

平成 29 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
注射用抗がん剤等の適正使用と残液の取扱いに関するガイドライン作成のための研究
分担研究報告書

複数回使用に伴う調製業務への影響に関する検討

分担研究者：山口 正和 国立がん研究センター東病院薬剤部長

研究協力者：米村 雅人 国立がん研究センター東病院薬剤部

研究要旨

1 本の注射バイアルを複数の患者に使用する場合には、従来の安全確保策である患者毎の調剤・監査の手順が崩れ、従来の調製手順では発生し得なかった医薬品の取り違え事故、調製用量の過誤等の重大な医療過誤が発生する可能性が危惧されている。バイアル複数回使用に伴う医療過誤リスクの評価及び医療安全管理の観点から当該リスクを最小限に語るための方策として、がん診療連携拠点病院等 434 施設の薬剤師を対象とした意識調査としてアンケートを実施、また複数回使用を想定した無菌調製業務負担の検証実験として我々が作成した作業手順書に基づいて複数回使用を実施した場合の作業負担及び手順違反数の評価を検討することとした。

291 施設より回答（回収率 67.1%）が得られ、分割（複数回）使用時は注射薬取り違えリスクが高くなると回答した施設は 216 件（約 75%）であり、採取量間違えについて、高くなると回答した施設が 118 件（約 40%）であり、いずれも多く施設でリスク上昇を懸念していることが示された。

検証実験においては、バイアルの複数回使用を行わない場合（A 法）に対するバイアルの複数回使用を行う場合（B 法）の薬剤師業務負担は、約 16% 増加し、手順違反数の比較では、B 法が有意に高いことが示された。

以上より、バイアル複数回使用を実施することにより、注射薬取り違えリスクを減じするために、従来実施している無菌調製手順に追加しさらなる安全確保策を講じる必要があり、そのためには、少なからず薬剤師業務の負担を強いることになることが示された。また作業工程数の増加に伴い、手順違反数の増加が示され、一層の注意を必要とすることが示された。

A. 研究目的

抗がん剤の多くは、患者の体表面積換算等により用量設定がなされている注射剤であるが、体表面積は個々の患者で大きく異

なるため、抗がん剤の使用の多くの場面において残液が生じうる。昨今、当該抗がん剤のような高額医薬品に対する残液廃棄の問題提起がされており、シングルユースバイ

アルを複数回利用した場合の医薬品購入費削減の試算の検討報告^{1,2)}が散見されてきた。

本年 7 月 28 日付け厚生労働省保険局医療課から「疑義解釈資料の送付について(その 13)」³⁾が発出され、1 つのバイアルを二名の患者に同時に調剤して使用する場合の保険請求についての疑義解釈として、それぞれの患者に対する使用量に応じて請求することが求められている。保険請求に関しては前述の通り当該解釈が発出されているものの、日本病院薬剤師会は、1 本の注射バイアルを複数の患者に使用する場合には、従来の安全確保策である患者毎の調剤・監査の手順が崩れ、従来の調製手順では発生し得なかった医薬品の取り違い事故、調製用量の過誤等の重大な医療過誤が発生する可能性を危惧している⁴⁾。また、医療事故に伴う病院の経済的損失は、モデルケースの試算ではあるものの事故発生から 6 ヶ月間において 1 事案で 2 億 4775 万円が計上されている。この試算金額には、患者遺族への補償額等は含まれておらず、たった 1 事案の発生においても、国民への信頼失墜はもちろんのこと、医療機関への経済的なダメージは免れない⁵⁾。国内で起きた医療事故情報を収集する公益財団法人日本医療機能評価機構(東京都)によると、抗がん剤に関する事故が 6 年 3 カ月間で 228 件に上ったとの調査結果を 2016 年 6 月 28 日に公表している。その中で患者の死亡例は 20 件、障害の残る可能性の高い例は 26 件で、全体の 2 割が重大な事故だったことが公表されている。抗がん剤は、がんの有効な治療法であるが、使い方を誤った時のリスクは高く、同機構は医療関係者らに対し注意を呼びか

