報告：

PL 法施行に基づく院内特殊製剤「人工髄液」作成の試み

高野 真*, 辻 桃子*, 常盤 英文*

当院では、脳神経外科の要望により、院内特殊製剤「人工髄液」を調製することとなった。人工髄液とは、人の髄液に類似した組成になるように無菌的に調製した水溶液である。薬剤部では、人工髄液の調製にあたり、その安全性を考え、PL法（製造物責任法）をあらためて見直し、検討した。PL法解釈上の製造物の欠陥には、設計上の欠陥、製造上の欠陥、指示・警告上の欠陥等があると考えられている。そこで、それぞれに対応して調製計画書の作成、調製環境の充実、ラベル及び院内特殊製剤添付文書の作成を行った。その結果、調製者によらない同品質の製剤化、細菌・埃等の混入の防止、使用法及び調製法の間違いによる事故防止・情報の一元化による医薬品の適正使用の推進に寄与できた。薬剤師としてあらためて、PL法を勉強してきたことを通じて、調製計画書、ラベル及び院内特殊製剤添付文書を作成したことは、今後の院内特殊製剤の適正使用を進める上で大変役立った。今後は、効果、副作用、製剤の改良点等を再評価し、処方、調製法へとフィードバックし、さらなる人工髄液、院内特殊製剤の適正使用に努めていきたい。

- ①人工髄液 ②製造物責任法 ③調製計画書 ④調製環境の充実
⑤ラベル及び院内特殊製剤添付文書

緒 言

当院では、2000年4月に救命救急センターを開設し、近隣市町村等から多くの急性期患者の受け入れを行っている。これにともないクモ膜下出血等の患者の受け入れも多く、このたび脳神経外科医の要望により院内特殊製剤「人工髄液」を作成することとなった。

人工髄液とは、人の髄液に類似した組成になるように無菌的に調製した水溶液であり、主に、脳神経外科手術術後の脳槽灌流液として用いられる無菌製剤である。使用法は、脳室につないだ管に人工髄液を流し、出血等で汚れた髄液を背中につないだドレーン等を通して洗い流すようになっている。

人工髄液のオーダーは様々^{1,2)}だが、今回は脳神経外科医の用意したオーダーを用いた。それは、以下の通りである。

1 mol 塩化カリウム液「シミズ」	8.4mL
コンクライト-Ca	11.8mL
コンクライト-L	8.4mL
大塚糖液50%	7.2mL
0.1N 塩酸	30mL
塩化マグネシウム・六水和物	1.2g
リン酸二水素カリウム	0.77g
注射用水	1,038.2mL
大塚生食注	3,896mL
7%メイロン注	14mL

（メイロン注は、使用直前に混合）

ただし、使用直前には7%メイロン注14mLを加えて、pHを調製して人工髄液とする。これは、あらかじめ混合すると炭酸カルシウム塩が生じ、沈殿するおそれがあるため使用直前の混

* 〒306-0433 茨城県猿島郡境町2190
茨城西南医療センター病院薬剤部
（受付：2002年3月26日）

合とした。

しかし、当院ではこのような無菌製剤を作成した経験はなく、作成にあたり様々な問題があげられた。そこで、院内特殊製剤が、薬剤師が作り上げる製造物という観点から、製造物責任法（PL法）をあらためて見直し勉強することにした。

PL法とは、平成7年7月1日に施行された法律で、製造物の欠陥による損害を、その製造業者の責任とし、消費者の保護をはかることを目的としている法律である。その第一条の目的には「この法律は、製造物の欠陥により人の生命、身体又は財産に係る被害が生じた場合における製造業者等の損害賠償の責任について定めることにより、被害者の保護を図り、もって国民生活の安全向上と国民経済の健全な発展に寄与することを目的とする」³⁾とある。院内特殊製剤では、その製品の作成にかかわる薬剤師にまで責任が及ぶことが考えられる。

しかしその反面、PL法は様々な示唆を我々に与えていることが分かった。PL法では、製造物の欠陥が焦点となるが、その欠陥は主に次の3点に分かれると考えられている。それが、

