

## 平成15年度学術委員会 学術第5小委員会報告

## 高カロリー輸液の調製に関するガイドラインの策定

名古屋大学医学部附属病院

鍋島 俊隆 Toshitaka NABESHIMA

三重大学医学部附属病院

中尾 誠 Makoto NAKAO

京都桂病院

中西 弘和 Hirokazu NAKANISHI

名古屋大学医学部附属病院

杉浦 伸一 Shinichi SUGIURA

山田赤十字病院

谷村 学 Manabu TANIMURA

オブザーバー：名古屋大学医学部附属病院

愛知県病院薬剤師会無菌調剤・輸液業務研究会

加藤 勝義 Katsuyoshi KATO

山形大学医学部附属病院

東海林 徹 Toru SYOJI

京都大学医学部附属病院

橋田 亨 Toru HASHIDA

## 注射薬混合ガイドライン（日本病院薬剤師会）

## はじめに

## ガイドラインポリシーと策定の経過

本ガイドラインの素案は、平成11年度科学技術庁（現文部科学省）科学技術振興調整費緊急研究「院内感染の防止に関する緊急研究」研究代表者：荒川宜親（国立感染症研究所細菌・血液製剤部部長）の分担研究「静脈点滴注射剤などの衛生管理に関する研究」班が作成した「高カロリー輸液など静脈注射剤の衛生管理に関する指針」<sup>1)</sup>に参考資料として掲載したものを基本として改定を加えた。本ガイドラインは平成14年度、愛知県病院薬剤師会「無菌調剤・輸液業務研究会」において実践の可能性について検討を加えた後、日本病院薬剤師会学術第5小委員会においてさらに改定を加えたものである。本ガイドラインは、各施設や関連団体の特性に見合ったマニュアルを策定するための基本資料として利用されることを目的に策定されている。従って、本ガイドラインを一部修正後、または、そのまま無修正に採用していただくことを前提としているが、使用にあたっては出典を明記していただきたい。

平成11年度に素案が提出されてから、薬剤師関連学会により手が加えられることもなくすでに3年が経過した。その間、平成14年度厚生労働科学研究費補助金医薬安全総合研究事業「院内感染の防止のための医療用具および院内環境の管理および運用に関する研究」主任研究者：山口恵三（東邦大学医学部微生物学教室教授）の分担研究として行われた「静脈点滴注射剤などの衛生管理に関するガイドライン改訂」において、高カロリー輸液を行う際の原則として「高カロリー輸液製剤への薬剤の混合は、可能な限り薬剤部で無菌環境下で行う。」と記載された。

その解説において、薬剤混合は薬剤部内において無菌的に行われるべきである<sup>2)</sup>、また、注射薬調剤の衛生管理に関する最終的な責任は薬剤師にあるべきであり、すべての注射薬調剤の作業手順に関して薬剤師が監督指導を行うことが必要である、と明記された<sup>3)</sup>。また、カテーテルに関連したと思われるセラチア菌による院内感染の集団発生や血流感染のアウトブレイクは後を絶たない。一部にはアルコール等の消毒薬に抵抗性をもつ、芽胞菌による血流感染事例や多剤耐性緑膿菌による院内感染の集団発生も報告<sup>4)</sup>されている。また、脂肪乳剤やアミノ酸輸液への芽胞菌の混入事例等も報告<sup>5)</sup>されており、輸液の調製および保存の適切さが求められている。これらのことから無菌調製は薬剤師の管理下におかれるべきである。

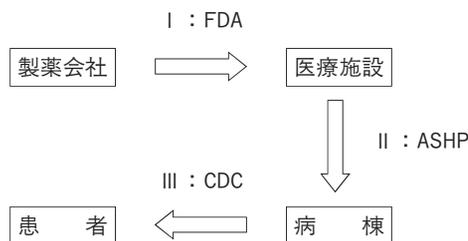
## 注射薬汚染の発生頻度

薬剤部において輸液剤を混合した時と一般病棟での混合において細菌汚染度を比較した報告<sup>6)</sup>では、高カロリー輸液を薬剤部（クラス100のクリーンベンチ内）で無菌混合した場合には全く細菌は検出されなかったのに対して、病棟で混合した場合には75例中11例（14.7%）に好気性菌が検出され、病棟での混合には高いリスクが伴うとされた。また、クリーンベンチで調製した製剤の抜き取り調査では細菌汚染が認められていないと報告されており<sup>7)</sup>、一方、病棟で混合された注射薬では細菌汚染が26.7%検出されたとの報告<sup>8)</sup>もある。米国では、病棟で注射薬が混合されておらず、米国での病棟環境下と無菌室との比較は困難である。しかし、注射薬混合の作業環境が汚染されていたことが原因と考えられる院内感染が報告<sup>9-12)</sup>されており、無菌製剤の調製環境が製剤の細菌汚染に影響することは明らかである。Rossらは、従来薬局

