

博士学位論文

病院薬剤師業務における不可避事象

（医薬品供給困難および無菌調製リスク）について

-販売中止医薬品、アンプル開栓時のエアロゾル飛散量の解析-

近畿大学大学院

薬学研究科 薬学専攻

橋本 貴子

博士學位論文

病院薬剤師業務における不可避事象
(医薬品供給困難および無菌調製リスク) について
-販売中止医薬品、アンプル開栓時のエアロゾル飛散量の解析-

令和5年11月1日

近畿大学大学院
薬学研究科 薬学専攻
橋本 貴子

目次

序論	1
第1章 本邦における販売中止に至った医療用医薬品に関する実態調査	
I. 緒言	2
II. 方法	4
1. 販売中止理由の調査.....	4
2. 剤形、販売開始日、先発・後発医薬品の各項目の調査.....	4
3. レセプト情報・特定健診等情報データベースを用いた市場分析	4
4. 売上額、市場参入企業数・併売規格数に関する調査	6
III. 結果	7
1. 販売中止理由の調査.....	7
2. 剤形、販売開始日、先発・後発医薬品の各項目の調査.....	7
3. レセプト情報・特定健診等情報データベースを用いた市場分析	9
4. 売上額、市場参入企業数に関する調査.....	9
IV. 考察	12
V. 小括	16
第2章 アンプル開栓時のエアロゾル飛散量の測定	
I. 緒言	17
II. 方法	18
1. 使用薬剤および装置	18

2. エアロゾル粒子の飛散個数の測定.....	19
Ⅲ. 結果	20
Ⅳ. 考察	24
Ⅴ. 小括	26
総括	27
結論	29
引用文献.....	30
主論文	32
謝辞	

序論

高齢化社会や新型コロナウイルスの影響による経営赤字、医療従事者の人材不足や働き方改革など昨今、病院では医療従事者に対する健康管理の責務は基より、経営において様々な課題が存在している。平成 31 年に取りまとめられた医師の働き方改革を進める上で、医師業務の多忙を補完することを目的とした医師以外の他の医療関係職種へのタスク・シフト/シェアの必要性が高まっている。それに伴い病院薬剤師は患者への薬剤管理指導以外にも、医師への処方提案や業務負担軽減、また医療機関における体制の整備・業務の効率化など多岐にわたる役割が期待される。病院薬剤師が様々な業務を展開する上で、業務の安全性および効率化は極めて重要な課題である。しかし、病院薬剤師業務における阻害因子は少なからず存在し、近年、特に問題となっている医薬品供給不足や従来からの無菌調製における曝露は不可避の関連事象である。このような不可避の問題事象を解析することによって、薬剤師のリスク管理だけでなく業務の安全性および効率化の改善等に貢献できる可能性がある。

このような病院薬剤師業務に関連して、第 1 章では昨今相次いでいる医薬品供給における医療機関での混乱を回避する指標として、販売中止医薬品に関する調査検証を行った。

さらに第 2 章では医療従事者の曝露対策に起因するアンプル開栓時のエアロゾル飛散量の測定に関して検証したため報告する。

第 1 章

本邦における販売中止に至った医療用医薬品に関する実態調査

I. 緒言

現在医療機関で保険診療に用いられる官報に告示されている医療用医薬品は約 1 万 5 千品目程度あり¹⁾、新医薬品(既に承認を与えられている医薬品と有効成分、分量、用法、用量、効能、効果等が明らかに異なる医薬品)は年 100 件前後の推移で承認されている²⁾。しかし、新医薬品が承認される一方で、昨今医薬品の自主回収や出荷調整等によって、医薬品供給に関する医療機関での混乱が相次いでおり、厚生労働省より供給不安時の対応スキームについて提示が行われている³⁾。また 2021 年には抗真菌剤の製造過程で睡眠導入剤が混入する事案が判明した。当該業者には業務停止命令の行政処分が行われ、当該業者が承認を有する複数の医薬品で自主回収、出荷調整処置がとられたことは記憶に新しい⁴⁾。

また厚生労働省では、2020 年 9 月までに後発医薬品への切り替え割合 80 %を目指す推進策を導入している⁵⁾。後発医薬品の周知や診療報酬上の後押しもあり、2022 年 9 月現在の後発医薬品の数量シェアは 79.0 %まで上昇している⁶⁾。後発医薬品の品質及び安定供給の信頼性の確保として、製造管理体制強化や市場流通品の品質確認検査などの取り組み⁸⁾が進められているが、前述のような後発医薬品に関連した自主回収や出荷調整が後を絶たない。本邦における医薬品の自主回収に関する実態調査の報告^{9,10,11)}はいくつか行われている。西らによる医療用医薬品の自主回収に関する 2011 年度から 2019 年度の調査⁹⁾では、自主回収理由としては長期安定性試験の溶出試験、純度試験、pH や含量が承認規格外とされた承認規格不適が最多であり、剤形や先発・後発医薬品の分類にかぎらず同様であったことなどが明らかとなっている。

自主回収理由として承認規格不適が最多である報告⁹⁾を踏まえると、自主回収や出荷調整等に関する流通混乱を事前に予測することは困難と思われる。一方で、需要低下により薬価収載が廃止される医薬品に関しては、製薬企業が販売中止を決定する背景因子を捉えうる可能性がある。処方箋調剤を担う病院・薬局が、販売中止を決

定する製薬企業の要因を把握した上で、採用する医薬品を選定することによって、販売中止による供給困難の影響を最小限にできると考えられる。しかしながら、これまでに市場撤退薬に関する報告¹²⁾や経営的視点から見た後発品企業に関する調査報告⁷⁾はあるが報告数は少ない。そこで我々は経過措置となった医薬品から、販売中止となる要因や特徴を明らかにし、病院・薬局が医薬品の選定時に有益となる指標の探索や、安定的な医薬品供給体制の確保のために今後薬剤師が活用すべき市場分析のための新たなエビデンスの構築を図ることを目的に本研究を実施した。

II. 方法

本調査研究は、はじめに販売中止となった医薬品の販売中止理由の調査を行った。さらに、販売中止が需要低下によるものであった医薬品については、その実態を公表されているビックデータを用いて検討した。

1. 販売中止理由の調査

本調査には、社会保険診療報酬支払基金のウェブサイト (https://www.ssk.or.jp/shinryohoshu/keikasochi/shinsajoho_01.html) 上で公開されている令和3年3月31日限りで廃止となる経過措置医薬品リストを用いた。リスト内の医薬品・規格名から添付文書、インタビューフォーム、製薬企業が公開する情報を基に製造販売元を確認し、製造販売元の公開情報や卸売り販売業者を介した情報より、各医薬品の販売中止理由を調査した。本調査における販売中止医薬品はリストに記載されている医薬品のうち、製造販売元が特定できない統一名収載品目医薬品および、医療事故防止のための販売名変更や販売移管に伴う経過措置医薬品を除外したものを販売中止医薬品と定義した。販売中止理由は、原薬入手困難の影響による販売中止、自主回収に伴う製造・販売中止、需要低下による販売中止、その他(社内情報のために公表が行われていない医薬品、海外製造所の閉鎖に伴う製造中止など)に分類した。

2. 剤形、販売開始日、先発・後発医薬品の各項目の調査

本調査は、需要低下による販売中止薬の基本情報として、剤形および先発・後発医薬品の分類には保険薬事典(薬業研究会編, じほう)を用い、剤形は内用薬、注射薬、外用薬に分類した。また販売開始日については添付文書内の情報を用いて分類した。

3. レセプト情報・特定健診等情報データベースを用いた市場分析

需要低下により販売中止となった内用薬の市場分析については、厚生労働省が運用するレセプト情報・特定健診等情報データベース(以下、NDB オープンデータ)