設計上の欠陥、製造上の欠陥、指示・警告上の欠陥である⁴⁾。当院では、これらを念頭におき以下のような人工髄液の製剤化をとおして、他の院内特殊製剤にも参考となりうる製品としての安全性、適正使用の進め方を考えた。

方 法

製造物の欠陥として、①設計上の欠陥、②製造上の欠陥、③指示・警告上の欠陥があると説明したが、当院ではそれぞれに対応し、①調製計画書の作成、②調製環境の充実、③ラベル及び院内特殊製剤添付文書の作成を行った。

調製計画書の作成

調製に用いられる医薬品、器具・機械、試薬類の情報をできるかぎり入手した。それらをもとに調製場所、手技、注意事項等も含めた調製計画書を作成した。具体的には、試薬の調製を除きほとんどの過程を無菌室で行うため、調製を行う場所を特定したり、使用を誤ると危険な試薬もあるため取り扱いの注意事項等を加えた詳細な調製計画書を作成した。その一部を図1に示す。

図1. 特殊製剤「人工髄液」調製計画書

参考までに、人工髄液の調製法を記す。

準備として、調製に用いる器具は原則滅菌していなければならない。そこで、乾熱滅菌、ガス滅菌、高圧蒸気滅菌するものに分けて、あらかじめ滅菌しておく。また、調製に用いるものはチェックリストをつくり用意する。

具体的な調製は、ドラフトのある所で、塩酸（試薬特級「和光」）1 mLに注射用水を加えて全量を100mLとする。ここでは、塩酸の性状として腐食性が強いことと周りの人に注意を与えることを明記した（図1）。

次に、塩化マグネシウム六水和物（試薬特級「和光」）1.2g、リン酸二水素カリウム（試薬特級「和光」）0.77gを量り、大塚生食注3,896 mLのうちから少量の生食で溶解する。ここでは、塩化マグネシウムの皮膚刺激性とマスク、手袋の着用を明記した。

これらの試薬の調製のあと無菌室内において調製を行う。はじめに作成した塩酸溶液のうち30mLを5,000mLのメスフラスコ（メスフラスコ・スーパーグレード5L共栓付；柴田科学）にいれ、注射用水1,038.2mLを加える。当院では、注射用水の規格が2つあるため経済的な方を明記した。次に塩化マグネシウム、リン酸二水素カリウムの溶液を加え、大塚生食注3,896mLのうちから少量を用いて共洗いする。その後、残りの薬品、塩化カリウム液、コンクライトCa、コンクライトL、大塚糖液50%を加える。最後に全量が5,000mLとなるまで大塚生食を加える。その後、チューブポンプ（XX8200115；日本ミリポア）とメンブランフィルター（ミリパックフィルターユニットミリパック-20；日本ミリポア）を用いて500mLの瓶（ねじ口ビン；DURAN）に分注する。このとき、瓶の蓋にあたるシリコンパッキン（M24-031；KO-437；GL-45）は注射用水で、瓶の中はメンブランフィルターを通した人工髄液で共洗いしてゴミの混入を防ぐよう明記した（従って、5L調製しても、500mLずつ分注すると、7～8本分となる）。

その後、105℃、30分間高圧蒸気滅菌を行う。滅菌終了後一本は、当院検査部及び腎センター

の協力で使用時と同様に、7%メイロン注14 mLを加えて組成についての検査を行う。また出来上がった製品は、ゴミが入っていないかを肉眼的に観察し、チェックすることにした。

無菌試験については、あらかじめ検査部に依頼し、報告書を受けることにした。

調製環境の充実

調製時には、調製計画書をもとに無菌室、クリーンベンチを用いての作業を積極的に行った。但し、試薬の調製は、無菌室での調製が難しいため、調製後メンブランフィルターを通すことを条件に、室内で行うこととした。

ラベル及び院内特殊製剤添付文書の作成

ラベル及び院内特殊製剤添付文書の作成には他施設での報告がされているが³⁵⁾、当院においても実際に人工髄液が作り上げられた後、その製剤が適切に使われるように、大きめのラベル及び院内特殊製剤添付文書を作成した。