けており、通常の医薬品よりも、より重大な転帰に至ることが示された。患者の安全確保は何よりも優先される事項であることは明確である。

以上のことから、バイアル複数回使用に伴う医療過誤リスクの評価及び医療安全管理の観点から当該リスクを最小限に諮るための方策を検討することを目的として以下の 2 つの検討を実施した。

1. 抗がん剤の複数回使用における取り違い等のリスク評価に対する意識調査

抗がん剤調製の実態把握及び複数回使用に伴うリスク評価を Web アンケート調査を通じて明らかにすることを目的とし実施した。

2. 複数回使用を想定した無菌調製業務負担の検証実験

バイアル複数回使用を安全に実施するためには、懸念される医療過誤を未然に防ぐ対策を実施する必要がある。本分担研究班において、バイアル複数回使用を安全に実施するために必要と考える作業手順書(別添 1)を作成し、当該手順に従い無菌調製を行う事を前提に、バイアルの複数回使用を行わない場合(A 法)に対するバイアルの複数回使用を行う場合(B 法)の薬剤師業務負担を評価するために、調製に要した時間を代替指標として評価することを目的とした。また本検証実験において、手順違反の観察を行い、違反の種類と頻度を収集・評価することを目的とした。

B. 研究方法

1. 抗がん剤の複数回使用における取り違

え等のリスク評価に対する意識調査

(1) 調査対象

全国に設置された地域がん診療連携拠点病院(348施設)、都道府県がん診療連携拠点病院(49施設)、国立がん研究センター(2施設)、特定領域がん診療連携拠点病院(1施設)、地域がん診療病院(34施設)の合計434施設(平成29年4月1日時点)を対象とした。

(2) 調査方法

調査対象全施設に対し、「アンケート調査のお願い」を送付し、賛同頂けた施設は、記載されているWebアンケート用URLにアクセスし、回答する方法とした。なお、回答フォームの設定により、回答内容に対して回答施設名が特定出来ない設定とし、調査対象となった医療現場の無菌調製における複数回使用の実態が正確に回答されるように配慮した。

調査項目は別添2に記載した11~20項目とした。回答内容によって選択不要の項目があるため、調査項目数には幅が生じている。

(3) 調査実施時期

平成29年12月19日~平成30年1月5日とし、最終日にWebアンケートシステムを停止した。

(4) 倫理的配慮

倫理的配慮として本研究は「抗がん剤調製の実態把握及び複数回使用に伴うリスク評価」を明記し、回答については回答者の意思を尊重し、拒否しても不利益を被らないこと、守秘義務を厳守すること、本調査結果

を目的以外に使用しないこと、について書面で説明し回答をもって承諾を得たとした。

2.複数回使用を想定した無菌調製業務負担の検証実験

(1) 調査対象

平成29年4月1日の時点で厚生労働省から認定を受けている都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院、国立がん研究センター、特定領域がん診療連携拠点病院の全434施設を対象に実施したアンケートにおいて、検証実験に協力可能との回答が得られた施設から抽出し、当院を含め10施設を選定した。なお、選定に当たり、地域、施設規模及び種別、積極性としてアンケート回答の早さ等を勘案した上で選定した。当該施設の薬剤部又は薬剤科における抗がん剤無菌調製に携わる薬剤師2名を被験者とし、1名を監査者として協力を依頼した。

(2) 検証方法

本分担研究班が本検証実験で用いる模擬抗がん剤バイアルを作成した。当該バイアルは、蒸留水を着色させ、10mL/V及び2mL/Vに分注、密封し、オートクレーブにより滅菌した。

検証は、被験者が模擬抗がん剤バイアルとして作成した試験液を含有した10mL/V及び2mL/Vを用いて無菌調製を行い、調製に要した時間を測定する。また、当該実験を実施する中で、手順違反又は調製過誤が起きた場合には、当該事象を収集し、評価を行うこととする。

(3) 作業手順書の作成(別添1)

