

平成26年度学術委員会学術第1小委員会報告 薬剤投与における薬剤・医療材料間の相互作用に関する 調査・研究 (最終報告)

委員長

国家公務員共済組合連合会東北公済病院薬剤科

中村 浩規 Hironori NAKAMURA

委員

弘前大学医学部附属病院薬剤部

社会福祉法人太陽会安房地域医療センター医療安全管理室

金澤佐知子 Sachiko KANAZAWA

古田 康之 Yasuyuki FURUTA

特別委員

北里大学病院医療安全管理室

医薬品医療機器総合機構医療機器審査第三部

名古屋大学大学院医学研究科医療行政学

荒井 有美 Yumi ARAI

石井 健介 Kensuke ISHII

杉浦 伸一 Shinichi SUGIURA

はじめに

医療が急速に進歩するなかで、多種多様な医療機器が開発、販売され、新しい治療方法や手技の増加に相まって操作も煩雑となっている。注射薬の調製や投与に使用する医療機器は薬物療法を実施するうえで不可欠であるが、薬剤と医療機器を併用することで、薬効成分と機器の材質との接触による物理化学的な変化より医療機器の劣化、破損¹⁾、閉塞²⁾、可塑剤溶出³⁾、薬剤の吸着^{4,5)}等が生じることが知られている。そのため薬剤および医療機器双方の添付文書の禁忌、使用上の注意等に記載され注意喚起がなされている。

一方、病院内のインシデントレポートでは、医薬品添付文書に指定されたフィルター等の未装着や不適切な装着以外にも薬剤との接触によるひび割れ(クラッキング)や破損等も報告されている。これらのレポートは報告者が薬剤の影響とは認識できずにチューブ・ドレイン関連のインシデントとして報告されることも少なくない。また、使用者自らが不適切使用と認識できない場合、直接、販売業者に対して不具合事例として問い合わせることも多々見受けられ、業者から要因解析の報告を受けて初めて認識する場合がたびたびある。すなわち、薬剤に含まれる薬効成分や添加剤等が機器の材質に影響を与える等の薬剤側の問題や医療機器の材質や構造上の問題だけでなく、使用者の理解不足や製造販売業者の周知不足等が大きな要因であると推察される。

このことは薬剤が医師の指示の下、適切に調剤や混合調製されても投与段階で医療機器の選択ミスや不適切な

使用により薬剤の適正使用が阻害され、重大な有害事象を招く可能性を示唆している。

また、昨今では冠動脈疾患に使用される新世代のステントは、血管の再閉塞予防のため薬剤溶出型や抗血小板剤併用必須のタイプがあり、薬剤師は、このようなステント内腔に塗布された薬剤と全身投与される薬剤との影響による副作用発生に注意し、患者へ抗血小板剤の服用の必要性を十分に説明しておく必要がある。一方、入院時では、患者の既往からステント留置の有無と種類を把握し、併用薬剤の継続指示には注意を払う必要がある。

これらの情報は医療機器の添付文書や取扱説明書に使用薬剤への注意事項や使用条件等が記載されているものもあり、その情報を使用者が事前に把握し、使用時のルール確立や製品自体の採用の見直しなどが行われていれば、患者への重大な影響を未然に回避できる可能性がある。

そこで、学術第1小委員会では、(1)薬剤と医療機器の併用により不具合や事故に至った事例を探索して要因を整理し、(2)使用者への情報発信状況について薬剤および医療機器双方の添付文書から調査した。これらの結果から薬剤と医療機器の相互作用の発生状況と情報共有方法の現状を知り、薬剤と医療機器の適正使用のための情報提供のあり方や患者への不利益な治療が実施されないための防止策を探った。

方法

医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)や日本医療機能評価機構の医療安全情報で薬剤と医療機器との相互