(https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000177221_00010.html)で公表されている第6回NDBオープンデータベース(平成31年度分対象)を用いて薬剤データの各対象年度の性年齢別集計データを使用し、医薬品売上額を式(1)から算出した。

$$\text{医薬品売上額(円)} = \text{薬価} \times \text{処方数量の総計(各年齢区分の合計数量)} \cdots (1)$$

ただし、NDBオープンデータ内の最小集計単位の原則として、内用薬に関しては処方数量が1000未満の場合はハイフンで表示されている。そのため処方数量の総計がハイフンで表示されている医薬品については、一律仮定値として処方数量500をあてはめ売上額を算出した。

次に式(1)により算出した医薬品売上額を使用して、販売中止医薬品の市場占有率(以降シェア率)を式(2)から算出した。

$$\text{シェア率(\%)} = \text{各該当医薬品の売上額} \div \text{同成分の全売上総額} \times 100 \cdots (2)$$

同成分は、薬価基準収載医薬品コードの先頭7桁が同一のものを同成分とした。算出したシェア率をクープマン理論¹³⁾(マーケットシェアと市場でのポジションを関連付けた理論)に従い、クープマン目標値の値別に分類した。クープマンの目標値ではシェア率を、73.9%(独占的市場シェア)、41.7%(相対的安定シェア)、26.1%(市場影響シェア)、19.3%(並列的上位シェア)、10.9%(市場的認知シェア)、6.8%(市場的存在シェア)の6つに分類している。独占的市場シェアはシェアを獲得した企業は絶対安全かつ優位独占の状態、相対的安定シェアは市場で安定した地位を確保できている状態、市場影響シェアは市場に影響を与えられる水準値であるがいつ下位企業にシェアを逆転されるか分からない不安定な状態、並列的上位シェアは複数企業がほぼ横並びに拮抗しておりどの企業も安定的な地位を得られていない状態、市場的認知シェアは市場において存在が確認される状態、市場的存在シェアは市場において存在を許される状態、の各状態を指す。

4. 売上額、市場参入企業数・併売規格数に関する調査

需要低下により販売が中止された内用薬のうち、販売中止数が最も多いシェア率 6.8 %を満たさない医薬品に限定し、式(1)より算出した該当成分の売上額を用いて、シェア率に対する各該当医薬品の売上額の調査および市場参入企業数に関する調査を行った。市場参入企業数は、「薬価基準収載医薬品コード、先発・後発医薬品の有無に関する情報(令和3年2月18日～令和3年3月31日の期間)」およびNDBオープンデータを用いて調査し、参入企業数 1～4 社、5～9 社、10～19 社、20 社以上に分類した。また一部の統一名収載品目医薬品として数社が統合して集計されている医薬品については、統一名収載品目医薬品を 1 社として集計した。さらに同成分内で最もシェアを獲得している企業について式(2)よりシェア率を算出し、クープマン目標値別に医薬品数を集計した。

Ⅲ. 結果

1. 販売中止理由の調査

各医薬品の販売中止理由は、需要低下による販売中止が 205 件と最多であった。そのほか、原薬入手困難の影響による販売中止は 19 件、自主回収に伴う製造・販売中止は 6 件、その他の理由での販売中止は 79 件であった(表 1)。

表 1 販売中止に至った剤形・理由別医薬品件数

	内用薬	注射薬	外用薬
原薬入手困難	14	0	5
自主回収	4	2	0
需要低下	146	35	24
その他	36	34	9
合計	200	71	38

2. 剤形、販売開始日、先発・後発医薬品の各項目の調査

需要低下により販売が中止となった医薬品について剤形別、先発・後発医薬品別を表 2 に、販売開始日別を項目ごとに調査した結果を図 1 に示した。剤形別では内用薬 146 件、注射薬 35 件、外用薬 24 件であった。販売開始日別では 2000 年以降に販売開始された医薬品の販売中止が多かった。先発・後発医薬品別では内用薬・外用薬で後発医薬品の販売中止が多く、注射薬では先発医薬品が多かった。

表 2 需要低下による販売中止薬の先発・後発医薬品別件数

	内用薬	注射薬	外用薬
先発医薬品	39	21	5
後発医薬品	76	12	11
その他	31	2	8
合計	146	35	24

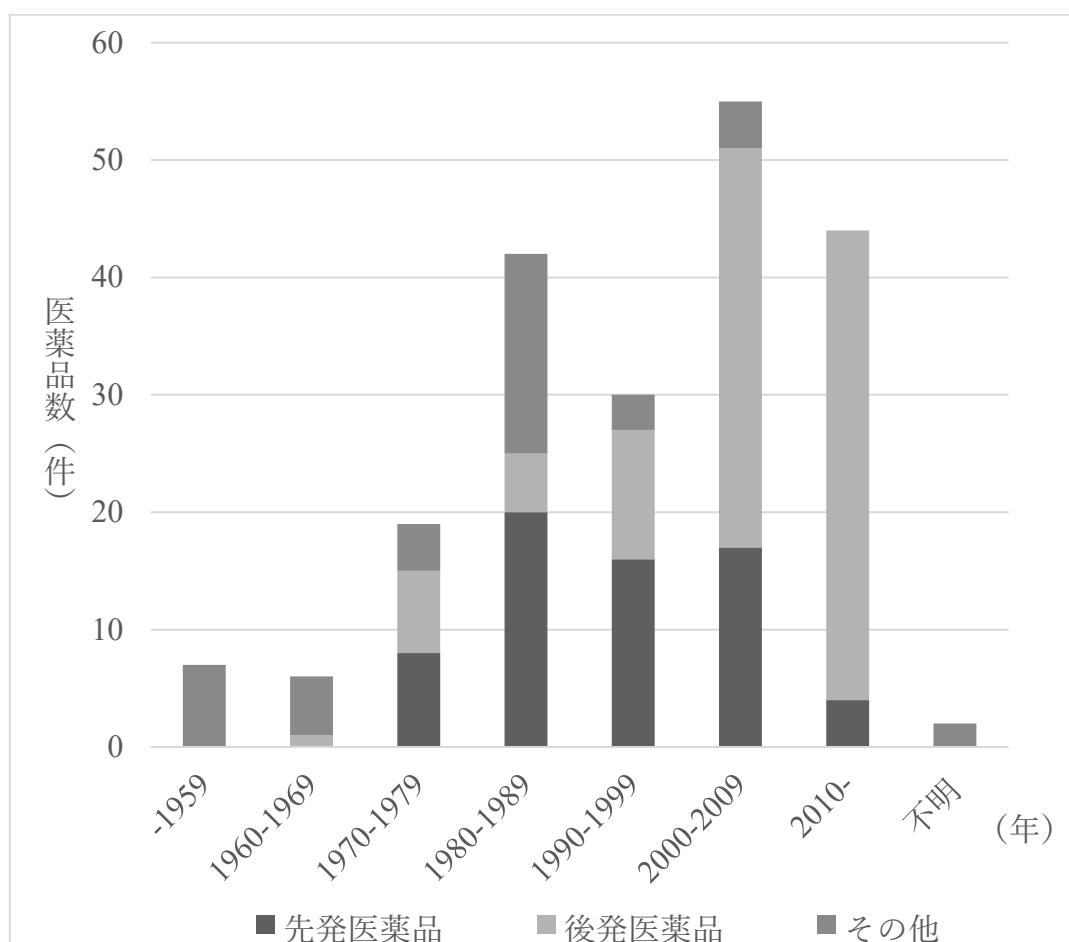


図 1 需要低下による販売中止薬の販売開始日別医薬品件数

3. レセプト情報・特定健診等情報データベースを用いた市場分析

需要低下により販売中止となった内用薬 146 件をクープマン目標値別に分類した結果を表 3 に示した。クープマン目標値 6.8 %未満の医薬品が 101 件で全体の 69.2 %を占めていた。また、薬効分類 3 桁別に処方数量の上位 100 位を集計しているNDBオープンデータで、100位内に該当成分が存在しない医薬品が 14件(9.6 %)。令和 3 年 3 月 31 日限りの経過措置で成分そのものが市場から完全撤退となるために、販売が中止となる医薬品が 17 件(11.6 %)であった。