で添加されていた電解質を病棟で添加するように変更した直後に新生児10名にKrebsiella pneumoniae感染症が発生した例を報告<sup>13)</sup>している。これら医原性の感染症を未然に防ぐためには注射薬調製時の環境を整備する必要があり、疾病管理センター（CDC）のガイドラインにおいても薬剤部での無菌的混合を推奨している。高カロリー輸液製剤に混合された注射製剤が、不正確であったり汚染されたことが患者の罹病率および死亡率に影響を与えたという報告<sup>9)</sup>があるので、薬剤部で注射薬を調製する薬剤師や、病棟で注射薬に携わる看護師や医師の役割は重大である。

本邦において注射薬の混合方法を示した文献は多いが、それらは各施設で行われている方法を列記したものであり、無菌性を保証するための根拠には乏しい。また、無菌製剤調製に関する業務指針は調剤指針（第10改定）に示されており、米国薬局方の改定に伴う無菌操作の根拠づけに関連して記載されているが、本邦での推奨事項を示したのではない。また、1994年の改正GMPにおいてバリデーションが法律用語として登場したが、製薬企業を対象とした基準であり、薬局業務に影響を与えるものではなかった。

米国では輸液製剤が出荷され、薬局に供給されるまでの行程（I）、薬局で調製された製剤が病棟に供給されるまでの行程（II）および患者に投与されるまでの行程（III）について、無菌性を保証する基準が示されている。Iについては食品医薬品局（FDA）、IIについては米国ヘルスシステム薬剤師会（ASHP）、IIIについてはCDCが担当している（図1）。ASHPでは無菌製剤をリスク分類し、調製に関する情報を体系化しているが、本邦においてIIの行程に関する基準は存在しない。これら注射薬混合業務



FDA : Food and Drug Administration. Title21 Code of Federal Regulations. Part211 current good manufacturing practice for finished pharmaceuticals, United States. The United States Pharmacopeia, 22nd rev., and The National Formulary, 17th ed. Rockville, MD : The United States Pharmacopeial Convention ; 1989. Division of Manufacturing and Product Quality, Office of Compliance, Food and Drug Administration. Guideline on sterile drug products produced by aseptic processing. Rockville, MD : Food and Drug Administration ; 1987.  
ASHP : American Society of Health-system Pharmacists (ASHP). ASHP technical assistance bulletin on quality assurance for pharmacy-prepared sterile products. Am J Hosp Pharm. 1993 ; 50 : 2386-98.  
CDC : Centers for Disease Control. Guideline for prevention of intravascular infections. Am J Infect Control. 1983 11(5) : 183-93.

図1 米国における無菌製剤の管理

において無菌性を保証するための技術レベルは日本と米国とで差はなく、本邦においてもIIの行程を保証するためのガイドラインを薬剤師が作成する必要がある。

## ガイドラインの策定手順と適応範囲

今回、このガイドラインを作成するにあたって、日本薬局方第15改定<sup>14)</sup>、CDCによる手洗い<sup>15)</sup>、血管留置カテーテルの感染予防<sup>16)</sup>、米国薬局方における家庭で使用する無菌製剤の調製に関する情報<sup>17)</sup>、薬局で調製された無菌製剤の品質保証に関するガイドライン<sup>18)</sup>および国立大学医学部附属病院感染対策協議会・病院感染対策ガイドライン<sup>3)</sup>を参照した。また、最新の情報を収集するとともに、愛知県病院薬剤師会「無菌調剤・輸液業務研究会」に所属し、無菌調製に携わる病院薬剤師および開局薬剤師による外部評価を受けた。これらの推奨事項は病院に限るものではなく、地域薬局あるいは在宅医療を含む様々な薬局サービスに適応可能である。ただし、本ガイドラインは無菌的注射薬混合に関する指針を示すものであり、無菌製剤の製造業者に対する情報は含まれない。また、緊急事態時において薬剤師、看護師および医師が患者に投与するための薬物およびその調製には適応されない。また、一部の医薬品の調製に対して推奨事項が適応できない場合もあり得る。従って、緊急事態に際して推奨事項に合わない薬剤混合をするような依頼を受ける可能性もあるが、このような状況下で薬剤師は、専門的知識により問題となる混合手順に関連した潜在的な患者リスクとベネフィットを考慮すべきである。

