

医療現場における凍結乾燥注射剤の取り扱いの現状と課題

花輪剛久*†¹, 花輪和己†¹, 浅川二三†¹, 寺松 剛†¹,
手塚春樹†¹, 荒井千春†¹, 鈴木正彦†¹, 中島新一郎†²山梨大学医学部附属病院薬剤部†¹医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構†²The Status Quo and Substance of the Management of the Injections Prepared
Using the Freeze-Drying Technique in On-the-Medical-SpotTakehisa Hanawa*†¹, Kazumi Hanawa†¹, Fumi Asakawa†¹, Tsuyoshi Teramatsu†¹,
Haruki Teduka†¹, Chiharu Arai†¹, Masahiko Suzuki†¹ and Shin'ichiro Nakajima†²Department of Pharmacy, University Hospital, Faculty of Medicine, University of Yamanashi†¹
Clinical Trial Guidance Department, The Organization for Pharmaceutical Safety and Research†²〔 Received June, 24, 2002
Accepted December 11, 2002 〕

The present situation of using injections prepared using the freeze-drying technique (FDI) was investigated by a questionnaire to nurses and pharmacists. From the results of the questionnaire, it appeared that their favorite formulas were FDIs prepared in glass vials because they are easy to handle and dissolve easily. The attached solvents to dissolve the FDIs were utilized by approximately 21% of the nurses. Adequate information about the solvents should be displayed on the body of the FDI's vials and their attached documents. The intervals between the dissolution of FDIs and the administration to the patients ranged from 30-60 min (36.7%). On the other hand, the attached documents recommended that they be "administered immediately following dissolution". This suggested that the significance decreased on the attached document did not reflect their use in practice. Though "the method of dissolving", "the stability of medicine after dissolving", "the cure after dissolving" and "the stability of the FDIs themselves" were cited as being frequent questions by the nurses, the descriptions about these items on the attached document were insufficient. The queries concerning FDIs to the pharmaceutical companies were mainly about the container and/or the FDIs, the changes in property of the FDIs, the admixture of foreign matter into the FDIs or the method of dissolution. The origin of the queries were due to both the accidents during the manufacturing process and the misuse of the FDIs by nurses. In order to improve the rational use of injectable drugs, improved information provided by the attached document for FDIs is recommended.

Keywords — injectable drugs, freeze-drying, attached documents, interview form, rational use

緒 言

凍結乾燥とは水溶液を凍結させ、冷凍室を備えた真空装置で凍結状態のまま水分を直接昇華させて乾燥させる

方法であり、冷凍乾燥とも呼ばれている¹⁾。

医療分野においては①薬液を容器へ充填する前にろ過するために、無菌性、無塵性を確保できる。②液濃度を調節することで医薬品の微量製剤化が可能である。ま

†¹ 山梨県中巨摩郡玉穂町下河東1110; 1110, Shimokato, Tamaho-cho, Nakakoma-gun, Yamanashi, 409-3898 Japan

†² 千代田区霞が関3-3-2新霞が関ビル; Shinkasumigaseki-build., 3-3-2, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo, 100-0013 Japan