4. 売上額, 市場参入企業数に関する調査

需要低下により販売が中止となった内用薬のうち、市場的存在シェアを満たさないとされるクープマン目標値 6.8 %未満の内用薬の売上額を図 2 に示した。1 億円未満が 94 件(93.0 %)、1 億円以上 2 億円未満が 4 件(4.0 %)、2 億円以上が 3 件(3.0 %)であった。

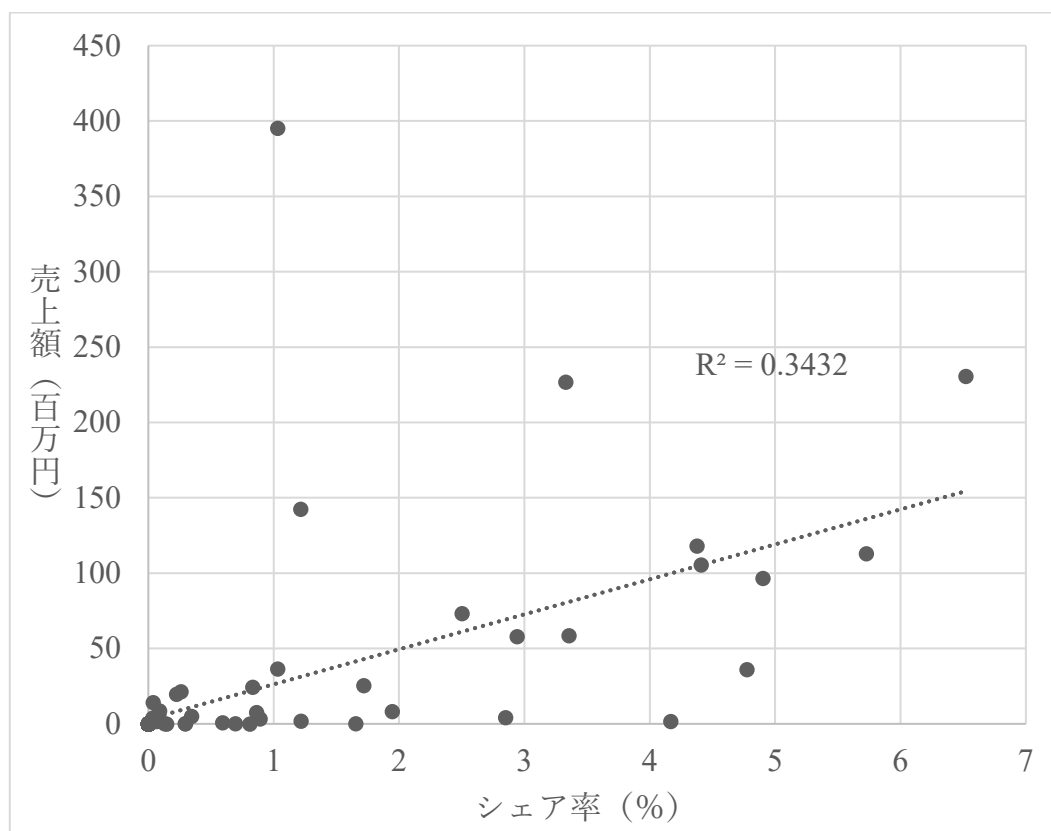


図 2 シェア率 6.8 %未満の販売中止内用薬の売上額別分布

また、需要低下により販売が中止となったクーブマン目標値 6.8 %未満の内用薬について、市場参入企業数別件数を、同成分内で最もシェアを獲得している企業のクーブマン目標値別に調査した結果を図 3 に示した。同成分内での参入企業数別件数は 1～4 社 42 件、5～9 社 27 件、10～19 社 20 件、20 社以上 12 件であった。また参入企業数が 1～4 社の医薬品では、同成分内で最もシェアを獲得している企業のシェア率は全てクーブマン目標値 41.7 %を満たす医薬品であった。

表 3 需要低下による販売中止内用薬のシェア率別件数

シェア率別	件 (%)
41.7 % 以上 73.9 % 未満	1 (0.7 %)
26.1 % 以上 41.7 % 未満	0 (0 %)
19.3 % 以上 26.1 % 未満	2 (1.4 %)
10.9 % 以上 19.3 % 未満	5 (3.4 %)
6.8 % 以上 10.9 % 未満	6 (4.1 %)
6.8 % 未満	101 (69.2 %)
NDB 内に集計データなし	14 (9.6 %)
成分自体が販売中止	17 (11.6 %)
-----	-----
合計	146 (100.0 %)

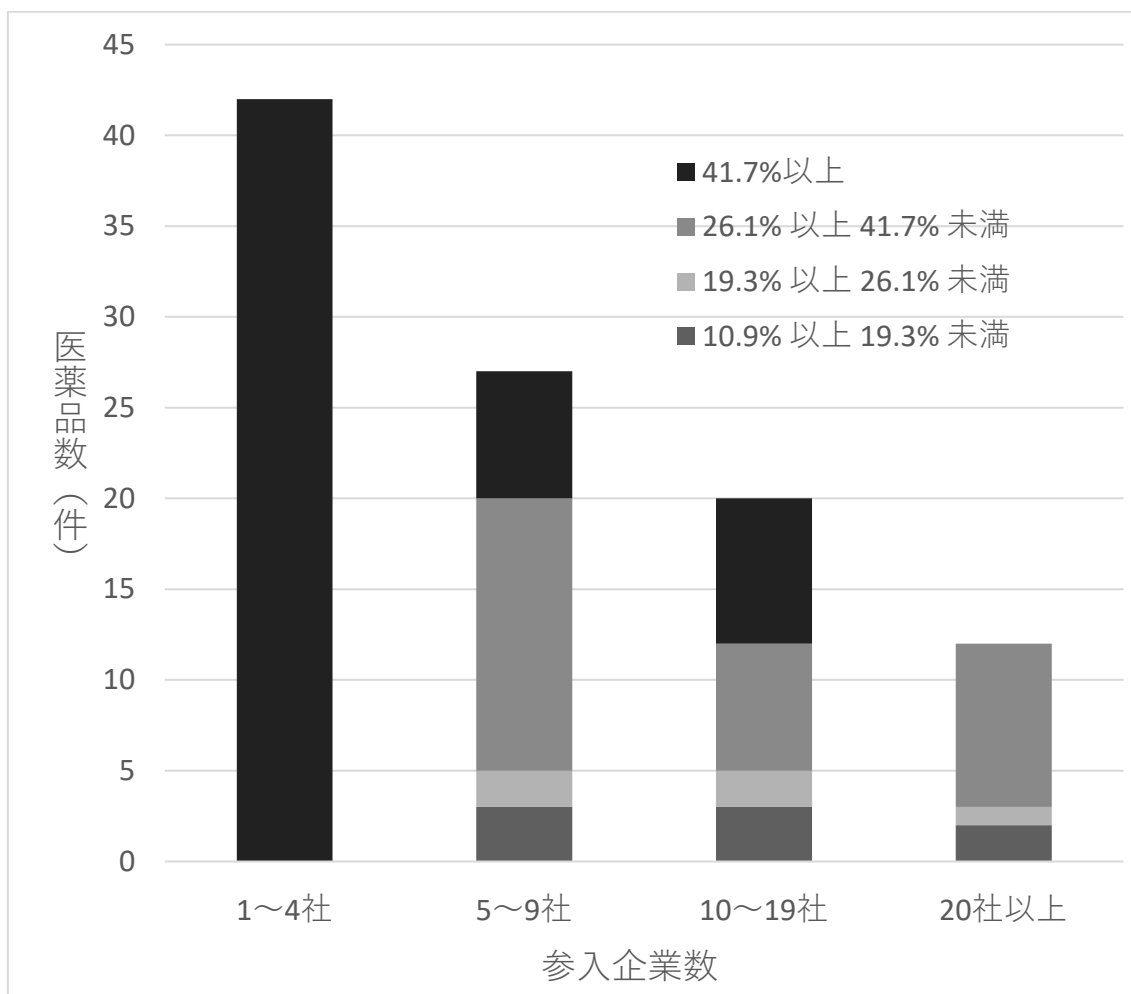


図3 同成分内で最もシェアを獲得している企業の、クープマン目標値別医薬品件数

IV. 考察

これまでの日本における医薬品回収の実態調査では、主な回収の理由として承認規格不適が最も多かったことが報告されている⁹⁾。しかしながら承認規格不適により回収された場合は、医療機関が事前に医薬品の回収を予測することは困難である。一方で需要低下により販売が中止される医薬品については、処方箋調剤を担う病院・薬局が販売中止となる要因を把握できうる可能性がある。要因を把握した上で、自施設における医薬品の採用を行うことは、販売中止における影響を軽減することが期待できる。そこで今回、医薬品の選定時に有益となる指標の探索や、今後薬剤師が活用すべき市場分析のための新たなエビデンスの構築を図ることを目的に、令和3年3月31日限りで廃止となる経過措置医療用医薬品から主に需要低下により販売中止となった医薬品に関する調査研究を行った。