推奨事項の裏付けとなる科学的データがある場合は参考文献を添付した。裏付けとなる既発表のデータがない推奨事項は、ガイドライン作成グループによる話し合いにより決定するか、または一般に容認された調製手順に準拠した。また、本素案は今後2年以内に再評価を受けることが望まれる。

## 論文調査法および根拠の強さと推奨度の定義

### 論文の調査方法

論文の調査は、我が国および欧米の静脈点滴注射の混合に関する主要な著書とMedline/PubMed, Cochrane Library, Best Evidence, 日本医学中央雑誌等のコンピュータ化されたデータベース、およびEvidence Based Medicine, ACP Journal Club等の2次情報雑誌を対象とした。さらに、必要に応じてハンドサーチも行った。

### 根拠の強さと推奨度の定義

各論文の根拠の強さは、Sackettら<sup>19)</sup>の方法を参考に引文文献にI～IIIまでランク付けした（表1）。ガイドライ

表1 臨床研究論文のランク付け

レベル	内容
I	臨床的比較研究
II	実験的比較研究・他のガイドラインや国の基準
III	比較のない症例報告等

表2 推奨のランク付け

推奨度	内容	表現
A	強く推奨する	～する。または、～しない。
B	一般的に推奨する	～した方がよい。または、～しない方がよい。
C	任意でよい	不明である。～してもよい。または、～しなくてもよい。

ンの性質上、輸液調製に関わるリスクを扱うことから、臨床治療ガイドラインの根拠に用いられるような比較研究を施行しにくい。従って、臨床的に検証された比較のある研究をIとし、非臨床的な比較研究をIIとした。また、実態調査等、比較のない研究をIIIとして分類した。さらに、根拠の強さに従って推奨の強さをランク付けした(表2)。これらの研究論文と推奨とのランクは必ずしも一致していない。臨床的比較研究によらなくてもその研究結果が明白であったり、事故報告等から明らかになった危険性の高い処置を否定する場合には、A-IIIという推奨がなされた。推奨の決定にあたっては委員の合議制によった。

このガイドラインは注射薬の無菌的混合に関する品質保証を目的としており、感染の危険性が高い混合操作は、比較研究等による実証的な研究を待つことなく強いレベルの推奨がなされるべきである。そのような場合は、研究論文のランクが推奨の強さ・ランクを規定しないことに注意していただきたい。

## 投与形態別輸液調製方法

患者への投与形態に基づいて無菌製剤を3群に分類した(表3)。投与形態による潜在リスクが最も低いものを汚染リスク1とし、汚染の危険度がより高い場合を2として区分した。さらに、複数の患者に使用することを目的に調製する製剤や無菌性を保証できない薬物を溶解もしくは混合して調製された製剤は汚染リスク3とした。従って、汚染リスクの数値が大きい製剤ほど調製時の無菌性が要求される。品質保証に関する推奨事項はこれらの汚染リスクに従って付記した。配合された無菌製剤で汚染リスク2に分類される製剤は、汚染リスク1に関する品質推奨事項を満たしているか、それ以上の環境を満

表3 投与リスクによる分類

汚染リスク1 すべてを満たす場合	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 室温において保存され、調製後28時間以内(調製から投与までのタイムラグ4時間を含む)にすべて投与される。</li> <li>2. 冷蔵庫に7日未満保存され、24時間以内にすべて投与される。</li> <li>3. 市販されている無菌の医薬品を、無菌バッグ内に滅菌された連結管等を用いて閉鎖系で注入し調製した製剤。</li> <li>4. 0.2<math>\mu</math>mに相当するフィルターを通して投与されるTPN製剤。</li> </ol>
汚染リスク2 いずれかに該当する場合	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 冷蔵庫保存期間が7日を超える製剤、あるいは室温で保存され、調製後28時間を超えて投与される製剤。</li> <li>2. 0.2<math>\mu</math>mに相当するフィルターを通さず投与されるTPN製剤。</li> </ol>
汚染リスク3 いずれかに該当する場合	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 非滅菌成分を含む製剤、または滅菌製剤であってもビーカー、メスフラスコ等の開放容器により混合された薬液を混合調製後に滅菌して投与する製剤。</li> <li>2. 滅菌された薬液を無菌的に複数の単位に分注して多数の患者に投与する製剤。</li> </ol>