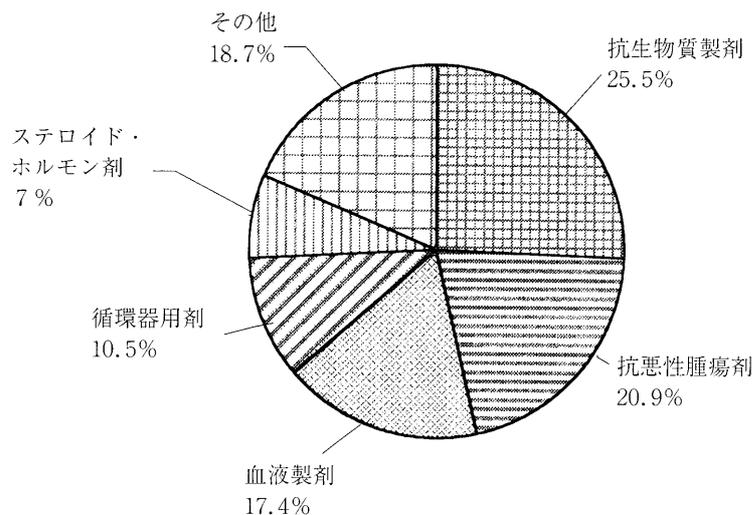


Fig. 1. 凍結乾燥製剤の薬効別分類

た、③凍結乾燥庫内で容器内部の不活性ガス置換が容易に行えるため、化学的品質が確保できる。さらに、④凍結乾燥を行うと薬物は多孔性となり、注射液の調製時に迅速な溶解が可能になるなど、さまざまな利点を有する。そのため、凍結乾燥技術はペニシリンを始めとする各種抗生物質、BCG ワクチン、酵素、ホルモンなど、注射剤に広く応用されている^{2,3)}。

近年、凍結乾燥技術をもとに開発された注射剤は増加の一途をたどっており、薬剤師による適正使用の推進が一層強く求められている。しかし、注射薬処方せん監査に基づいたセイフティマネジメントに対する取り組みは多数報告されているが⁴⁾、調剤した注射薬の医療現場における取り扱い状況を把握した事例は少ない。

そこで本研究では「医療現場における凍結乾燥製剤の取り扱い状況」を①山梨大学医学部附属病院（以下、当院と略す）をはじめとする全国国立大学病院の薬剤部、看護部における凍結乾燥製剤の取り扱い方の現状を調査し、②凍結乾燥製剤の添付文書ならびにインタビューフォーム(IF)から得られる情報の充足度、さらに③製薬企業に寄せられる問題点とその対応等を調査し、今後の検討課題をクローズアップした。

方 法

1. 薬剤師、看護師に対するアンケート調査

全国国立大学附属病院(42施設)の薬剤部および看護部を対象とし、薬剤部に対しては凍結乾燥製剤の取り扱い状況について①各施設で取り扱っている凍結乾燥製剤の種類・品目およびその薬効別分類、②コメディカルスタッフからの問い合わせ状況をアンケート調査した。また、看護部に対しては凍結乾燥製剤の定義と実例を示し

た後、凍結乾燥製剤の使用経験の有無と使用状況についてアンケート調査を実施した。回答が寄せられた21施設(薬剤師20名、看護師40名)について集計した。

2. 凍結乾燥製剤の添付文書・IF に対する記載状況の調査

当院採用薬品について、製剤の性状、溶解方法の記載の有無などの添付文書、IF への記載状況について調査し、検証した。

3. 製薬企業に対する疑義照会状況の調査

凍結乾燥製剤に関し、製薬企業に寄せられる問題点とその対応を製薬企業(5社)に対し、電話による聞き取り調査を実施した。

結 果

1. 採用品目と薬効分類内訳

調査回答施設における凍結乾燥製剤の採用品目数は平均130品目、165種であり、輸液も含めた全注射剤の平均品目数(663品目)の約20%を占めた。凍結乾燥製剤の薬効別分類としての内訳は、抗生物質製剤が25.5%、抗悪性腫瘍剤が20.9%、血液製剤が17.4%であり、この3製剤で全体の約64%を占めた(Fig. 1)。

一方、図には示さないが当院における凍結乾燥製剤の採用品目数は114品目、164種であり、その内訳は抗生物質製剤が25.6%、抗悪性腫瘍剤が20.6%、血液製剤が17.2%と全国平均とほぼ同様の内訳を示したことから、当院採用薬品の添付文書、IF を基にした記載状況調査が可能であると判断した。