本研究で用いた経過措置医薬品リスト内で販売中止と定義された医薬品の主な販売中止理由は、内用薬・注射薬・外用薬のすべての剤形において需要低下による販売中止が最多であった。販売開始日、先発・後発医薬品の項目ごとによる調査研究では、2000～2009年に販売開始された医薬品の販売中止が最多となり、2010年以降に販売開始された医薬品が次いで多い結果となった。また、2000年以降に販売開始された医薬品内では、前年までと比較して後発医薬品の割合が高かった。このことは、本邦の後発医薬品の促進政策が影響していると考えられた。後発医薬品の使用促進政策により、後発医薬品の使用割合は2010年の約30%から2019年には約80%程度に上昇し、後発医薬品市場は急成長をとげている。後発医薬品の使用促進が進められた当初は、量的市場拡大により販売後の供給確保が行えていた。しかし本研究結果により、後発医薬品の使用割合が約80%程度となった現在では市場での量的拡充が期待できず、急成長をとげた2000年以降に販売開始された医薬品や、後発医薬品が販売中止に陥りやすい可能性が示唆された。

剤型別で最も販売中止件数の多かった内用薬に限定してNDBオープンデータを用いた市場分析を行い、シェア率分析としてクープマン理論に従い評価を行った。調査の結果、需要低下により販売が中止された内用薬では、クープマン目標値6.8%未満の市場的存在シェアを満たさない医薬品が最多となり、シェア率6.8%が医薬品の

販売中止の一つのシェア指標となりうることが考えられた。また薬効分類 3 桁別に処方数量の上位 100 位を集計している NDB オープンデータで、100 位内に該当成分が存在しない医薬品、また成分自体が市場からの完全撤退により販売が中止となる医薬品が次に多く見られた。このことは、シェア率 6.8 %未満に該当していた医薬品が、NDB オープンデータ内の上位 100 位の選定から外れ、成分自体の販売が中止となる経過を辿っている可能性も考えられた。一方でシェア率の推移に関して、本調査内で使用した第 6 回 NDB オープンデータよりも前の NDB オープンデータに遡りシェア率に関して同様の調査を行ったが、シェア率の推移に変動は見られなかった(第 1 回(平成 26 年度分対象)・第 2 回(平成 27 年度分対象)の各 NDB オープンデータについては、第 3 回(平成 28 年度分対象)以降と調査方法に異なる点があり、同様の評価が行えなかったため除外した)。第 3 回から第 6 回までのシェア率では、クープマン目標値 6.8 %未満の内用薬 101 件中 99 件(98 %)が第 3 回時点からシェア率 6.8 %未満に該当しており、クープマン目標値別の区分に変化が見られなかった。シェア率 6.8 %未満に該当していた医薬品が NDB オープンデータ内の上位 100 位の選定から外れ、成分自体の販売が中止となる経過についてはより長期的な推移で変動している可能性がある。一方で、6.8 %未満に到達して以降の低い売上額をどれだけ継続した際に販売中止となりうるのかは、本調査内容では明らかにすることができていない。採用医薬品の NDB オープンデータ内の状況(上位 100 位の選定から外れうるような医薬品ではないか)を継続して観察することは、販売中止の想定を可能にすることができるかもしれない。また成分自体が市場からの完全撤退により販売が中止となる医薬品 17 件のうち、先発医薬品は 13 件(76.5 %)を占めていた(シェア率 6.8 %未満の場合、101 件中 12 件が先発医薬品(11.9 %))。シェア率 6.8 %未満での先発医薬品が占める割合と比較し高くなる理由として、市場競争よりも新医薬品の販売開始等によって医薬品自体の薬効内での需要低下を来している要因が強いと考えられる。例として、調査対象年度で C 型慢性肝炎治療薬の販売中止が 2 剤存在していた。C 型慢性肝炎治療として、その 2 剤を併用したレジメンが使用されていたが、多剤耐性ウイルスの存在や 2 剤+ α を含有した配合錠の販売開始など 2 剤併用以外を使用できる選択肢が増加していた。上記 2 剤のように有効性・安全性の高い新医薬品の販売に

に伴い、先行医薬品の市場規模が縮小され、時間経過の中で最終的に先発医薬品が販売中止となる可能性が考えられる。

次に売上額・市場参入企業数との関連性を調査研究するために、需要低下により販売が中止となった医薬品の中でも、最多であったシェア率 6.8 %未満の内用薬に限定して調査を行った。結果、シェア率 6.8 %未満の場合では売上額が 1 億円未満の医薬品が 93.0 %を占める結果となった。一方で、シェア率 6.8 %未満となり、かつ売上額が約 1 億円を切った医薬品が、販売中止に至っていない場合も調査過程内で確認されている。企業の経営状況により販売を継続できている可能性も推測され、シェア率 6.8 %・売上額 1 億円を下回ればすぐに販売中止に至るわけではなく、様々な市場状況の変動が複雑に影響し合った後に販売中止となりうることが考えられる。

市場参入企業数の調査研究の結果、シェア率 6.8 %未満で販売が中止となった内用薬の同成分内での参入企業数は 1~4 社が最も多く、その中で最もシェアを獲得している企業のシェア率は 42 件全てでクープマン目標値 41.7 %の相対的安定シェアを獲得している企業が存在していた。また参入企業数 5~9 社、10~19 社、20 社以上においても、競争から抜け出した強者と認知されるクープマン目標値 26.1%を超えるシェア率を獲得している企業の存在が多くみられた。このことから同成分内で、クープマン目標値 26.1 %以上の高いシェア率を獲得している企業が存在する場合は、市場的存在シェアを満たさないクープマン目標値 6.8 %未満の医薬品は企業が販売を中止する可能性があると考えられた。また市場参入企業数を算出する過程で、複数企業からそれぞれ複数規格の販売が行われている医薬品の存在が見られた。これは、企業にとって複数品目を販売していれば剤型集約の選択肢を有することができ、1 品目で販売中止に至っても切り替え医薬品が存在していることとなる。つまり販売中止に関しても経営状況への影響を少なくできる可能性がある。また各企業が同様の経営戦略を行い 1 成分あたりの販売品目数が多数となれば、市場競争の激化・売上の分散に伴いより販売中止に陥りやすい可能性が考えられる。1 成分当たりの販売品目数は、シェア率や売上額以外で販売中止の要因となりうる可能性がある。

本研究の研究限界として、NDB オープンデータの集計表が薬効分類 3 桁別の処方数量の上位 100 位を選定して集計が行われており、医薬品全体の調査ではない点、

NDB オープンデータ内の最小集計単位の原則として、処方数量が一部ハイフンで表示されているため該当医薬品については一律仮定値として処方数量 500 をあてはめ売上額を算出している点、また市場参入企業数の算出の際に、統一名収載品目医薬品として数社が統合して集計されている医薬品に関しては、統一名収載品目医薬品を1社として集計した点が考えられる。NDB オープンデータを活用することで品目ごとの市場分析を容易に行うことが可能であるが、全医薬品を網羅できない課題を考慮すると今後は品目ごとだけではなく、財務諸表を活用した企業の経営状況と販売中止薬との関連性を踏まえた調査をすることも必要と考えられる。今後の研究課題として、本研究の仮説の検証や追加調査を行い実用性の向上を図る必要性がある。