ラベルには、脳神経外科手術時の脳槽灌流液であることを明記した（図2）。また、使用直前に7%メイロン注を混合しpHを調整しなければならない。そのため直前に、7%メイロン注を混合することと、混合時の注意と混合後のチェック欄を明記した。その他、使用上の注意、使用期限、調製日をもとにしたロット番号、7%メイロン注を混合した後の組成を明記した。

脳神経外科手術時の脳槽灌流液(1本500mL)		Lot01/08/17A																						
人 工 髄 液		使用期限: 2002/02/17																						
<p><注意></p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤は、脳槽灌流液として用います。脳神経外科医の指示に従って使用してください。 ・静注しないでください。 ・本剤調製時には、22Gの針を使用してください。 ・本剤使用直前には、医師の指示通りに、必ず7%メイロン注14mLを混合し、それ以外の薬は医師の指示が無い限り混合しないでください。 ・本剤は、キャップをゆるめず、シリコンゴムに直接針を射し、投与してください。 ・使用後は、瓶を薬剤科に返してください。 																								
<p>混合時のチェック(混合したら、印をつけてください)</p> <p>7%メイロン注 14mL</p>		<p>組成・性状(調整後)</p> <table border="1"> <tbody> <tr><td>Na(mmol/L)</td><td>138</td></tr> <tr><td>Cl(mmol/L)</td><td>122</td></tr> <tr><td>K(mmol/L)</td><td>2.7</td></tr> <tr><td>Mg(mmol/L)</td><td>1.1</td></tr> <tr><td>Ca(mmol/L)</td><td>1.1</td></tr> <tr><td>HCO₃(mmol/L)</td><td>21.5</td></tr> <tr><td>PO₄(mmol/L)</td><td>1.1</td></tr> <tr><td>Lac(mg/dL)</td><td>18</td></tr> <tr><td>Glu(mg/dL)</td><td>72</td></tr> <tr><td>pH</td><td>7.3(平均測定値)</td></tr> <tr><td>凍結点(°C)</td><td>289(平均測定値)</td></tr> </tbody> </table> <p>その他リン酸ナトリウム0.3mgを含む</p>	Na(mmol/L)	138	Cl(mmol/L)	122	K(mmol/L)	2.7	Mg(mmol/L)	1.1	Ca(mmol/L)	1.1	HCO ₃ (mmol/L)	21.5	PO ₄ (mmol/L)	1.1	Lac(mg/dL)	18	Glu(mg/dL)	72	pH	7.3(平均測定値)	凍結点(°C)	289(平均測定値)
Na(mmol/L)	138																							
Cl(mmol/L)	122																							
K(mmol/L)	2.7																							
Mg(mmol/L)	1.1																							
Ca(mmol/L)	1.1																							
HCO ₃ (mmol/L)	21.5																							
PO ₄ (mmol/L)	1.1																							
Lac(mg/dL)	18																							
Glu(mg/dL)	72																							
pH	7.3(平均測定値)																							
凍結点(°C)	289(平均測定値)																							
<p>茨城西南医療センター病院 薬剤部 製剤担当</p>																								