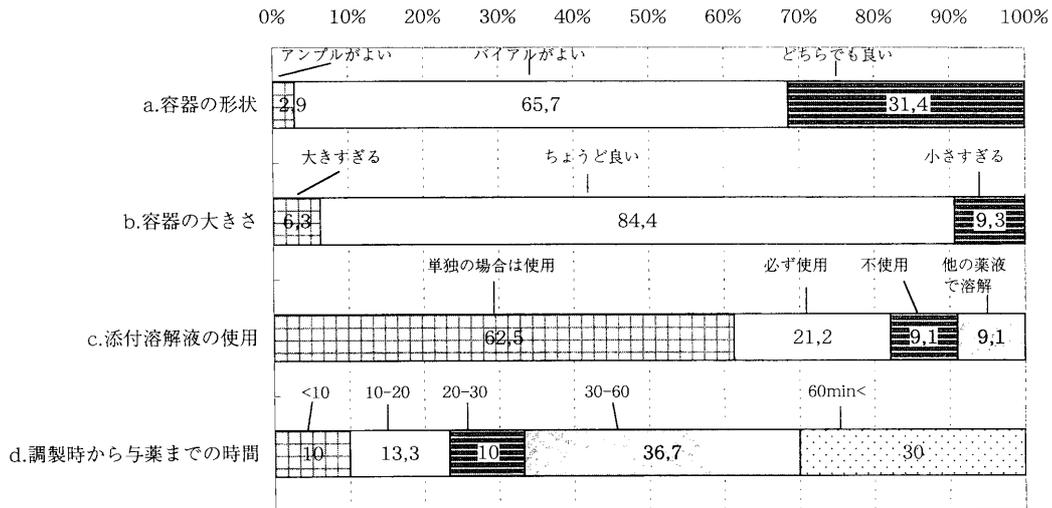


Fig. 2. 凍結乾燥製剤の使用性および使用状況

2. 凍結乾燥製剤の形態等について

看護師に対し凍結乾燥製剤の形態について調査を行った。その結果、「容器の形状」については「バイアルが良い(65.7%)」>「どちらでも良い(31.4%)」>「アンプルが良い(2.9%)」という結果となった(Fig. 2 a)。

「容器の大きさ」については、回答者の84.4%が「ちょうどよい」と回答した(Fig. 2 b)。

また、「添付溶解液」の使用について調査したところ、「単独の場合には使用(62.5%)」>「必ず使用する(21.2%)」>「他の薬液で溶解(9.1%)」=「不使用(9.1%)」となった(Fig. 2 c)。

3. 溶解後の使用状況

看護師に対して凍結乾燥製剤を溶解してから患者に投与するまでの時間および溶解方法について調査した。その結果、「30~60minで使用(36.7%)」>「60min以降に使用(30%)」>「10~20minで使用(13.3%)」>「20~30minで使用」=「10min以内に使用(10%)」という結果であり、添付文書において「直ちに使用すること」とは、具体的な時間的範囲を明言していないために、臨床の現場にその意図が反映されていない結果となった(Fig. 2 d)。

溶解方法については約19%が「凍結乾燥製剤を溶解し、そのまま他の凍結乾燥製剤も溶解したことがある」と回答し、約53%が「凍結乾燥製剤を溶解し、吸引したシリンジに他の薬液をさらに吸引したことがある」と回答した。さらに7.5%の回答者に「凍結乾燥製剤の他の患者への分割使用」の経験があるとの回答を得た(Table 1)。

Table 1. 凍結乾燥製剤の溶解法と分割使用について

a.凍結乾燥製剤を溶解し、その溶液を溶媒として他の凍結乾燥製剤を溶解したことがありますか	ある 18.8%
	ない 81.2%
b.凍結乾燥製剤を溶解してシリンジ内に吸引した後、さらに他の薬液を吸引したことがありますか	ある 53.1%
	ない 46.9%
c.凍結乾燥製剤を他の患者に分割使用をしたことがありますか	ある 7.5%
	ない 92.5%

4. 凍結乾燥製剤に関する疑義照会について

今回の調査では全施設の82%が凍結乾燥製剤に関し、何らかの疑義照会を受けたことがあると回答した。また、照会の発信源は「看護師(47.5%)」>「医師(40.0%)」>「薬剤師(10.0%)」であり、患者自身から照会を受けた事例もあった(Fig. 3 a)。