本研究の経過措置医薬品リストを用いた調査研究により、需要低下により販売が中止となる内用薬として市場でのシェア率が 6.8 %未満の医薬品の特徴を有することが明らかとなった。さらにシェア率 6.8 %未満の場合では売上額 1 億円未満の医薬品の特性に関しても明らかとなった。処方箋調剤を担う病院・薬局が、市場分析を行い供給困難回避のために採用医薬品を選定することが、国民の医薬品供給に対する不信感を解消するために必要な薬剤師の役割として期待される。

V. 小括

1. 令和3年3月31日限りで廃止となる経過措置医療用医薬品において、販売中止となる要因はどの剤形においても需要低下によるものが最多であった。需要低下により販売が中止された内用薬ではシェア率6.8%未満、また売上額1億円未満の医薬品が販売中止となる特徴が得られた。

以上より、保険医療機関がこれらの特徴を把握し、採用医薬品を選定することが、医薬品供給困難をきたす出荷調整や販売中止による影響を最小限にできる方法の一つとして考えられる。

第2章

アンプル開栓時のエアロゾル飛散量の測定

I. 緒言

第1章では本邦における販売中止医薬品に関する調査検証を行ったが、第2章では医療従事者の曝露対策に起因するアンプル開栓時のエアロゾル飛散量の測定に関して検証した。薬剤調製業務に伴う医療従事者への潜在的なリスクについての報告は、これまでにいくつか行われている^{14,15)}。アンプルやバイアルからの薬剤の飛散による汚染は、比較的高濃度の薬剤が存在する環境下で業務を行う医療従事者、特に薬剤師に曝露や吸収を引き起こす。これまでガラス製アンプルが使用されてきたが、医療従事者への曝露リスクが危惧されている¹⁶⁾。また、抗がん剤のシタラビンを含むバイアルは生物学的安全キャビネット内で調製されているが、重篤な職業病を引き起こすことが報告されている¹⁷⁾。

アンプルはサイズの多様性やガラス切断の操作性から、バイアル調製や機械による自動調製で広く使用されている閉鎖式システムの開発が困難であるため、汚染防止のための補助器具を使用せずに手作業で調製されている。また、薬液にガラスが混入する危険性については Kawasaki らも報告している¹⁸⁾。しかしアンプルからの薬剤の飛散は想定されてきたが、アンプルからの飛散量を定量的に測定できる方法に関する報告は少ない。そこで我々はアンプルから飛散するエアロゾル粒子の定量について確立した方法と、様々な状況下で飛散するエアロゾル粒子について検討した結果について報告する。

Ⅱ. 方法

1. 使用薬剤および装置

試薬

フラビタン注射液(フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム 20 mg/2 mL; トーアエイヨー(株))を使用した。

クリーンベンチ

アンプルから飛散するエアロゾル粒子数の評価に使用した装置を図 1 に示した。内側のクリーンベンチ (CT-900AD アズワン 大阪(日本))は、外側のクリーンベンチ (NCF-W ニッカマイクロン 埼玉(日本))の入れ子となっている。実験中、内側クリーンベンチと独立して、外側クリーンベンチの層流を稼働させ、内側クリーンベンチのエアロゾル粒子数が一定になるまで稼働した。

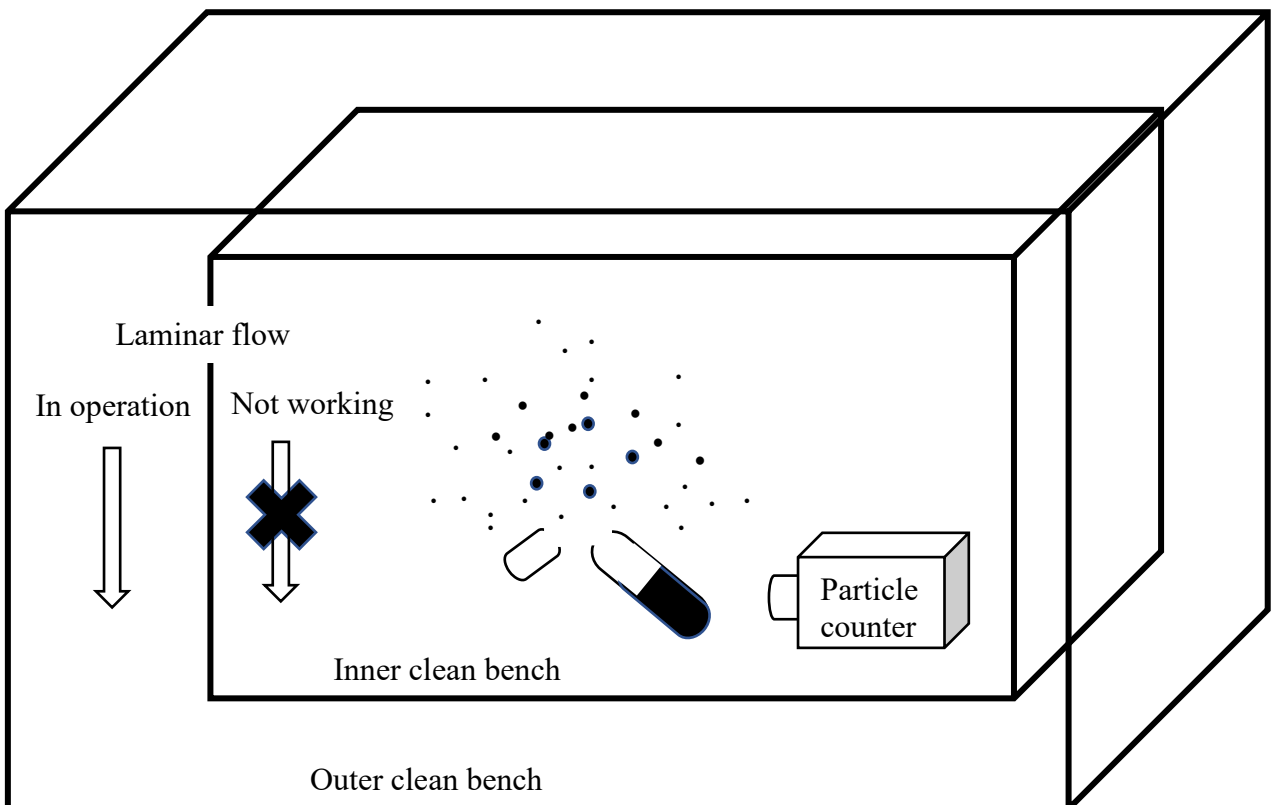


図 1 アンプルから飛散するエアロゾル粒子数を測定するための説明図

2. エアロゾル粒子の飛散個数の測定

内側クリーンベンチのエアロゾル粒子数が一定になるまで外側クリーンベンチを稼働させ、外側、内側クリーンベンチともに付属の蛍光灯で照明し、調製者は袖をまくった白衣とニトリル手袋を着用した。操作はアンプルの部位名を上から順に「頭部」、「頸部」、「胴部」とした場合に、アンプルを逆さまにした頭部に液体を満たし、その後、通常の位置に反転させ、タッピングによって液体を頭部から胴部に移動させた。頭部の液体を全て落とし、30 秒静置させてからアンプルカット操作を行い、操作直後にクリーンベンチから手を引き抜いた。試験は室温と蛍光灯下で 5 回繰り返し、エアロゾル粒子の測定を実施した。エアロゾル粒子の測定には、0.3 μm 以上、0.5 μm 以上、1.0 μm 以上、2.0 μm 以上、5.0 μm 以上の粒径のエアロゾル粒子を測定できるパーティクルカウンタ KC-52(リオン 東京(日本))を使用した。パーティクルカウンタ KC-52 はアンプルカット位置から垂直と水平方向に 40 cm 離れたクリーンベンチ内に設置した。エアロゾル粒子の飛散個数は、アンプルカット後 15 秒ごとの累積個数として計 120 秒測定した。職歴経験年数の比較のため、1 年、7 年、12 年、20 年の職務経験を持つ 4 人の薬剤師と薬学生を対象とし、前述した 5 回の繰り返し操作を 3 回実施した試験のうち、1 回を代表値として Dunn's 検定により統計解析した。