図2.「人工髄液」ラベル

表1. 院内特殊製剤「人工髄液」添付文書

【効能・効果】

クモ膜下出血等脳神経外科手術時及び術後の脳槽灌流

【用法・用量】

使用直前に、500mLあたり、7%メイロン14mLを混合する。混合した本剤を、1日約500mLずつ緩徐に脳槽に投与し灌流させる。

投与期間は、10日間とする。

メイロン注及び投与量は適宜増減する。

〈用法・用量に関する使用上の注意〉

調製前の本剤を直接投与しないこと

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

1) 本剤は、脳槽灌流液としてのみ用いるため静注、筋注、内服等はないでください。

2) 本剤を使用するときは、必ず下記の薬剤を混合させて用いること。調製は必ず使用直前に行う。

7% メイロン注 14mL

3) 上記薬剤での調整後は、炭酸塩が生成する恐れがあるので、調製後2日経ったものについては使用しないこと。

院内特殊製剤添付文書では、数種類の医薬品の添付文書を集め、記載事項を参考にして情報をまとめた。その一部を示す(表1)。記載事項として選んだ項目は、添付文書の作成日時、製品名、作成に至った経緯、警告の項として脳神経外科医以外の医師の使用の禁止、組成・性状、効能・効果、用法・用量、使用上の注意、適用上の注意、処方内容及び薬剤部での調製法、調製に用いる薬剤とその規格、取り扱い上の注意として貯法・使用期限等を明記した。それ以外に一般医薬品では、副作用、高齢者・妊婦・産婦・授乳婦・小児等への投与の項もあったが、我々が集めた人工髄液に関する情報の中にはなかったため、項目をもうけたが具体的な記載はしなかった。

結 果

調製計画書の作成

調製計画書の作成により、大きく2つの結果が得られた。一つは、調製者によらない同品質の製剤化に寄与することができたことである。すなわち、調製後の組成に関する検査の結果、

製剤間でのバラツキの少ないことがわかった。そして、もう一つは、調製者に対する注意を促し、調製者及び環境への安全性に寄与することができた。取り扱う試薬は、塩酸をはじめ何らかのかたちで人や器具、環境へ影響をあたえるものである。その取り扱いの注意を調製計画書に盛り込むことにより、調製法のみならず、調製者や周りの人又は室内環境等への安全性の確保に寄与することができた。

調製環境の充実

調製時に積極的に無菌室、クリーンベンチを用いることにより、埃、ゴミの混入を防ぐことができた。

ラベル及び院内特殊製剤添付文書の作成

大きめのラベルを製品本体に貼付したことは、実際に使用される病棟の看護婦等にわかりやすいという評価を得た。また、本剤の存在、使用法等の知らない医療従事者がいた場合の事故防止にもつながったと考える。

一方、院内特殊製剤添付文書の作成では、人

工髄液に対する情報をまとめることにより、実際に日直や当直時に人工髄液を払い出す薬剤部員の理解への手助けとなり、又、医師、看護婦等の医療従事者等からの質問に迅速に答えることができ、適正使用を進める上で役立った。

考 察

調製計画書の作成にあたり、人工髄液の調整法を一つの方法に絞り込んだことは、製剤間のバラツキと製剤に関する不信感をなくすことができた。実際、調製過程において、塩酸溶液を用意し、そこに直接コンクライト-Lを入れると、乳酸イオン値が減少もしくは、半分以上になることがわかった。このように薬品の混合についても一つ一つマニュアル化する事は、製剤の品質の保持にもつながったと考える。また、情報について医薬品は、適切な情報があるからこそ信頼されうるのである。情報の不足は人工髄液、院内特殊製剤に対する医薬品としての信頼が欠けるし、実際になんらかの問題が生じたときに対応ができないだろう。価値のある情報を集め、まとめることは、製剤に対する信頼がえられ、自信をもって患者に益するものとして臨床に製剤をおくことができると考える。

一方、調製環境については無菌室、クリーンベンチを積極的に利用した。無菌室、クリーンベンチを用いることにより、埃、ゴミの混入を防ぐことができた。人工髄液は、無菌であることが一つの条件となっているが、実際には、その無菌性を保持するには、このような施設がなければ不可能であったろう。異物の混入については、薬品の充填後、埃やゴミが入っているかの確認を直接行うことができないため、滅菌後、白色光源下で製剤の中を確認し、ゴミの混入がないかを確認することとした。

ラベル及び院内特殊製剤添付文書の作成では、主に情報の一元化をはかった。実際に人工髄液が出来上がっても、これが適正に使用されるか疑問である。医薬品には、様々な剤形、たとえば、内用薬、注射薬、外用薬等いろいろある。最近では、使用法も複雑なものもあり、わかりにくいこともある。特に院内特殊製剤で