照会先としては「薬品情報室(40.9%)」=「注射調剤室(40.9%)」であった(Fig. 3 b)。

照会内容としては、凍結乾燥製剤の「溶解後の安定性(25.0%)」>「溶解方法(17.2%)」=「溶解後の保存方法(17.2%)」>「製剤の安定性(15.6%)」=「配合変化(15.6%)」など、溶解後の安定性や溶解手技に関する事項など、多岐にわたった(Fig. 3c)。

5. 当院採用薬品の添付文書記載内容について

当院採用の凍結乾燥製剤114品目中、添付文書に「凍結乾燥製剤」と明記されている品目は58品目(50.9%)であり、IF中の「製剤に関する項目」に記載されていた品

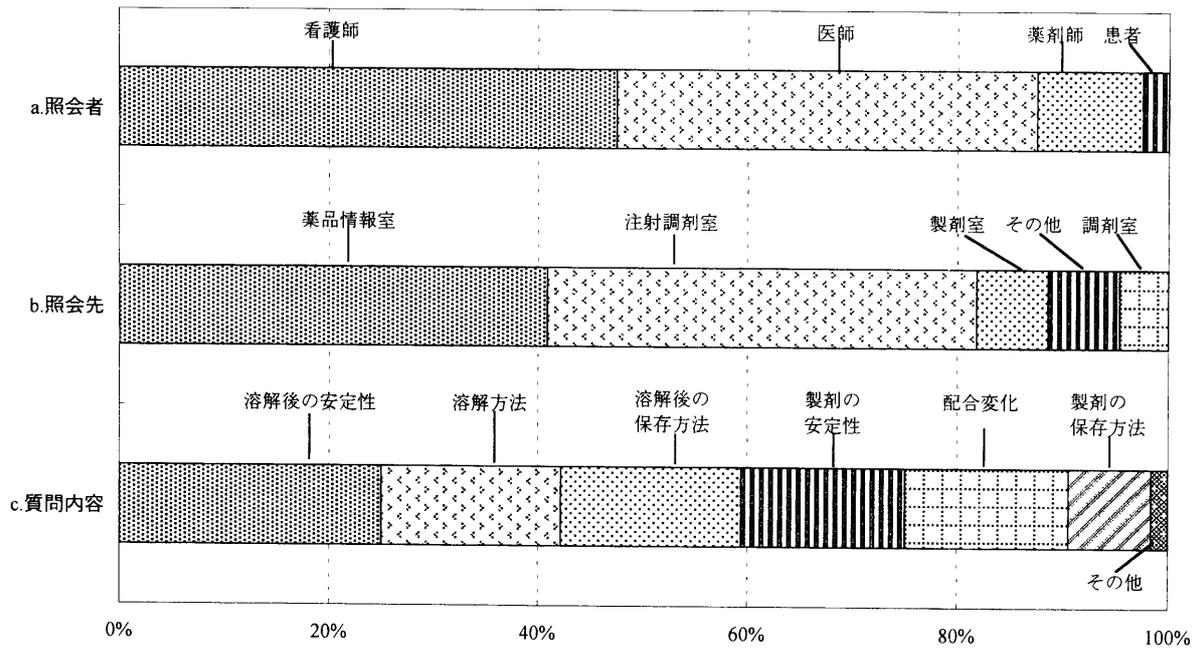


Fig. 3. 凍結乾燥製剤に関する疑義照会

目数は108品目(94.7%),どこにも記載はなく,電話などで確認を得た品目は6品目(5.3%)であった.また,Table 2に「薬剤部への照会内容に関連した事項」の添付文書への記載状況を示す.