クリーンルーム内に安全キャビネットを設置していることを前提として作業手順書を本分担研究班で作成した。バイアルの複数回使用にあたり、抗がん剤の取り違えと個別調剤が崩れることによる採取量の過誤の発生を防ぐために、複数回使用を行うバイアルに対して「複数回使用確認票」を付して、採取する用量、日時（時刻含む）、調製者名を記載することとした。また採取する際に使用したシリンジの採取量の目盛りに油性マーカーで印をつけ、監査者による客観的な監査を可能とする運用とした。バイアルを二回目に使用する際には、初回使用時に記載した「複数回使用確認票」とともにジップ付きビニール袋に入れたバイアルを用いて、再度、調製に用いることとした。安全確保策を講じることで、結果的には単回使用時よりも無菌調製を行う際の作業工程数が増えることになる。

（４）調製方法

調製方法は、以下に定めた調製方法 A 及び B を無菌調製により逐次を実施する。調製順序による影響を取り除くために調製方法の順序を 2 通りとし（A B 及び B A の順、若しくは B A 及び A B の順）、2 名の被験者に割り振ることとする。

調製方法 A は、試験液含有バイアル 10mL/V を 1 バイアル及び試験液含有バイアル 2mL/V を 3 バイアル用いて、総量 15mL を採取し、生理食塩液 50mL 輸液ボトルに加え、被験者とは別の者が監査を行い、この操作を 2 回繰り返した場合と定義する。また、1 セット目の監査と並行して 2 セット目の調製を開始する。

調製方法 B は、試験液含有バイアル

10mL/V を 2 バイアル用いて、総量 15mL を秤量し生理食塩液 50mL 輸液ボトルに加え、被験者とは別の者が監査を行う。この操作を 2 回繰り返した場合と定義する。調製方法 B は、最初の調製で残液が生じているので、2 セット目の調製の際には、この残液から最初に用いて調製を行う。そのため、1 セット目の監査が終了してから 2 セット目の調製を開始することとなる。

調製時間の測定について、調製方法 A では、被験者が 1 セット目を取り出す時点を起点とし、2 セット目の調製監査が終了した時間を終点とし、起点から終点までの時間を測定する。調製方法 B では、被験者が 1 セット目を取り出す時点を起点とし、2 セット目の調製監査が終了した時間を終点とし、起点から終点までの時間を測定する。

（５）手順違反の観察

事前に定めた調製手順（別添 1）を踏まえ無菌調製を行うが、事前に定めた手順以外の操作又はバイアル内へのコアリング等があった場合には、その内容及び頻度を研究記録用紙に監査者が記録する。また調製作業中に、バイアルからの溶液の漏出、バイアル内へのゴム栓破片の混入等が認められた場合には、その頻度を調製方法 A 及び B の二群間で比較する。

（６）統計解析

統計学的解析は、SPSS 22.0 J for windows（SPSS Advanced Statistics, SPSS Regression Models）を用いて行う。危険率 5%を有意水準とし、測定時間の比較においては Wilcoxon 符号付順位和検定を用い検定を行う。手順違反等の頻度の比較においては Fisher's exact test を用いる。

C. 結果

1. 抗がん剤の複数回使用における取り違え等のリスク評価に対する意識調査

(1) 回収状況

434 施設を対象に依頼を行い、291 施設より回答が得られ、回収率は 67.1%であった。

(2) 集計結果

1) 病床数

回答が得られた 291 施設のうち、199 床以下が 4 施設、200～299 床が 20 施設、300～399 床が 37 施設、400～499 床が 58 施設、500 床以上が 172 施設であった。全国のがん診療連携拠点病院等を対象としているため、対象施設として大規模施設が多くなっているが、400 床未満の中小病院も 20%以上含まれており、幅広く調査ができていることが示された。

抗がん剤調製を行う設備としては、オープンルーム内に設置している安全キャビネット内で実施しているとの回答が 142 施設、クリーンルーム内に設置している安全キャビネット内で実施しているとの回答が 147 施設であり、ほぼ半数に分かれる結果であった。一方、オープンルーム内又はクリーンルーム内で安全キャビネットを用いていないとする回答がそれぞれ 1 施設であった。

2) 平成 29 年 6 月の無菌製剤処理料 1 及び 2 の算定件数

算定件数は、100 件未満が 52 及び 180 施設、100～299 件が 58 及び 71 施設、300～499 件が 57 及び 23 施設、500 件以上が 123 及び 16 施設であった。無菌調製を実施している中で、抗がん剤調製による算定が多いことが確認された。