表1 薬剤と医療機器の化学的な相互作用の組み合わせと各添付文書における発生事象の記載状況

薬剤	医療機器（材質など）	発生事象	添付文書記載状況		引用文献
			医薬品	機器	
アルコール含有薬剤、脂肪乳剤、油性成分含有薬剤、界面活性剤含有薬剤	三方活栓、ルアーコネクタ等でPC、PMMA、ABS樹脂製等のプラスチック製品	脂肪乳剤、添加剤等による液漏れ、破損（クラック、レーシング）	○	○	7～9)
脂溶性の高い薬剤	PVC製輸液セット等	輸液セットからの可塑剤（DEHP）の溶出	○	○	
エトポシド注	ポリウレタン製カテーテル	添加剤による可塑剤溶出、亀裂	○	○	
オリーブ油、軟膏剤（ワセリン含有）	ラテックス製膀胱留置用バルーンカテーテル	ラテックス溶解によるバルーン破裂、内容液の漏出		○	
エタノール含有噴霧式表面麻酔剤	塩化ビニル製気管チューブ	エタノールによるピンホール発生	○	○	
ワセリン等油脂性軟膏	塩化ビニル製気管チューブ	可塑剤（DEHP）の溶出によるチューブの硬縮			6)
インスリン、G-CSF製剤、ドルミカム注、ニトログリセリン注等	PVC製輸液バッグ、点滴セット等	薬効成分のバッグなどへの吸着	○		
アルコール性消毒剤、高濃度酸素	電気メス	アルコール、酸素への引火		○	10, 11)
リファンピシン	コンタクトレンズ	涙液への薬剤分泌によるコンタクトレンズの着色	○		

PC：ポリカーボネート、PMMA：polymethyl methacrylate、ABS：acrylonitrile butadiene styrene、PVC：ポリ塩化ビニル、DEHP：diethylhexyl phthalate、G-CSF：granulocyte-colony stimulating factor

作用について注意喚起された事例やPMDA等に報告された事例を基に薬剤と医療機器添付文書における使用上の注意および取扱上の注意への記載状況を調査した。双方の記載状況は、それぞれのPMDA添付文書情報検索ホームページから調査した。

結果および考察

薬剤と医療機器間の相互作用について過去に厚生労働省（以下、厚労省）やPMDAに集積された事例とPMDAの添付文書検索ホームページから抽出した組み合わせを表1、2に示す。これらの相互作用を添加剤によるチューブの劣化等の化学的要因（表1）と薬剤の粘性や溶解性等によるチューブの破裂、閉塞や機器への薬剤吸着等の物理的要因（表2）に分類した。

これらの組み合わせから薬剤、医療機器双方の添付文書への記載状況について、医療機器の素材として汎用されているPC製機器を例に検討した。PCは、アルコール等の有機溶剤と持続的に接触すると劣化することが知られている。医薬品添付文書検索で“ポリカーボネート”をキーワードに検索したところ表3に示すように61製品が抽出され、そのすべてが「適用上の注意」に記載されていた。PC製医療機器に影響を与える因子として脂肪乳剤や溶解補助剤等が示されている。しかし、注射用イホスファミドについては機器素材に影響を及ぼすような添加剤を使用されていないことから、主薬の影響と推測されるが、インタビューフォームにも現象確認のみで化学的考察に関する記載はなかった。

一方、医療機器添付文書検索から“ポリカーボネート”

をキーワードとして全文検索すると1,105製品が抽出された。さらに、薬剤側に記載されている添加剤と掛け合わせて検索した結果を表4に示す。“脂肪乳剤”と掛け合わせた場合には453製品が抽出された。また、添付文書の記載箇所については、使用上の注意では警告から重要な基本的注意まで、取扱上の注意では相互作用から併用注意まで、と製品により記載箇所が異なっていることがわかった。このうち、警告欄に脂肪乳剤の使用に関する記載があるPCを使用している39製品について精査したところ、人工心肺装置や遠心ポンプ、それに接続する血液回路用チューブ接続用コネクタ等、生命維持に直結する医療機器が抽出された。これらの機器では血液の流路、すなわち薬剤が接触する箇所にPCが使用されている。また、一部の機器では、装置の構造部分だけでなく機器への接続用部品の三方活栓等にPCが使用されていた。

PC製品にひび割れ等を生じる添加剤に関しては、日本医療器材工業会（現日本医療機器テクノロジー協会）のワーキンググループがPC製三方活栓の接続部分に脂肪乳剤や溶解補助剤の希釈液数滴を繰り返し7日間曝露させた実験から要因を考察している^{8,9)}。その結果、ひび割れの助長要因としては、(1)薬剤の添加剤の種類、(2)使用時間、(3)締め付け回数、(4)締め付け強度が挙げられている。輸液ラインには多種多様なプラスチックが使われている。このことは、薬剤と接触する部分の材質を見極め、その化学的性質に関する情報収集の重要性とともに、締め付け回数、強度については人為的な要因も強いことを示唆している。実際、三方活栓とシリンジの接続や投