は、医師と薬剤師の話し合いで作られるが、実際に使用するのは患者であり、人工髄液では、主に看護婦が直前の調製、セッティングを行っている現状がある。医療現場に役立つ情報を直接、医療現場に提供することは、医療事故防止、チーム医療の叫ばれる中、我々薬剤師に与えられた使命であると考え、ラベル及び院内特殊製剤添付文書を作成した。

人工髄液は一回に使用する量が500mLであり、大きめのラベルを作成し、必要最低限の注意事項等を載せることとした。主に使用直前の7%メイロン注の混合に注意を払った。ラベルを充実させることは、必然的に使用する者の目に止まるようであり、効果があることが解った。このことは、他の院内特殊製剤においても考えさせられる事であった。

院内特殊製剤添付文書は、実際にどれくらいの人たちの目にとまるか不明であるが、少なくともこれらの情報を設けておくことは、他の医療従事者等への情報提供と院内特殊製剤の適正使用に有用であろう。医薬品の適正使用とは、その医薬品が正確に使用された後、効果や副作用が評価され、処方にフィードバックされる一連のサイクルであるとされる⁵⁾。今後は、人工髄液その他院内特殊製剤の使用後の評価も積極的に行い、そこから得られた知見をラベルや院内特殊製剤添付文書に反映させ、指示の不備による「欠陥医薬品」とならないようにしていきたいと考えている。

結 語

今回、人工髄液の作成過程からPL法を勉強しなおすことにより、より良い製剤化がはかられた。特に調製計画書の作成、ラベル及び院内特殊製剤添付文書の作成は、同品質の製剤化、情報の一元化による適切な情報提供と院内特殊製剤の適正使用に有効であった。この二つの点は、他の院内特殊製剤の適正使用に向けて活かしていく必要がある。

今後は、使用後の成績による効果、副作用、製剤の改良点などを再評価し、処方、調製法へとフィードバックしていく方法も考え、さらな

る人工髄液及び院内特殊製剤の適正使用に努めて行きたいと考える。

文 献

- 1) 岡 一成, 朝長正道. 人工髄液. CLINICAL NEUROSCIENCE 1998; 16(2): 74—76.
- 2) 日本病院薬剤師会. 人工髄液 (No. 19). 病院薬局製剤第4版. 東京: 薬事日報社, 1997.
- 3) 永井憲一, 室井 力, 利谷信義, 他. 新六法平成8年度版. 東京: 三省堂, 1996.
- 4) 杉本泰治, 湖上國雄. 製造物責任法—法律家と技術者をつなぐ—. 東京: 勁草書房, 1996.
- 5) 三川武彦, 吉田廣英, 江戸清人. 院内特殊製剤の直接の容器等への表示内容の検討. 日本病院薬剤師会雑誌 1999; 35(4): 69—73.
- 6) 厚生省薬務局. 21世紀の医薬品のあり方に関する懇談会報告. 東京: 薬事日報社, 1993.

Attempt to Prepare Artificial Cerebrospinal Fluid in Pursuant to the Product Liability Law

Makoto TAKANO*, Momoko TSUJI* and Hidefumi TOKIWA*

At the request of the Department of Neurosurgery, we are providing a special preparation for exclusive use in our hospital. It is artificial cerebrospinal fluid (CSF). The man-made CSF is a solution made similar to human CSF in its composition and is prepared under the aseptic condition. Prior to taking up the task of preparing CSF, we pored over the text of the Product Liability (PL) Law in view of its safety. The defects of products cited by the law included structural defects, functional defects and defects in the way of instructions and caveats. So, a pharmaceutical protocol was drawn out and labels as well as package inserts providing necessary information about the CSF were made. Moreover, we straightened up and improved the workplace environment. All these efforts have resulted in the achievement of homogeneity in the quality of CSF preparations; protection against bacteria and other contaminants; prevention of accidents due to the commission of errors in the method of use and preparation; and the promotion of proper use of drugs through unification of information. As pharmacists, we can also say with confidence that we have done much for the right use of other medicines dispensed by us through the preparation of protocols, labels and package inserts after carefully examining the PL law.

*Dept. of Pharmacy, Ibaraki Seinan Medical Center Hospital, Ibaraki, Japan