溶解手技・方法のうち「溶解方法」に関してはすべての品目について記載されていた.また,溶解方法が複雑な製剤に関しては図を用いて具体的に解説している添付文書も散見された.用いる溶解液はあらかじめ添付されている製剤が11%,溶解物質が体液と等張化できないことから注射用水による溶解を禁じている製剤が17%,生理食塩液による溶解を禁じている製剤が11%,さらに,注射用水に溶解後,生理食塩液またはブドウ糖液で希釈

する製剤は8%であり,主薬の物性により使用する溶解液は多岐にわたっていた.

「溶解後の安定性(配合変化に関する記述も含む)」に関する事項が添付文書中に記載されている製剤の割合は42%であった.

「溶解後の使用時間」は66%が「直ちに使用すること」と記載しており,さらに,28%の製剤が付記として一定条件下の保存により使用時間に幅をもたせていた.

6. 凍結乾燥製剤に関する製薬会社への問い合わせ内容

薬剤部から各製薬会社に寄せられた凍結乾燥製剤に関する問題点とその対策をTable 3に示した.製薬会社に寄せられる問題点としてはバイアル,添付溶解液の破損など,容器,包装関連の事項,また,ケーキ崩れ,バイアル内の液はね,変色など,封入凍結乾燥物の性状変化に関する事項,異物混入関連事項,溶解方法関連事項などに大別できた.

考 察

1. 凍結乾燥製剤の利便性について

「凍結乾燥製剤の利便性」については回答者の63%が「不便を感じたことがない」と回答しており,凍結乾燥製剤の使用が医療現場で日常的に行われ,凍結乾燥製剤の取り扱いが業務の一部として浸透していると考えられた.

看護部において好まれる凍結乾燥製剤の形態について

Table 2. 添付文書への記載事項

a. 溶解法について		
溶解方法に関する記載	ある	100%
	ない	0%
溶解液が添付されている製剤		11%
注射用水による溶解を禁じている製剤		17%
生理食塩液による溶解を禁じている製剤		11%
注射用水で溶解後,他の溶媒で希釈する製剤		8%
b. 溶解後の安定性について		
溶解後の安定性が添付文書に記述されている製剤		42%
c. 溶解後の使用時間について		
調製直後に使用		66%
室温で3時間以内に使用		1%
室温で4-12時間以内に使用		8%
室温で24時間以内に使用		8%
5-10℃で24時間以内に使用		7%
その他の保存方法に基づき保存後使用可		4%

Table 3. 製薬会社に寄せられた凍結乾燥製剤に関する問題点と対策

	原因	対策
a. 容器, 包装関連		
バイアル (低部, カット部) の破損	流通過程における衝撃	包装形態の見直し推進
添付溶解液の破損	流通過程における衝撃	包装形態の見直し推進
バイアル開封時にゴム栓に亀裂を発見	ユーザーサイドの使用上の問題と推察される	ゴム栓の入荷時の検査などを徹底
b. 凍結乾燥物関連		
ケーキ崩れ	輸送中の衝撃	品質に問題なしと回答
バイアル内の液はね	充填後, 凍結工程へ搬送中に液はねと推察	目視の徹底
凍結乾燥が不十分で湿っている	液はねによる薬液のバイアル内壁への付着と推察	品質に問題なしと回答
製剤が黄色に変色	レーベルに光に暴露された形跡あり, 製品開封後の保管取り扱い上の問題と推察	規格範囲内のもは使用上問題ないが, 変色著しいものは使用を避けるよう回答
バイアル底部の一部に変色	色調異常製品規格に適合しており, 品質異常なしのため, 凍結乾燥状態の微妙な違いにより色むらが発生したものと推察	選別の強化, 除去を徹底
内容物の吸湿	アンプルにクラックを発見	回収交換
c. 異物混入関連		
血液製剤中に人毛が混入		血液製剤への異物混入当該ロットの回収, 必要に応じた検査の推奨
ゴム栓の混入		凍結乾燥製剤は目視による検査のため異物混入の可能性もある旨を回答
注射針をさした際, ゴム栓が落下	ユーザー側の溶解法の不徹底	針を刺す際の注意点を喚起した。
d. 溶解方法関連		
溶解後の配合変化に関するクレーム (溶解時沈殿)		配合の可否について回答
溶解時に内容物が漏出	溶解時の内圧の変化	溶解法を指示
溶解時の色調異常 (溶解時の色が濃い)	微妙な凍結乾燥条件に起因と推察	品質上問題ないが, 色調限度見本を添付し, 色調変化が認められるものは使用を避けるよう回答