表2 薬剤と医療機器の物理的な相互作用の組み合わせと各添付文書における発生事象の記載状況

薬剤	医療機器（材質など）	発生事象	添付文書記載状況		引用文献
			医薬品	機器	
界面活性剤含有製剤（バクリタキセル、サンデミュン等油性成分含有製剤）等脂溶性の高い薬剤	滴下制御式輸液ポンプ	添加剤による薬液の表面張力低下による滴数変化に伴う流量誤差	○		
マルトース、ガラクトース、イコデキストリン含有製剤	血糖測定器（PQQを補酵素とするGDH法測定器）	血糖値の偽高値		○	12)
ガラス製プレフィルドシリンジ製剤	ニードルレスバルブ	シリンジ先端によるバルブ内管の破損			13)
錠剤粉砕物	経鼻胃管チューブ	閉塞、破裂			2)
抗不整脈薬（アミオダロン等）	植込み型除細動器	除細動不能	○	○	
吸入用溶解液（アレベール®等）	人工呼吸器回路（人工鼻、バクテリアフィルター）	結晶析出によるフィルターの目詰まり、閉塞	○		
バクリタキセル注	メンブランフィルター（>0.22μm以上）	物理的刺激による結晶析出による閉塞	○		
防腐剤含有点眼剤	コンタクトレンズ	防腐剤の吸着によるコンタクトレンズの変色、角膜への悪影響	○		
クロミプラミン	コンタクトレンズ	抗コリン作用による涙液減少に伴うコンタクトレンズによる角膜上皮障害	○		
経口避妊薬	コンタクトレンズ	角膜厚変化による視力・視野変化。使用不快感	○		
塩酸バンコマイシン	透析膜	血中濃度の変化	○		
グリチルリチン注射剤	注射筒	内壁に塗布されているシリコンの溶解による押子の可動悪化	○		
バクリタキセル、アバタセプト、ミリプラチン、グロブリン製剤、サンデミュン、テラルビシン®, ビノルビン®	注射筒	内筒のシリコン油溶出による不溶物の生成	○		
ヨード造影剤	点滴チューブ	造影剤の粘性によるチューブの破裂（耐圧チューブの使用）	○		
ニトロダーム®TTS®	MRI	高磁器によるアルミニウム支持体の発熱による火傷	○		
点滴静注薬	点滴ポンプ	点滴ポンプへの輸液セット装着方法による点滴速度の変化			14)

PQQ：pyrroloquinoline quinone, GDH：glucose dehydrogenase, MRI：magnetic resonance imaging

表3 医薬品添付文書中に“ポリカーボネート”に関する記載のある薬剤

薬剤	薬剤数	性状または添加剤
プロポフォール注射剤	8	脂肪乳剤
アミノフィリン製剤	14	エチレンジアミン
アルプロスタジル注射液	21	脂肪乳剤
静注用脂肪乳剤	2	脂肪乳剤
総合栄養剤	2	脂肪乳剤
エトボシド製剤	6	溶解補助剤（ポリソルベート80）
モノエタノールアミンオレイン酸塩注	1	ベンジルアルコール
シクリスポリン点滴静注用	1	溶解補助剤（ポリオキシエチレンヒマシ油）
ミコナゾール静注	1	溶解補助剤（ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60）
注射用ブスルファン	1	溶解補助剤（ポリエチレングリコール, DMA）
注射用ミリプラチン	2	ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル
フルルビプロフェンアキセチル注	1	脂肪乳剤
注射用イホスファミド	1	なし

DMA：dimethyl acetamide

表4 PC製品のうち、薬剤との相互作用のある製品数

“ポリカーボネート”&キワード	全文検索	使用上の注意	警告				重要な基本的注意	取扱上の注意	相互作用	併用禁忌	併用注意
			警告	禁忌・禁止	使用注意						
脂肪乳剤	453	310	39	119	8	281	0	45	15	30	
アルコール	628	573	129	144	32	331	1	46	14	32	
界面活性剤	319	310	10	9	3	269	0	30	0	30	
溶解補助剤	322	307	10	10	3	251	0	35	3	32	

薬操作では、液漏防止のために過度に締め付ける傾向にある。さらにニードルレスバルブとシリンジの接続操作では、汚染、感染防止のために頻回のアルコール消毒に曝される。すなわち、使用者への情報提供による注意喚起とベットサイドにおける確認が必要と考える。

これを受けて厚労省からPC製品に関して医薬品使用時における劣化の有無について自主点検が指示されている^{15,16)}。表4に示した記載は、その指示に基づいていると考えられるが、機器側の併用注意に記載された薬剤のうち、薬剤側の添付文書に記載のないものが散見された。ある輸液ポンプ用延長チューブの添付文書では相互作用の欄に記載された注意薬剤の内、パルミチン酸デキサメタゾン、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、シタラビンの各薬剤の添付文書には併用に適さない機器に関する注意喚起の記載がなかった¹⁷⁾。

