した場合の認証精度の検証並びに、②薬剤管理システムを用いた院内トレーサビリティ確保の検証を実施した。

方 法

1. SAMP システム

SAMP システムは図1のように画像取得部、データ生成部、照合部およびデータベースから構成されており、登録フェーズ・認証フェーズを経て結果が出力される。登録フェーズでは、登録時に取得した印刷物の撮像（登録）原画像を専用アルゴリズムで処理を行い、印刷時に偶然生じる微細な色の濃淡であるランダムパターンから特徴量を求める。その特徴量の上位 250 点の箇所を特徴点とし、登録データを生成、データベースに登録する。認証フェーズでは、登録フェーズと同様に、認証時に取得した印刷物の撮像（認証）原画像から特徴点を求め、照合データを作成する。

個別認証原理としては、登録データと照合データの特徴点を照合して、特徴点の一致数が一定数以上（閾値以上）であれば、同一製品から取得された原画像である、すなわち同一個体であると判定する。

今回用いた撮像装置（図2）は、対象を撮像するカメラユニットと、アンプルを手動で回転可能

に保持するユニットを有している。カメラユニットは内部に照明用光源のLEDが設けられ、また、撮像対象に向かって径が小さくなる絞り形状をしたフードを備えており、外部光を遮光して照明しながら対象を撮像することにより光環境による影響を受けにくくなっている。また、保持ユニットは回転される際にアンプル本体に生じ得る上下（鉛直）方向のブレおよび、左右（水平）方向のブレについて抑制され、さらにカメラユニット先端からアンプルまでの距離は一定となるように固定している。ソフトウェアとしては、画面にラベルの読み取り位置をガイド表示し、それにラベルを合わせることで、トリガが発生し、自動的にシャッターが切られるようにしている。以上によ

図2 撮像装置にて撮像されたフェンタニル注射液の製品ラベル画像

撮像装置（左上）にて撮像したフェンタニル注射液の個体Aと個体Bの製品ラベルを拡大比較すると色ムラの出現位置が異なる。

図1 SAMP システムの基本構成

→が登録フェーズ、- - -が認証フェーズを示す。

り、フェンタニル注射液に貼付されたラベルから特徴点を精度よく認識できる良好な原画像を取得することが可能な装置である。

本研究では、2名の協力学生により撮像が実施された。

なお、撮像装置を用いて異なるフェンタニル注射液2個体の製品ラベルをそれぞれ撮像し、拡大したものを図2に示した。

2. SAMP 認証精度の評価方法

認証精度の評価方法に関して評価方法や評価指標を公表している人工物メトリクス・システムは少ないが、バイオメトリクス・システムの認証精度の評価指標を適用する手法は一般的になりつつある。例として、基材にランダムに分散した磁性ファイバの磁気パターンを用いた人工物メトリクス・システムにおいて、バイオメトリクス・システムの認証精度の評価指標である false rejection rate (FRR) と false acceptance rate (FAR) を用いてシステムの認証精度の評価結果が示されている。⁶⁾ FRR はシステムが受理すべき人工物を誤って拒否する確率 (誤拒否率)、FAR はシステムが拒否すべき人工物を誤って受理する確率であり (誤受理率)、一般的に両者はトレードオフの関係にあり、一方が減少すれば他方は増大する。そこで通常は、照合判定の適用する対象で損失が最も小さくなるよう真偽の判定閾値を設定する。FRR と FAR の双方が0%となる判定閾値が存在すれば完全な真偽判定ができることになり、そのような閾値の範囲が広いほど安定した判定性能を持っていると言える。⁷⁾

本臨床研究では、撮像装置を用いて300本のフェンタニル注射液の製品ラベルを撮像し、登録データを生成した。次に、同じ印刷部分を同様に撮像し、登録データと生成した照合データでの照合を実施し、認証精度を検証した。

3. 院内におけるフェンタニル注射液のトレーサビリティ確保の検証

2017年5月15日～6月2日の19日間において、院内におけるフェンタニル注射液のトレーサビリティ確保の検証を目的に、①薬剤部麻薬金庫内に保管されているフェンタニル注射液アンプルのラベルの登録、②フェンタニル注射液が薬剤部から手術室・各病棟へ払い出される際の認証および、③フェンタニル注射液が薬剤部に未使用で返却、もしくは使用済みで返却・廃棄される際の認証を実施した。次に、薬剤管理システムにて得られた受払い履歴から、フェンタニル注射液の調剤包装単位でのトレーサビリティ確保の検証、管理簿および院内における流通経路や分配状況のイメージの出力を行った。なお、本臨床研究は金沢大学医学倫理審査委員会の承認を得 (承認番号 2015-258)、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従い研究を推進した。