3) 抗がん剤調製時に閉鎖系調製器具 (CSTD) を使用している場合、どの製品を使用しているか？

ファシールが 174 施設、ケモクレーブ 37 施設、ケモセーフ 49 施設、ネオシールド 17 施設、エクアシールド 7 施設、テバダプター 8 施設、ケモセーフロック 2 施設、使用していないが 10 施設であった。

4) 抗がん剤を分割 (複数回) 使用しているか？

はいが 80 施設 (27%)、いいえが 197 施設 (68%)、検討中が 14 施設 (5%) であった。抗がん剤の複数回使用を実施している施設は 30%にも満たない数であった。分割 (複数回) 使用していると回答した 80 施設を対象に、分割 (複数回) 使用している注射薬を問う設問では、フルオロウラシルが 76 施設 (95%)、ペバシズマブが 67 施設 (84.8%)、ニボルマブが 51 施設 (64.5%) であった。品目としては、汎用性が高いフルオロウラシルが複数回使用を実施している施設のほとんどで該当していた。

5) 内規の有無

分割 (複数回) 使用の際に内規による溶解方法の統一を行っている施設は 61 施設 (76%) であり、初回針刺し時点からの使用期限を設定している施設は、52 施設 (65%) であった。バイアル初回使用后、再度使用するまでの期限は、6 時間以内が 13 施設で最も多く、次いで 8 時間以内が 11 施設、24 時間以内が 9 施設の順に多かった。バイアルへの針刺し回数制限ありの施設は、9 施設 (11.2%) と低かった。分割 (複数回) 使用における抗がん剤の保管方法の取り決めは 32 施設 (40%) で行っているとの回答であった。

6) 分割(複数回)使用時の注射薬取り換え及び採取量間違えのリスクについて

分割(複数回)使用時は、注射薬取り換えリスクが非常に高くなると回答した施設は、56件(19.2%)、高くなるが160件(55.0%)であり、約75%の施設が複数回使用を行うと、注射薬取り換えリスクが高まると考えていることが判明した。また、採取量間違えについては、非常に高くなるが18件(6.2%)、高くなるが100件(34.4%)であり40%の施設がリスク上昇を懸念していることが判明した。

7) 分割(複数回)使用によるメリット(複数回答可)

分割(複数回)使用によるメリットは、医療費抑制につながるとの回答が234施設(80.4%)、患者の費用負担軽減との回答が117施設(40.2%)、院内の在庫削減が102施設(35.1%)であった。

8) 分割(複数回)使用によるデメリット(複数回答可)

分割(複数回)使用によるデメリットは、調製ミスが生じやすくなるとの回答が262施設(90.0%)、調製にかかる時間が延長するとの回答が53施設(18.2%)、調製にかかるマンパワーが不足するとの回答が28施設(9.6%)であり、回答頂いた291施設中、90%以上の施設が調製ミスの増加を懸念していた。

9) 検証実験を行う場合に協力が可能か?

協力可能と回答した施設は、113施設あった。

2. 複数回使用を想定した無菌調製業務負担の検証実験

(1) 検証実験対象施設の選定

前述したアンケート集計結果において、協力可能と回答した113施設から、当院を含め計10施設を選定した。選定にあたり、地域、施設規模及び種別、アンケート回答の早さ等を勘案し、決定した。検証実験協力施設は、以下の10施設であった。

< 国立がん研究センター >

- ・ 国立がん研究センター東病院(関東)
- ・ 国立がん研究センター中央病院(関東)

< 都道府県がん診療連携拠点病院 >

- ・ 宮城県立がんセンター(東北)
- ・ 京都大学医学部附属病院(近畿)
- ・ 九州大学病院(九州)

< 地域がん診療連携拠点病院 >

- ・ 大垣市民病院(中部)
- ・ 市立函館病院(北海道)
- ・ 徳島赤十字病院(四国)

< 地域がん診療病院 >

- ・ 国際医療福祉大学熱海病院(東海)
- ・ 小山記念病院(関東)