このように医療機器の添付文書に記載された情報が、医薬品添付文書に反映されていない現状があることから、使用者が薬剤および医療機器双方の添付文書を確認する手間が生じるという問題点が明らかとなった。しかし、薬剤と機器の組み合わせは無限にあり、新薬、新製品の発売も日常茶飯事の現状では、一時的な調査ですべてを網羅することは不可能である。この問題点を克服するためには双方の製造者間で添付文書への記載に関する情報連携が必要である。

さらに表1に示した油脂性軟膏による塩化ビニル製気管チューブの硬縮のように添付文書情報に掲載されていない相互作用が、日常業務中に発見されている⁶⁾。医療機関からの事象発生の第一報は病棟から直接、地元の販売業者にもたらされることが多く、使用者と販売業者双方に相互作用との認識がなければ、要因の解明までに至らない。また、例え、製造業者に伝達されても医療機器の使用状況を理解していない部署からの現品返却や医療機器の破損状況のみで薬剤の情報がないこともある。すなわち、製造業者にとっては情報提供が迅速かつ正確に進まないことにより、結果として真因究明が遅れている現状があり、医療現場から迅速かつ正確な情報収集体制の確立も課題となっている。

折しも平成26年に薬事法が改正され「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」（以下、医薬品医療機器法）として平成26年11月25日付で施行された。今回の改正は医薬品・医療機器の安全対策に重点が置かれた内容となっており、これに伴い医療機器については同日付で添付文書記載要領も改訂された。この記載要領では医療機器の添付文書に医薬品等との併用により発生する事象を「相互作用」と位置付けて

注意が必要な場合には記載することが示されている。また、医療機器にも不具合報告制度があり、因果関係が不明であっても使用者の立場として積極的な報告が求められている。

アメリカではすでに米国食品医薬品局（FDA）により医療機器に係る事故のデータベース（manufacturer and user facility device experience）が構築され、一度発生した事故を共有するシステムが稼働している¹⁸⁾。このシステムでは製品の不具合状況、製品の 카테고리、商品名、製造業者、発生事例の状況および報告日付から過去の事例が検索できる。このようなデータベースは、医療者間や業者間の情報共有のみならず、新製品の承認申請や添付文書改訂時の基礎データとして活用されることが期待される。我が国においても、発生時に使用者自らが報告、登録可能なデータベースの創設が必要と思われる。

一方、病院内の情報管理に目を向けると医薬品医療機器等法で規定されながら薬剤、医療機器双方の適正使用情報の管理、周知体制には大きな違いがある。薬剤の適正使用情報は医薬品安全管理責任者の下で医薬品情報担当薬剤師により整理され、診療科や病棟等に広く周知される。これに対して、廣瀬らの調査¹⁹⁾によると医療機器安全管理責任者の下で添付文書を一元管理している施設は約40%だが、全文閲覧のみで情報の整理はされていない。また、不具合情報やインシデントレポートの収集、安全性情報の収集の実施率はそれぞれ20%台である。すなわち、多種多様で専門性も高い医療機器は物品として扱われており、医薬品に比べて開発や承認が速いにもかかわらず適正使用情報や病院内外における不具合情報の収集や院内周知に関する体制が成熟していないことが最大の要因と考えられる。特に近年、輸液セット等の医療機器はsupply processing distribution（SPD）委託業者の管理下におかれ、一次包装を開封して必要数量だけ請求部署に供給されるために包装内の添付文書が使用者の目に触れる機会が少なくなっている。さらに、医薬品医療機器等法では施設の承諾があれば添付文書の添付を免除される。施設の管理次第では医療スタッフが添付文書を目にする機会がさらに減ることが予想され、このような事例が増加することも考えられる。

以上のことから医療機器と薬剤のリスク回避に向けては次のことが考えられた。

- ・医療機器の材質や医薬品に含まれる添加剤などの情報管理
- ・医療機器に専門的知識を有する職種の育成
- ・医療機器安全管理責任者と医薬品安全管理責任者の情報連携