結 果

1. 認証精度の検証

フェンタニル注射液300本の認証精度の結果を表2に示した。同一薬剤の登録データと照合データの組み合わせは300通りあり、特徴点の一致数の平均値は250点中163.8点、最小値は123点であった。一方、別物薬剤の登録データと照合データの組み合わせは89,700通りあり、特徴点の一致数の平均値は30.4点、最大値は64点であった。横軸に判定閾値 (特徴点の一致数) をとり、FRR と FAR を任意の閾値についてプロットすると、FRR、FAR の双方が0%となる閾値が広く存在することが示され (図3)、300本すべてのフェンタニル注射液を個体識別できることが示された。

表2 総250点の特徴点の一致数の統計データ

	平均値	標準偏差	最大値	最小値	中央値
同一個体の画像同士	163.8	10.7	187	123	165
別個体の画像同士	30.4	5.1	64	11	30

同一個体の画像同士の組み合わせは300通り、別個体の画像同士の組み合わせは89,700通り。各数字は総点数250点中の一致数を表している。

図3 FAR（誤受理率）曲線とFRR（誤拒否率）曲線

300本のフェンタニル注射液を用い、総当りで認証精度を検証した結果FARとFRR双方が0%になる判定閾値の存在を確認できる。FAR: false acceptance rate, FRR: false rejection rate.

図4 フェンタニル注射液個体番号1の院内流通経路

調剤包装単位でトレーサビリティの確認が可能である。個体番号1は5月15日に薬剤部麻薬金庫から手術室に払い出され、5月24日に使用済みで返却、廃棄されたことが確認できる。

2. 院内トレーサビリティ確保の検証

研究期間中に薬剤管理システムに登録されたフェンタニル注射液の本数は189本で、薬剤部から手術室および各病棟へ払い出し、手術室および各病棟から薬剤部へ返却する際に撮像・認証した回数は延べ347回であった。期間中に個体識別を誤ったことによるフェンタニル注射液の入れ違いはなく、189本すべて個別に流通経路および所在を確認できた。最終的に、手術室および各病棟から使用済みで薬剤部に返却された本数はそれぞれ102本と36本であった。また、手術室および各病棟に払い出されて未返却のものはそれぞれ43

本と3本であり、薬剤部麻薬金庫から一度も払い出されていないものは5本であった。なお、トレーサビリティ確保の検証中における1本あたりの撮像・登録・認証にかかる時間は10数秒であり、オペレータ間で大きな差はなかった。

フェンタニル注射液の薬剤部麻薬金庫内での保管時、手術室や各病棟への払い出し時、および未使用もしくは使用済みでの返却・廃棄時に撮像した対象薬剤全個体の院内流通経路から個々の薬剤の移動経路（トレーサビリティ）や現在の所在地がイメージ図として可視化された（図4）。また、部署間の移動本数の集計結果からは、各部署にお

図5 リアルタイムなフェンタニル注射液の院内分配状況

薬剤管理システムの所在情報機能により、登録済みのフェンタニル注射液の所在をリアルタイムに確認できる。図は2019年6月2日18時時点の所在情報。

麻薬帳簿

対象 フェンタニル注射液0.5mg「ヤンセン」 期間 2017年5月15日 日 ~ 2017年5月26日 日 在庫単位 本

日付	受入数	払出数	残高	払出先	受払ID	備考
2017年5月15日	220		220	薬剤部麻薬金庫	---	在庫登録
2017年5月15日		80	140	手術部麻薬金庫	2017051501	
2017年5月15日		1	139	ICU	2017051803	患者A
2017年5月16日	75		214	薬剤部麻薬金庫	---	在庫登録
2017年5月16日	9		223	手術部麻薬金庫	2017051501	未使用返却
2017年5月16日		5	218	手術部麻薬金庫	2017051602	
2017年5月16日		9	209	手術部麻薬金庫	2017051601	
2017年5月16日		1	208	ICU	2017051603	患者B
2017年5月16日		1	207	ICU	2017051604	患者C
2017年5月16日		1	206	ICU	2017051605	患者D
2017年5月17日	1		207	ICU	2017051603	未使用返却
2017年5月17日		3	204	ICU	2017051702	患者E
2017年5月17日		9	195	手術部麻薬金庫	2017051703	
2017年5月17日		1	194	ICU	2017052204	患者F
2017年5月18日		1	193	ICU	2017051801	患者G