III. 結果

図 2 には、全ての粒子サイズの合計としてエアロゾル粒子の飛散個数を示した。外側クリーンベンチ外の浮遊物平均数は 276952 個、外側クリーンベンチの層流を停止した外側クリーンベンチ内の浮遊物平均数は 311209 個であった。外側クリーンベンチの層流が停止した内側クリーンベンチの浮遊物平均数は 235920 個、外側クリーンベンチの層流が作動した内側クリーンベンチの浮遊物平均数は 2.6 であった。

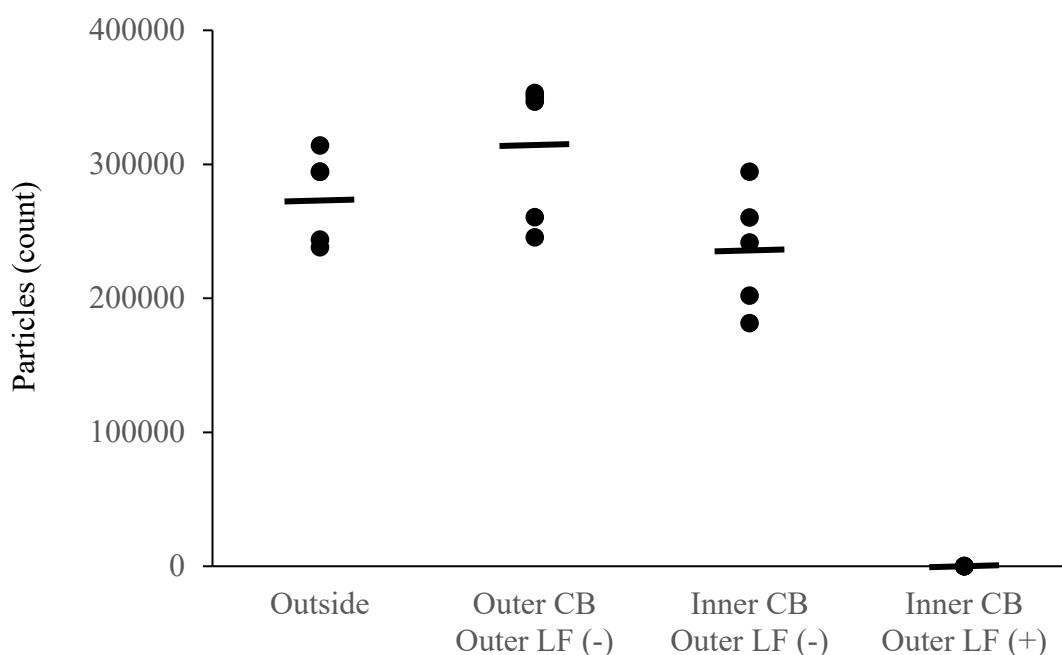


図 2 クリーンベンチに存在するエアロゾル粒子の個数

エアロゾル粒子はパーティクルカウンタの位置に関係なく、アンプルカット時にすべての粒子サイズで検出された(表 1)。ブランクとしてアンプルを用いずに模擬カット動作のみを行った場合では、飛散個数はほとんど確認されなかった。小粒径粒子($>0.3 \mu\text{m}$)の飛散個数は多く、粒径が大きくなるにつれて減少した。小粒径粒子($>0.3 \mu\text{m}$)の平均飛散個数は 51 個、標準偏差 45 個であった。アンプルカット位置から水平方向に 40 cm 離れた位置における粒子の飛散個数を測定したところ、小粒径粒子($>0.3 \mu\text{m}$)の平均飛散個数は 142 個であった。また、アンプルカット位置から垂直方向に 40

cm 離れた位置における飛散個数は、小粒径粒子 (>0.3 μm) として平均飛散個数 33 個であった。粒子径の違いに関わらず、水平方向の飛散個数は垂直方向よりも有意に高かった。

表 1 アンプルカット位置からの各地点におけるエアロゾル粒子の飛散個数

A) Determined value

Determined value		>0.3um	>0.5um	>1.0um	>2.0um	>5.0um
Nearby	Mean	51	34	22	14	4
	SD	45	28	17	10	3
Horizontal	Mean	142	101	67	49	14
	SD	75	68	52	42	15
Vertical	Mean	33	22	11	6	1
	SD	23	18	8	6	1

B) Dunn's test

p-value	>0.3um	>0.5um	>1.0um	>2.0um	>5.0um
Nearby-Horizontal	0.182	0.441	0.357	0.381	0.436
Nearby-Vertical	1.000	1.000	0.771	0.467	0.354
Horizontal-Vertical	0.077	0.044	0.017	0.008	0.006

エアロゾル粒子の飛散個数を 15 秒ごとに測定した結果を図 3 に示した。

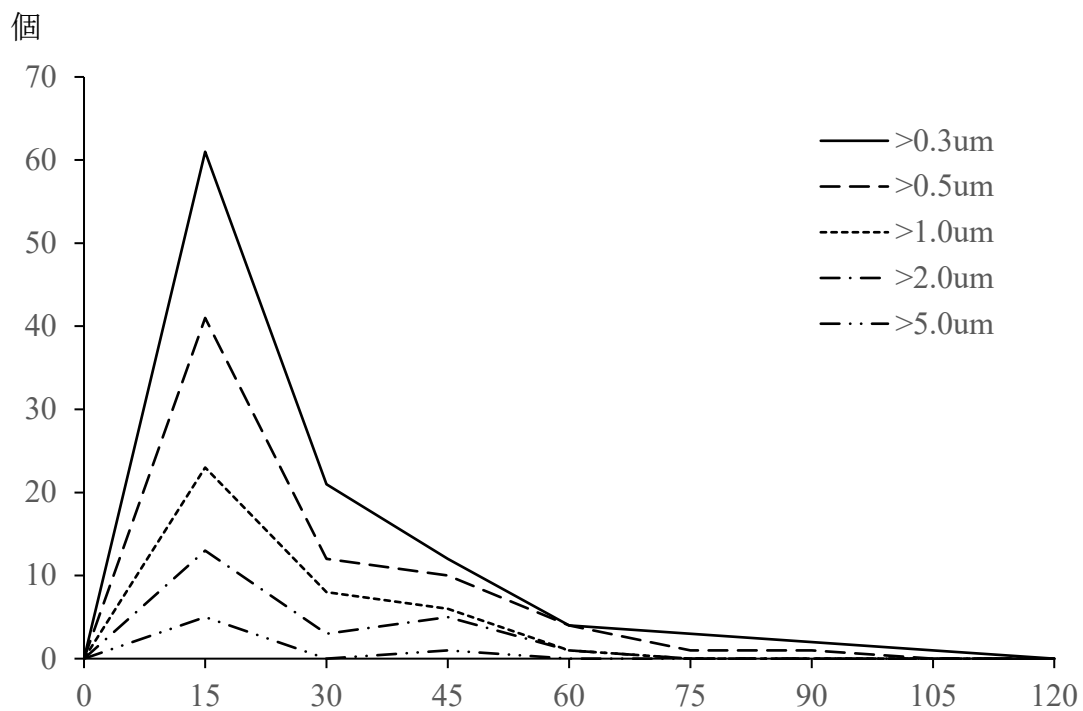


図3 各粒子径と時間におけるアンプルからのエアロゾル粒子の飛散個数

飛散個数は15秒で最大となり、粒子径に関係なく時間経過に伴って次第に減少し120秒後には完全に消失した。

経験年数の異なる薬剤師と薬学生でエアロゾル粒子の飛散個数を測定した結果を表2に示した。

表 2 薬剤師としての経験年数とアンプルからのエアロゾル粒子の飛散個数との関係

Years		>0.3um	>0.5um	>1.0um	>2.0um	>5.0um
0	Mean	145	86	48	29	6
	SD	133	72	33	19	4
1	Mean	78	52	34	21	5
	SD	44	38	21	12	3
8	Mean	145	113	79	51	10
	SD	94	72	55	37	11
12	Mean	199	156	108	65	13
	SD	131	100	68	46	12
20	Mean	41	34	26	17	5
	SD	36	88	24	15	5
Correlation factor		0.0666	0.0005	0.0022	0.0065	0.0145