(2) 測定時間の比較

各施設で検討された調製方法A及びBの測定時間(秒)を集計した。

調製方法Aに要した時間の中央値(範囲)は、340.5(256 - 557)秒であった。調製方法Bに要した時間の中央値(範囲)は、396(276 - 721)秒であった。調製方法Aに対する調製方法Bに要した時間は、約16%増加した。調製方法AとBにおける測定時間には、Wilcoxon符号付順位和検定を行った結果、統計学的な有意差が確認された($p < 0.001$)。

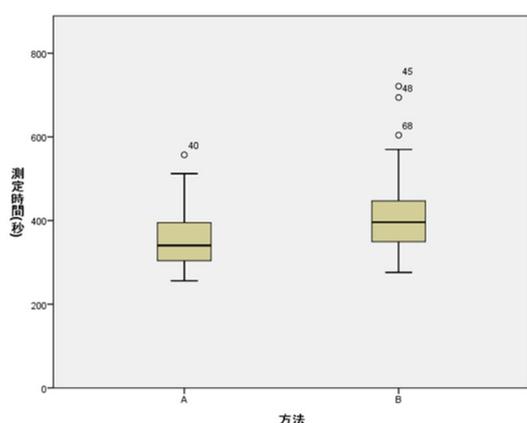


図1 調製方法A及びBの測定時間(秒)の比較

(3) 手順違反の観察結果

1) 調製方法 A において観察された手順違反は 1 被験者に認められ、以下の内容であった。

- ・二回目の調製時、調製後のバイアルを破棄してしまった。

2) 調製方法 B において観察された手順違反は 9 被験者に認められ、以下の内容であった。

- ・複数回使用バイアルから先に使用しなかった。
- ・コンシール貼付を忘れ、シリンジを破棄
- ・シリンジ目盛りの記入忘れ
- ・採取量の液量記載ミス
- ・複数回使用するバイアルを入れる袋に廃棄バイアルを混入させた
- ・複数回使用するバイアルを廃棄用袋に混入させた
- ・複数回使用する袋と廃棄用袋が逆転していた
- ・シリンジ目盛りの記入忘れ
- ・初回調製時に調剤印の押印を忘れた。

3) 手順違反の頻度の検定

調製方法 A 及び B における手順違反の発生頻度について Fisher ' s exact test より、調製方法 B (複数回使用の方法) が有意 ($p = 0.0084$) に高いことが確認された。

D. 考察

1. 抗がん剤の複数回使用における取り違え等のリスク評価に対する意識調査

本アンケート結果の回収率は、7 割近いものであり、かつ回答施設の病床数のばらつきから、幅広い施設の意見が集約されたと考える。がん診療連携拠点病院等の施設において、オープンルーム内に安全キャビネットを設置し利用している施設が、回答の約半数を占めており、複数回使用バイアルの保管場所を検討するための参考になり得る情報が得られた。追加解析により、オープンルーム内に設置している安全キャビネットを使用している施設及びクリーンルーム内に設置している施設において、分割(複数回)使用を実施している施設は、41 及び 37 施設と、ほぼ差異が無かった。

分割(複数回)使用を実施している 80 施設において、例示した 11 抗がん剤のうち、30 施設以上が使用している抗がん剤は 10 剤にも達し、対象となる抗がん剤が特定のものに偏らず幅広く使用されていることが確認された。最も汎用されていたフルオロウラシルは、76 施設において分割(複数回)使用されていたことから、汎用性が高い抗がん剤において、複数回使用の要望が高いことが確認された。

初回針刺し時からの使用期限の設定については、6 時間以内又は 8 時間以内との回答が 13 施設又は 11 施設と多かったことが

ら、無菌調製を実施した同日内を使用期限と設定していたことが伺え、調製翌日までの持ち越しには抵抗があることが推察された。また、初回針刺し時からの使用期限の設定を行うためには、初回使用時刻の管理が必要であることが確認された。