- ・薬剤と医療機器の相互作用に特化した研修
- ・薬剤と医療機器の相互作用に関する事例データベースの整備

まとめ

これまで我々、薬剤師は薬剤と医療機器間の相互作用のなかで、主に注意すべき薬剤と適切な点滴ラインやフィルター等に関して院内に対して情報提供と注意喚起を行ってきた。本研究により点滴ラインだけでなく医療機器全般と薬剤が相互に影響を及ぼす組み合わせが多数あることが明らかになった。これらの事例を防止するためには、施設内でも医療機器の不具合情報を含む情報全般を一括管理し、情報発信する組織が不可欠である。その点、薬剤師は薬剤の特徴と材質の化学的知識を併せもち、情報管理の実績も十分であることから院内では最も相応しい職種と思われる。

一方で、現在は薬剤師が病棟に常駐し、服薬指導でベットサイドに赴くことが当然の業務となっている。ベットサイドで発生するインシデントは医療機器からの薬液漏出だけでなく輸液・シリンジポンプの設定ミス等の発生は日常茶飯事である。

今回の調査を通して、使用される医療機器の不具合やスタッフによる不適切使用が薬剤の適正使用を阻害する可能性があることを考えれば、薬剤と医療機器の相互作用を防止するためには、薬剤師が薬剤側だけでなく医療機器の材質や薬剤との接触部位に注意し、添付文書の相互作用情報を積極的に収集、整理する等の情報管理やスタッフに対する継続的な情報提供、研修に関して中心的な役割を務める必要があるとともに病棟等では自らが使用状況を絶えず注視すべきであると強く思われた。

引用文献

- 1) 横山晴子, 青山隆夫ほか: エトポシド (VP-16) 注射液の持続注入時に発生したポリウレタン製カテーテル亀裂の要因に関する検討, 薬学雑誌, **118**, 581-588 (1998).
- 2) 医薬品医療機器総合機構: 医療安全情報: 栄養チューブ閉塞時の注意点について, No. 1 (2007年).
- 3) 矢野良一, 中村敏明ほか: ポリ塩化ビニル製輸液セットからのDi (2-ethylhexyl) Phthalate溶出量とCyclosporine Aの損失量の関係, 薬学雑誌, **121**, 139-144 (2001).
- 4) 倉本加代, 青山隆夫ほか: G-CSF製剤 (ナルトグラスチム) の持続注入時におけるシリンジへの吸着とその対策, 医療薬学, **29**, 691-697 (2003).
- 5) 服部 聡, 赤木祐貴ほか: 新生児グルコース・インスリン (GI) 療法における投与セットへのインスリン吸着の検討, 医療薬学, **35**, 839-845 (2009).
- 6) 中井 啓, 松浦 周: 医療の質安全学会誌, **9**, Supplement, 277 (2014).
- 7) 医療機能評価機構: 医療事故情報収集等事業第40回報告書, pp. 197-204 (2015年).
- 8) 日本医療器材工業会PC対応ワーキンググループ: ポリカーボネート製三方活栓のクラックに関する試験報告書1 (脂肪乳剤での試験結果) (2003年).
- 9) 日本医療器材工業会PC対応ワーキンググループ: ポリカーボネート製三方活栓のクラックに関する試験報告書2 (脂肪乳剤を除く油性成分, 溶解補助剤) (2003年).
- 10) 日本医療機能評価機構: 医療安全情報-電気メスによる薬剤の引火-, No. 34 (2009年).
- 11) 医薬品医療機器総合機構: 医療安全情報: 電気メスの取扱い時の注意について, No. 14 (2015年).
- 12) 医薬品医療機器総合機構: 医療安全情報: 血糖測定器の取扱い上の注意について, No. 28 (2011年).
- 13) 医薬品医療機器総合機構: PMDA医療安全情報: ニードルレスバルブ使用時の注意について, No.24 (2011年).
- 14) 梅村雅之, 大野裕之ほか: 輸液セットの装着手技が流量制御式輸液ポンプの投与速度の精度に及ぼす影響, 医療薬学, **39**, 459-464 (2013).
- 15) 厚生労働省: 三方活栓等に関する自主点検について, 医薬安発第1101002号, 2002年11月1日.
- 16) 厚生労働省: 医薬品とポリカーボネート製の医療用具の自主点検について, 医薬安発第0526001号, 2003年5月26日.
- 17) 株式会社トップ: セフィオフローエクステンションチューブ (JMDN12170052) 添付文書.
- 18) Food and Drug Administration: MAUDE - Manufacturer and User Facility Device Experience. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cf-maude/search.cfm>, 2014年11月20日アクセス
- 19) 厚生科学研究: 医療機器の添付文書の在り方に関する研究-医療機関に対する医療機器添付文書に関するアンケート調査等の結果報告-, 主任研究者: 外須美夫, 分担研究者: 廣瀬 稔 (2011年度).