小粒径粒子 (>0.3 μm) の飛散個数は 41～199 個であり、経験年数と飛散個数との相関係数は 0.0005～0.0666 であった。

IV. 考察

アンプルやバイアルからの薬剤汚染については、器具表面の薬剤を拭き取り、拭き取った試料から残留量を定量分析するワイプ法が報告されている¹⁹⁾。本研究は、アンプルカットの単一操作における薬剤汚染の簡易測定方法であり、単一操作によって引き起こされる薬剤汚染や動向を評価することが可能である。以前の報告にあるフルオレセインを用いた注射剤の調製²⁰⁾方法では、粒子径によらず蛍光によって飛散量が評価されており、試料が時間を経ると乾燥し消失する²¹⁾ため、本研究では粒子径ごとにエアロゾル粒子を検出することで評価を行った。アンプルカット時に飛散するエアロゾル粒子については、薬剤の飛散が推測されるものの、定量的に測定できる方法に関する報告が少ない²²⁾。そこで、アンプルカット操作によるアンプルからのエアロゾル粒子の飛散個数を正確に評価するためには、空気中の浮遊物が存在せずかつ空気の流動のない環境下で行う必要があるが、調製時はHEPA フィルターを高速で通過することで清浄な空気が得られるため、空気の流動のない環境下の設定で課題となった。

そこで我々は入れ子式クリーンベンチを用いて、アンプルから飛散するエアロゾル粒子を測定する装置を開発することにより、正確な飛散量を測定することを可能にした。外側クリーンベンチは層流による清浄な空気を供給し、内側クリーンベンチは層流が作動しない無風条件を維持した。外側クリーンベンチの連続層流下の内側クリーンベンチの全領域のエアロゾル粒子の総数は、無視できるレベルであった。今回の入れ子式クリーンベンチの使用は、ダンボール箱のような他の設備に比べ、埃を出さないという利点も示している。

入れ子クリーンベンチの使用により、定量したアンプルカット時に飛散する粒子数は試験によって大きなばらつきを示し、標準偏差は平均値と同程度であった。これらの結果から、アンプルからの飛散粒子数に影響する何らかの因子が関わることを示唆されたが、試験によって、因子を特定することはできなかった。統計的有意性は示さなかったが、小さい粒子は大きい粒子よりも飛散粒子数が多いことが確認された。放射線防護を目的としたヒト呼吸管モデルを用いて吸入された粒子の軌道への沈着が推定されている。小粒径粒子(>0.3 μm)は他のサイズの粒子よりも肺の最も深い領域である肺胞間質まで到達できることが報告されている²²⁾。本研究で最も検出されたエアロゾル

粒子径である小粒径粒子(>0.3 μm)は、吸入に最も適したサイズに相当することから、アンプルカット時に肺から薬剤を吸入する危険性が示唆された。

エアロゾル粒子数は、粒子径に関係なくアンプルカット直後の 15 秒で最大となったが、以降の時間でも検出された。粒子はアンプルカット位置から 40 cm 離れた垂直方向と水平方向でも検出され、粒子が両方向に拡散していることが示唆された。しかし、水平方向の飛散個数は垂直方向の飛散個数に比べて有意に多かった。

また、熟練した薬剤師であれば、一般的に注射剤の混注業務を円滑かつ迅速に実践することができるため、薬剤師としての経験年数がアンプルからの飛散粒子数に影響すると推測したが、飛散したエアロゾル粒子数と薬剤師の経験年数と相関係数は小さく、本研究では示されなかった。

注射液中のアンプルガラスの混入が報告されており¹⁸⁾、現在、市販されている注射薬アンプル製剤は徐々に減少している。本研究でアンプルカット時の薬剤汚染を評価する方法を示したが、限られた数の調製者であり、光散乱により粒子を測定するパーティクルカウンタがガラス由来の粒子を検出する可能性のあることが今後の研究限界と考えられる。しかし、飛散するエアロゾル粒子数を測定する方法はこれまで確立されておらず、調製者自身の技量を評価する方法もなかったことから、本研究内で確立された方法は、薬剤師をはじめとする医療従事者の技術向上や曝露防止に貢献できるものと考えられる。

V. 小括

1. 入れ子クリーンベンチの方法により、エアロゾル粒子数の安定した測定を可能とした。
2. アンプルカット時には、小粒径粒子のエアロゾルが大きい粒子径のものより多く測定された。
3. 垂直及び水平方向への両方向への飛散が確認され、カット後 15 秒後にエアロゾル粒子数が最も多く確認された。
4. 薬剤師経験年数と飛散するエアロゾル量との間に相関は認められなかった。

以上より、本研究結果からガラス製アンプルカット時に飛散するエアロゾルによる曝露の危険性が証明された。

総括

現在医療機関で保険診療に用いられる官報に告示されている医療用医薬品は約 1 万 5 千品目程度あり¹⁾、新医薬品は年 100 件前後の推移で承認されている²⁾。新医薬品が承認される一方で、昨今医薬品の自主回収や出荷調整等によって、医薬品供給に関する医療機関での混乱が相次いでいる。第 1 章では病院・薬局が医薬品の選定時に有益となる指標の探索や、安定的な医薬品供給体制の確保のために今後薬剤師が活用すべき市場分析のための新たなエビデンスの構築を図ることを目的に、販売中止医薬品に関して調査検証を行った。令和 3 年 3 月 31 日限りで廃止となる経過措置医療用医薬品や NDB オープンデータを用いて調査を行った。販売中止となる要因はどの剤形においても需要低下によるものが最多であった。先発・後発医薬品の項目ごとによる調査では、2000～2009 年に販売開始された医薬品の販売中止が最多となり、2010 年以降に販売開始された医薬品が次いで多い結果となった。これは 2000 年以降に急成長をとげた後発医薬品市場の影響の可能性が示唆された。NDB オープンデータを用いた市場分析では、需要低下により販売が中止された内用薬でシェア率 6.8 %未満、また売上額 1 億円未満の医薬品が販売中止となる特徴が得られた。NDB オープンデータ内の集計方法で品目ごとの市場分析を容易に行えるため、今後処方箋調剤を担う病院・薬局が、市場分析を行い供給困難回避のために採用医薬品を選定することが、国民の医薬品供給に対する不信感を解消するために必要な薬剤師の役割として期待される。

第 1 章では医薬品供給における医療機関での混乱を回避する指標として、本邦における販売中止医薬品に関する調査検証を行い、第 2 章では医療従事者の曝露対策に起因するアンプル開栓時のエアロゾル飛散量の測定に関して検証した。薬剤調製業務に伴う医療従事者への潜在的なリスクについての報告は、これまでにいくつか行われている^{14,15)}。アンプルやバイアルからの薬剤の飛散による汚染は、比較的高濃度の薬剤が存在する環境下で業務を行う医療従事者、特に薬剤師に曝露や吸収を引き起こす。これまでガラス製アンプルが使用されてきたが、医療従事者への曝露リスクが危惧されている¹⁶⁾。アンプルからの薬剤の飛散は想定されてきたが、アンプルからの飛散量を直接、定量する方法の報告は少ないことから、本研究では、アンプルから