バイアルを分割(複数回)使用した際の抗がん剤の取り違いリスクの増加への懸念は、75%以上の施設が感じているところであり、日本病院薬剤師会の懸念の通りであることが確認された。複数種類のバイアルを雑然と安全キャビネット内に管理した場合には、より一層取り違いリスクが高まることが予想され、さらに CSTD を装着した場合には、バイアル本体の視認性の低下(図 2)から、より一層、リスクが増大する懸念がある。



図 2 CSTD 装着によるバイアル本体の視認性低下の例示

一方、バイアルを分割(複数回)使用した際の抗がん剤採取量間違いリスクが高くなると回答した施設が 40%に留まったことについて、無菌調製における監査手順の違いが推察される。採取量監査の方法として、使用済みバイアルと採取量記録から監査する方法を用いている施設以外に、シリンジで採取した際に、その採取量を監査者が直

接、目視により監査している施設がある。また重量監査システム導入施設においては、シリンジ採取量を客観的に確認出来るため、採取量間違いのリスクは増加しないと回答していることが推察できる。しかし、回答施設の 40%は、採取量間違いリスクの懸念を有していることから、当該リスクに対する安全確保策を適切に講じる必要があると考える。

2.複数回使用を想定した無菌調製業務負担の検証実験

バイアルの複数回使用にあたり、抗がん剤の取り違いと個別調剤が崩れることによる採取量の過誤の発生を防ぐために作成した作業手順書に従い、全国 10 施設において、無菌調製を実施した結果、通常は無菌調製と比較し複数回使用を用いた無菌調製を実施した場合、調製に要した時間が、約 16% 増加した。薬剤師の業務量の代替指標として設定しており、約 16%の業務量の負荷がかかることを意味する。

また、複数回使用に伴う調製手順違反が大幅に増えていることから、作業工程増加に伴う調製過誤のリスクも増加することが示された結果であった。本調査結果においては、バイアル複数回使用に伴い必要と考えられる安全確保策を実施した上で、無菌調製を実施することを推奨する。しかし、無菌調製に伴う作業工程数が増加することより、その選択は慎重に行うべきであり、各施設の状況にあわせ、必要な抗がん剤への適用を検討するべきと考える。

E. 結論

以上のことから、バイアル複数回使用を

実施することにより、以下の懸念に対して従来実施している無菌調製手順に追加し、さらなる安全確保策を講じる必要がある。

・患者毎の調剤・監査の手順が崩れ、従来の調製手順では発生し得なかった医薬品の取り違い事故、調製用量の過誤等の重大な医療過誤が増加する懸念

・複数回使用を予定しているバイアルを安全キャビネット内に雑然と配置させておくことによる取り違いの懸念

・CSTD を利用している場合には、バイアルの視認性低下が生じ、取り違い増加への懸念

・採取量の過誤による過量投与への懸念

・複数回使用として設定した使用期限を超過した使用に対する懸念

また、薬剤師による無菌調製の手技に対する記録保全を図ることが、当該手技を検証する必要が生じた場合に重要と考えており、無菌調製過程を後追いで示すことが可能となる紙媒体による調製記録又は注射剤重量監査システムによる電磁的記録の保全が必要と考える。

参考として、本分担研究班が想定したバイアル複数回使用の際の問題発生要因と対策案を別添 4、作業手順書案を別添 5 として示す。

F. 参考文献

1) 宇佐見英績ら, 分子標的治療薬調製時の薬剤廃棄による経済的損失と経費削減に向けたシミュレーション, 癌と化学療法, 2016, 43 (6) , 743-747.

2) 山村翔ら, 注射用抗がん剤の残液廃棄に関する調査と小容量規格製品の追加による

薬剤費削減効果の検討, 日本病院薬剤師会雑誌, 2017, 53 (10) , 1240-1246.

3) 厚生労働省保険局医療課, 疑義解釈資料の送付について (その 13) , 事務連絡, 2017.7.28.

4) 日本病院薬剤師会, 医薬品安全管理者へのお願い, 日病薬発第 29-153 号 2017.9.20.

5) 赤瀬朋秀ら, 医療事故に伴う病院の経済的損失に関する調査研究, 月刊保険診療, 2005, 60 (6) , 81-85.

G. 研究発表

無し

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許情報

無し

2. 実用新案登録

無し

3. その他

無し