は、「アンプルよりもバイアルが良い」という結果であった。その理由としてはバイアルの方が①「清潔確保が可能である」, ②「完全に溶解するまで振盪できる」, ③「破損しにくい」ことなどが挙げられた。一方, アンプルについては①「溶解時, 針を穿刺しにくい」, ②「溶解時に振盪しにくい」, ③「アンプルカット時に破片が内部に落下する」, ④「保管・搬送時に割れることがある」, ⑤「不潔になりやすい」など, 実際の使用において生じた事例が多数報告され, 用時溶解作業を必要とする薬剤や溶解度の低い製剤においてはアンプル製剤の是非を検討する必要があると考える。また, アンプルに関する上記③～⑤については凍結乾燥製剤を封入したアンプルだけではなく, 他のアンプル製剤についても考慮しなければならない課題であると考えられる。

以上の結果を併せ考えると, 凍結乾燥製剤に関しては, バイアルの方が薬剤の記載と規格が明確であり, 異物混入時の発見率も高いと考えられ, 凍結乾燥製剤はバイアル製剤が望ましいと考える。

2. 凍結乾燥製剤に関する情報の添付文書への記載について

IF中の「製剤に関する項目」にはほとんどの製品が「凍結乾燥製剤」である旨の記載をしていたが, 添付文書中にその旨を明記しているものは約半数にすぎない。

凍結乾燥製剤は粉末製剤や液状製剤と比較して製剤時に異物が混入しても外観上識別が困難であるため, 医療従事者に使用上の注意を喚起する意味で添付文書のみならず, 製剤本体へも「凍結乾燥製剤」である旨の記載が望ましいと考える。

「溶解方法」については主薬の物性により異なるのは当然のことと考えられるが, われわれ薬剤師には, あってはならないことと考える「凍結乾燥製剤を溶解し, その溶液で他の凍結乾燥製剤を溶解する」, 「凍結乾燥製剤を溶解し, 吸引したシリンジに他の薬液をさらに吸引する」等の行為が医療現場では頻繁に行われていることが看護部へのアンケート結果より明らかになった。しかし, ジノスタチン・スチマラマーのように, 専用の溶解液を使用する製剤も存在することや, 同一シリンジ内に

2種以上の医薬品を吸引することにより配合変化および含量低下が起こる可能性がある。薬剤師がいない場面での医薬品の適正使用を喚起するために、製剤と溶解液との関係が添付文書に明確に記載されるべきである。本来なら直接の容器またはラベルに明記されるのが最善であると考えられるが、現在流通している製剤のラベルへの表示は面積が狭く困難であると思われる。しかし、近年、破瓶防止包装を施した製剤も見受けられることから⁵⁾、これらの包装形態により生じる余剰なスペースを有効利用することで適正使用に必要な情報を表示できると考える。

「溶解後の安定性（配合変化に関する記述も含む）」に関する事項が添付文書中に記載されている製剤は42%にすぎなかった。経口製剤についてはIFや製薬企業のデータの収集により錠剤・カプセル剤粉砕に関する成書⁶⁾が出版されており、粉末製剤に関しては調査報告がなされている⁷⁾。注射剤においても、溶解後の安定性に関する出版物はあるが⁸⁾、近年次々に新薬が発売されていることから、最新の情報を得る必要がある。結果の項に示したように、薬剤師が問い合わせを受ける場所としてはDI室と注射剤調剤室がほぼ同率であったことから、薬剤師が医薬品に関する情報源として最初に手に取るのは添付文書であると考えられ、溶解後の安定性に関する事項も添付文書に記載すべきであると考えられる。