図6 薬剤管理システムの帳票作成機能により作成した麻薬帳簿出力（イメージ）

2019年5月15日～5月18日の間に登録・認証したフェンタニル注射液の麻薬帳簿の出力イメージ。登録・認証するだけで麻薬帳簿（イメージ）の作成が可能である。

いて未使用で返却される本数や、手術部の麻薬金庫にストックされているものが滞留していることも明らかとなった。さらに、本システムのアウトプット情報として、リアルタイムでの病院全体のなかにおける薬剤の分配状況を把握（図5）、および帳票作成機能により義務付けられた麻薬帳簿のイメージを作成することができた（図6）。

考 察

本臨床研究では、印刷の微細な違いを利用して、

製品を個体識別できるSAMPを用いて麻薬注射剤であるフェンタニル注射液の認証精度について検証した。FRR、FAR双方が0%になる判定閾値が存在することから調剤包装単位での個体識別が可能であることが示された。

次に、SAMPを利用した薬剤管理システムを用いて、フェンタニル注射液を①薬剤部麻薬金庫の保管時の登録、②手術室や病棟への払出し時の認証、③未使用返品または使用済みアンプルの返却・廃棄時の認証によって、調剤包装単位としてリアルタイムな院内トレーサビリティの実現を示

することができた。本機能を用いることにより、院内から出所不明な使用済みのアンプルが見つかったとしても、ラベルを撮像するだけでいつ、誰が、どの場所に払い出したものか特定することが可能となった。さらに帳票作成機能により法的に作成が義務付けられている帳簿のイメージ出力や院内における流通経路や分配状況のイメージ出力ができた。以上の結果から、本システムが臨床現場の医薬品管理においても実装可能であることが示唆された。

これまでにバーコードやRFID等の様々な認証技術がすでに開発・実用化されてきているが、SAMPがほかの技術と比較し有用な点としては①特別な印刷や識別タグの付加は必要なく現状の製品のままで対応可能、②個別のデータは数十キロバイトと保存データ容量が抑えられクラウドなどによるデータ共有が可能、③コピー機で複製した印刷も識別可能（高い耐偽造性能）、④日常で考えられるレベルの摩耗・室内経時劣化・アルコール拭き取り等にも耐えうる、⑤元梱包装単位や販売包装単位レベルでなく調剤包装単位であるアンプル個々単位で識別できる、⑥一般的に難しいとされる曲面のラベルにおいて認証が可能である、などがこれまでの検討で確認されており、ほかの剤形や医薬品以外への実用性も高いと思われる。

一方、現時点におけるSAMPの欠点としては、①対象とする薬剤の形状に合わせた撮影環境および撮像装置を作成する必要がある、②アンプルであれば1本ずつ、錠剤であれば1錠ずつ撮像する必要がある、複数同時に撮像ができない、③ハンディタイプとして持ち運ぶには大きい、などが挙げられる。技術革新が目覚ましい現在においてはそう遠くない未来において上記問題は解決できると思われる。今後は、カメラメーカーやレンズメーカー、機器メーカーなどと協力することにより医療スタッフがルーチンワークのなかで使用しやすい形状やシステムの開発が必要であると考えられる。

医療機関における調剤包装単位のバーコード利用状況について幾つか報告がある。日本病院薬剤師会が実施している「病院薬剤部門の現状調査」によると、調剤包装単位のバーコード利用は年々増加しており500床以上の医療機関ではその利用

率は2014～2016年の2年の間に3倍以上と急増している。⁸⁻¹⁰⁾ また、日本ユーザービリティ医療情報化推進協議会（JUMP）が、4,101施設の病院を調査した結果、調剤業務において49.4%の施設がGS1バーコードを利用しており、用途として混合調製や処方監査に使用していることを報告している。¹¹⁾ 保健薬局を対象とした日本保健薬局協会と製剤機械技術学会のアンケート調査において、調剤包装単位でのGS1バーコード利用率は88.1%であり、用途としてピッキングや監査、ピッキングマシンへの補充時に使用しているとの報告もある。¹²⁾ 現状のバーコードリーダ技術を用いた調剤包装単位での管理は、取り間違い対策や効率化としてメリットがあり、今後も拡張し続けることは明白である。SAMPを既存のバーコードリーダ内に組み込むことによってすでに実施しているルーチンワークのなかで、上記取り間違い対策や効率化のみならず、アンプルや錠剤1錠ずつの単位の医薬品管理やトレーサビリティなどを管理することが可能であると考えられる。