飛散するエアロゾル粒子の定量方法を確立し、様々な状況下で飛散するエアロゾル粒子について検討した。今回入れ子式クリーンベンチを用いてアンプルから飛散するエアロゾル粒子を測定する装置を開発し、正確な飛散量を測定することが可能となった。飛散粒子数を測定したところ、肺から薬剤を吸入する危険性の高い小粒径粒子の方が大きい粒子よりも飛散粒子数が多いことが確認された。エアロゾル粒子数は粒子径に関係なくアンプルカット後 15 秒で最大値となり、アンプルカット位置から垂直・水平方向の両方向で拡散が確認された。薬剤師の経験年数が飛散粒子数へ変更すると推測したが、飛散粒子数と薬剤師としての経験年数との間の相関係数は小さく、相関関係は本研究では観察されなかった。本研究により確立した方法によってアンプル開栓時に飛散するエアロゾルを定量することが可能になり、ガラスアンプル使用の見直しを含め、薬剤師は他の医療従事者の技術の向上や曝露防止に寄与できるものと考えられる。

結論

1. 販売中止となる要因はどの剤形においても需要低下によるものが最多であった。需要低下により販売が中止となる内用薬として、市場でのシェア率が 6.8 %未満という医薬品の特徴を有していた。さらにシェア率 6.8 %未満の場合では売上額 1 億円未満の医薬品の特性に関しても明らかとなった。

2. 入れ子クリーンベンチの方法により、直接、エアロゾル粒子数を定量することが可能となった。アンプルカット時には、小粒径粒子のエアロゾルが大きい粒子径のものより多く測定され、垂直及び水平方向へのエアロゾルの飛散やカット後の 15 秒後に最も多くのエアロゾル粒子数の測定が確認された。また薬剤師としての経験年数と飛散するエアロゾル量との間に相関は認められなかったことから、手技の熟練によって回避できないことが明らかとなった。

本研究結果より、薬剤師業務における不可避事象である医薬品供給困難は、市場分析をもとに処方箋調剤を担う病院・薬局が採用医薬品を選定することによって、国民の医薬品供給に対する不信感を解消するために必要な薬剤師の役割として期待される。さらに、無菌調製リスク評価として、アンプルカット時に飛散する粒子数を測定する方法は、今後、薬剤師をはじめとする技術向上や曝露防止に貢献できるものと考えられる。

・引用文献

- 1) 厚生労働省：「薬価基準収載品目リスト及び後発医薬品に関する情報について」,
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2021/04/tp20210401-01.html>, 2022年2月11日参照
- 2) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構：「新医薬品の承認品目一覧」,
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/p-drugs/0010.html>, 2022年2月11日参照
- 3) 厚生労働省医政局経済課長：「医療用医薬品の供給不足が生じる場合の対応スキームについて」, 医政経発 0528 第3号(2021年5月28日).
- 4) 厚生労働省：「医薬品医療機器等法に基づく行政処分について」,
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_16631.html, 2022年10月1日参照
- 5) 内閣府：「経済財政運営と改革の基本方針 2017」, <https://www5.cao.go.jp/keizai-shimon/kaigi/cabinet/2017/decision0609.html>, 2022年10月1日参照
- 6) 厚生労働省：「後発医薬品(ジェネリック医薬品)の使用促進について」,
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuu/kouhatu-iyaku/index.html, 2022年10月1日参照
- 7) 石坂敏彦, 安瀬淳, 遠藤晋吾, 安井友佳子, 面谷幸子：経営的視点からみた後発品選定における情報の検討 財務諸表と NDB オープンデータの利活用, 「医療経営士」情報誌『理論と実践』, 2021; 40: 36-40.
- 8) 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長：「医薬品の品質問題事案を踏まえた製造販売業者及び製造業者による品質管理に関わる運用について」, 薬生監麻発 0428 第2号(2022年4月28日).
- 9) 西純也, 小國正和, 南智香子, 緒方健二, 内田任仁弘, 合原嘉伸, 江本昌子, 島ノ江千里：2011年度から2019年度の日本における医療用医薬品自主回収に関する実態調査, 日本病院薬剤師会雑誌, 2022; 58: 177-182.
- 10) 山本千琴, 石田卓矢, 大澤隆志, 内藤隆文, 川上純一：日本における一般用医薬品の自主回収の実態調査, YAKUGAKU ZASSHI, 2016; 136: 1307-1312.

- 11) 石田拓矢, 内藤隆文, 大澤隆志, 山川花朱美, 川上純一: 日本における製薬企業による医療用医薬品の自主回収の実態調査, 日本病院薬剤師会雑誌, 2013; 49: 283-286.
- 12) 津谷喜一郎: 市場撤退薬の諸相, 臨床薬理, 2009; 40: 7-16.
- 13) 森行生: 改訂シンプルマーケティング, ソフトバンククリエイティブ, 東京, 2006; 54-89.
- 14) Connor TH, McDiarmid MA: Preventing occupational exposures to antineoplastic drugs in health care settings. *CA Cancer J Clin*, 2006; 56: 354-365.
- 15) Graeve CU, McGovern PM, Alexander B, et al: Occupational Exposure to Antineoplastic Agents. *Workplace Health Saf*, 2017; 65: 9-20.
- 16) Sessink PJ, Wittenhorst BC, Anzion RB, Bos RP: Exposure of pharmacy technicians to antineoplastic agents: reevaluation after additional protective measures. *Arch Environ Health*, 1997; 52: 240-244.
- 17) Kondoh M, Kawakami N, Nagayama A, et al: A case of a hospital pharmacist with occupational exposure to cytarabine, a possible cause of health hazard. *J Jpn Soc Hosp Pharm*, 2011; 47: 1255-1259.
- 18) Kawasaki Y: Study on insoluble microparticulate contamination at ampoule opening. *Yakugaku Zasshi*, 2009; 129: 1041-1047.
- 19) Abe S, Noda H, Miyako M, et al: Occupational exposure to anticancer drugs: usefulness of a closed drug-preparation system. *Showa Univ J Pharm Sci*, 2012; 3: 77-83.
- 20) Nakao N, Yoshida T, Hongou A, et al: An approach to reduce exposure to fluorescent indicators in preparing anticancer drugs. *J Jpn Soc Hosp Pharm*, 2009; 45: 255-258.
- 21) Harrison BR, Godefroid RJ, Kavanaugh EA: Quality-assurance testing of staff pharmacists handling cytotoxic agents. *Am J Health Syst Pharm*, 1996; 53: 402-407.
- 22) Human respiratory tract model for radiological protection. A report of a Task Group of the International Commission on Radiological Protection. *Ann ICRP*, 1994; 24: 1-482.

主論文

本論文の内容は以下の学術雑誌に公表した。

第1章

橋本貴子, 遠藤晋吾, 井上知美, 石渡俊二, 藤井一美, 安井友佳子, 石坂敏彦,
小竹武.

供給困難回避指標のための本邦における販売中止医療用医薬品に関する実態調査.

日本病院薬剤師会雑誌, 2024, 60(2), 1002-1007.

第2章

Kiko Hashimoto, Shunji Ishiwata, Tomomi Inoue, Takeshi Kotake.

Determination of Aerosol Particle Levels upon Ampule Opening.

Japanese society of occupational medicine and traumatology, 2022, 70(3), 102-107.

謝辞

本研究を行うに際し、御懇切なる御指導、御助言を賜りました近畿大学薬学部 小竹 武 教授に心より感謝いたします。

本研究を進めるにあたり、終始適切な御助言を賜りました堺市立総合医療センター 石坂 敏彦 副院長、近畿大学薬学部 石渡 俊二 准教授に感謝申し上げます。

本研究を実施するにあたり、御協力賜りました堺市立総合医療センター 安井 友佳子 薬剤技術局長、近畿大学薬学部 井上 知美 講師に感謝いたします。

本研究に御協力いただきました堺市立総合医療センターおよび近畿大学薬学部 臨床薬学部門 医療薬学分野の諸氏に感謝いたします。

最後に、本論文を執筆するにあたり、御高閲ならびに御助言いただきました近畿大学薬学部 長井 紀章 教授、西田 升三 教授に深く感謝いたします。