「溶解後の使用時間」は「直ちに使用すること」との記載が半数を超えたが、溶解後1時間以上かけて点滴する製剤も多数あることから、「直ちに使用すること」とする時間的な規定については根拠が明確でないと考える。結果の項に示したように実際の医療現場では溶解後から投与するまでの時間は30 min以降が65%以上を占めていた。アンケートに対し、決められた時間ではなく、業務の空き時間を利用して混注業務を行うことが多い旨のコメントも寄せられたことから看護師の勤務体制に依存する部分も多いと考えられる。これらの結果を踏まえ、過誤防止の点からも「直後」などのあいまいな表現ではなく、根拠や保存条件を付記した溶解後の安定性データの添付文書への記載が望まれる。

3. 凍結乾燥製剤に関する製薬会社への照会内容

薬剤部で回答できない事例については製造元あるいは販売元の製薬企業に対し疑義照会を行っている。医療現場において発生したトラブルなどに対する製薬企業からの回答例をTable 3に示したが、異物の混入に関しては、流過程や製造工程中の問題、最終検査の漏れなどの製薬企業側に問題があるとされるものがあつた一方で、保存状況、溶解方法の不徹底、溶解方法を遵守しなかったことによる配合変化の発生など、使用者側にも原

因があると推察されるトラブルも報告されている。

現状において凍結乾燥製剤が適正に使用されるためには、製剤のラベル、キャップなどに「溶解液の選択」、「溶解方法」などを表示するなど、実用面への工夫が必要であると考えられる。当院では、これらの問題点について、コメディカルに対し、個人注射薬指示せんに処方コメントとして滴加速度などの情報や、溶解操作として使用する溶解液、配合変化などに関する情報を記載し、適正使用を喚起している。

4. 今後の課題

近年、生物学的製剤・酵素製剤などの多くは溶液状態では安定性に欠けていることから、製造上無菌性が保たれ、安定で復元性・溶解性に優れている凍結乾燥製剤が増えている。しかし臨床現場において凍結乾燥製剤や特徴について使用者がどの程度理解し、また、使用上の疑問点などをどのような方法で解決しているのかは不明であった。今回実施したアンケート調査により医療現場における使用状況を明らかにすることができた。

薬剤師が「使用すべき溶解液、配合変化、安定性変化などに関する情報を的確かつ迅速に供給する」ことが重要であることは自明のことであるが、情報源となる添付文書情報の整備・統一化が今後の重要な課題であると考えられる。

謝辞 本調査に対し、ご協力いただきました全国国立大学医学部附属病院薬剤部、看護部諸氏に心より感謝いたします。

引用文献

- 1) “岩波 理化学事典 第4版”, 岩波書店, 東京, 1987, pp. 885-886.
- 2) 江川広明, 花輪剛久, 医薬品の凍結乾燥, 製剤と機械, **239**, 6-8 (1998).
- 3) 坂元照男, 稲津邦平, 凍結乾燥, “医薬品の開発 (第11巻)”, 廣川書店, 東京, 1989, pp. 383-396.
- 4) 河村俊一, 矢島茂, 長谷川満吉, 谷川原祐介, 注射薬処方せん鑑査によるリスク・マネジメント, 月刊薬事, **43**, 225-231 (2001).
- 5) 上能伊久雄, 医療従事者の作業効率と包装・表示, 月刊薬事, **40**, 2735-2740 (1998).
- 6) 島田慈彦監修, “第3版 錠剤・カプセル剤粉砕ハンドブック”, じほう, 東京, 2002, pp. 1-300.
- 7) 花輪剛久, 青木歩, 花輪和己, 手塚春樹, 荒井千春, 河田圭司, 鈴木正彦, 中島新一郎, 粉末製剤の開栓・開封後の保存時における安定性評価—インタビューフォームによる現状調査—, 医療薬学, **28**, 176-183 (2002).
- 8) 高度医薬情報研究会編, “常用注射薬 溶解後の安定性”, ライフメディコム, 愛知, 1998, pp. 1-186.