本研究では、医薬品を調剤包装単位で登録することにより、納入後における院内トレーサビリティの実用化を示すことができた。今後の展望としては、本システムを院内だけで完結するのではなく、医薬品を取り扱う業界全体で活用することにより、より良いトレーサビリティの構築につながると考えられる。すでに各製薬メーカーの製造ラインで品質管理のために調剤包装単位（PTPシートは錠剤単位）で検査画像が取得されており、SAMPをカメラ内に導入することにより同時に特徴点の登録ができる。また、調剤包装単位は製造ラインにて販売包装単位、さらに元梱包装単位にまとめられるが、その際印刷されるGS1コードとSAMP登録データを紐付けすることで、全流通のトレーサビリティを管理することも可能である。規制当局、製薬業界、卸業界、医療・介護機関など医療にかかわる様々な業種が連携することが重要となるが、本システムを既存の医薬品管理システム内に導入することにより製造ラインから患者が使用するまでの一連の医薬品流通のトレーサビリティ確保を可能とすることが期待でき、回収ロットの追跡や製品の取り違い防止、偽造薬混

入や不正取引などにも対応が可能となると思われる。現在、本 SAMP 以外にも様々な特徴を備えた個別認証技術が開発されているが、それら認証技術の特徴と internet of things (IoT) 技術をうまく組み合わせることにより、堅牢性の高い医薬品流通管理を実施することが医薬品の適正使用のために重要であると考えられる。今後は、本システムのデバイスや仕組みをさらに発展させ、医薬品のトレーサビリティに耐えうるシステム改良を継続していく予定である。

利益相反

崔 吉道 (シヤチハタ株式会社), 嶋田 努 (シヤチハタ株式会社)。

引用文献

- 1) 平成18年9月15日, 薬食安発0915001号, 医療用医薬品へのバーコード表示の実施について, 別紙 医療用医薬品へのバーコード表示の実施要項 (厚生労働省医薬食品安全対策課長)。
- 2) 平成28年8月30日, 医政経発0830第1号・薬生安発0830第1号・薬生監麻発0830第1号, 「医療用医薬品へのバーコード表示の実施要項」の一部改正について (厚生労働省医政局経済課長, 医薬・生活衛生局安全対策課長, 医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長連名通知)。
- 3) 厚生労働省医薬・生活衛生局, 医薬品医療機器等安全性情報, No.337, 2016年10月。
- 4) 平成30年10月18日, 第7回医薬品医療機器制度部会 資料1, 迅速なアクセス・安全対策の充実等, 医薬品・医療機器のトレーサビリティの向上, pp11-12。
- 5) 松本 勉, 人工物メトリクス入門, 日本印刷学会誌, 2012, **49**, 185-189。
- 6) 松本弘之, 宇根正志, 松本 勉, 岩下直行, 菅原嗣高, 人工物メトリクスの評価における現状と課題, 金融研究, 2004, **23**, 61-140。
- 7) 伊藤健介, 左右田宏之, 井原富士夫, 木村哲也, 布施マリオ, 紙ドキュメントのセキュリティ, 富士ゼロックステクニカルレポート, 2005, **15**, 36-37。
- 8) 平成26年度「病院薬剤部の現状調査」集計結果報告, 日本病院薬剤師会雑誌, 2015, **51**, 613-683。
- 9) 平成27年度「病院薬剤部の現状調査」集計結果報告, 日本病院薬剤師会雑誌, 2016, **52**, 761-832。
- 10) 平成28年度「病院薬剤部の現状調査」集計結果報告, 日本病院薬剤師会雑誌, 2017, **53**, 751-819。
- 11) 大道道大, “UDI&UI利活用で進めるこれからのデジタル医療”, 医療製品識別とトレーサビリティ推進協議会, 東京, 2018, pp87-93。
- 12) 山北勝夫, 菅野敦之, 大道 久, 根東義明, 梅里良正, 保健薬局における新バーコード (GS1 DataBar) の活用と課題, 日本医療・病院管理学会誌, 2013, **50**, 189-197。