たさなければならない。何らかの原因で汚染リスクの区分が不明確になった場合は、高い方の汚染リスクを適用する。薬剤師は特殊な混合液の無菌的調製や状況に応じて、どの汚染リスクを適応すべきかについて専門知識に基づいて判定する。多くの薬剤を配合した場合や汚染する危険の大きい投与部位、患者の免疫力低下、非滅菌成分の使用、市販の無菌製剤に微生物が発生する危険性、保管状況および配合から投与開始までの経過時間等、患者に対する潜在リスクを増大させる要因を考慮に入れる必要がある。ただし、汚染リスク3に関する推奨事項は注射薬の混合業務ではなく製剤業務である。

### 〈汚染リスク1に関する推奨事項〉

#### 1. 汚染リスク1の設備および装置

設備および装置について、次の諸点が推奨される。

- 1) 注射薬の調製は他の業務から隔てられた区域で行う(無菌室でなくてもよい)。(A-II)
- 2) 飛散した注射薬が細菌汚染の原因とならないように管理区域を定期的に清掃する。(A-II)
- 3) 床面に輸液剤等が付着していないように定期的に清掃する。(A-II)
- 4) 調製時に直接必要な物品のみを管理区域内に持ち込む。(A-II)
- 5) 無菌製剤は、クラス100環境で調製する(クリーンベンチ)。(A-II)
- 6) 消毒用エタノールによる薬品の浸漬はしないほうが良い。(B-III)

注射薬調製室への医薬品の搬入および職員の不必要な出入りが原因となる室内環境の汚染を最小限に抑え、管理区域内の作業面(例:カート、クリーンベンチ、カウンター等の表面)は、消毒用アルコールにより消毒する。管理区域を定期的に清掃し、飛散した注射薬による細菌

汚染の原因を除去する。床面の清掃は清潔な布による水拭きでよいが、汚染のひどい場合には両面界面活性剤による清掃消毒を行う。消毒用エタノールによる床の消毒は、床面を傷つける危険性や清掃担当者のアルコール吸入の観点から推奨しない。ただし、無菌室として運用されている管理区域を注射薬調製に使用している施設では、その部屋の使用目的により判断する。

コンピュータ入力、発注処理、ラベル作成、記帳等は、調製区域外で行う。清潔な環境を確保するため、管理区域は清潔で、十分明るく、十分な広さを備えていなければならない。手洗い用の温水および冷水が出る洗面台を近くに設置する<sup>20)</sup>。これらの施設が近くに設置できない場合は、速乾性擦り込み式消毒剤を用いてよい。ただし、明らかに汚染がある場合は、流水で十分洗浄する。製造業者、日本薬局方、厚生労働省の定めた保存条件に合致する換気あるいは室温調節の各装置、およびこれら製剤を保管するための冷蔵庫を備えなければならない。これらの薬品および調製後の製剤を別の部屋で保存管理する場合には、それらの設備を備える必要はない。管理区域の床は定期的に清掃できるよう耐水性のものを用い、じゅうたん、不織布等の清掃性が悪い材質は避ける。TPNを保管する冷蔵庫、棚およびその他の区域を清潔にしておく。

無菌製剤は、クラス100環境で調製する<sup>20)</sup>。この環境は、水平または垂直式クリーンベンチの層流フードの内部を意味する。汚染リスク2の調製に関する推奨事項を満たす設備であれば、汚染リスク1の調製に適合する。細胞毒性のある製剤を扱う際には安全キャビネットの中で調製する<sup>21)</sup>。これらの装置は連続運転するように設計されており、無菌処理の合間に層流フードの電源を切った場合はキャビネット内から室内空気を完全に排除するまで運転（15～30分）した後を使用する。室内循環式の安全キャビネットを用いる場合は、排気フィルター等を用いて抗がん剤による室内空気の汚染に配慮する。国内ではクラスIIとして販売されている。

注射薬の調製手順は文書として作成する。作業開始前に清潔区域の作業台並びにフード内部作業面のすべてを消毒用エタノールで消毒し、使用後も同様に消毒用エタノールで消毒する。層流フードの外表面は弱い洗剤もしくは適切な消毒剤（消毒用エタノール）で定期的に清掃する。ただし、消毒用エタノール中にも細菌が確認されていることを認知しておく必要があり、薬品を浸漬して消毒すると汚染のリスクとなる場合がある。従って、やむを得ず浸漬をする場合は頻りに消毒用エタノールを交換する。70%のイソプロピルアルコールはフードの透明な

プラスチック面を傷つけることがある。

クリーンベンチは、機器の定める期間ごと、または設置場所を移動した際には、専門業者による点検証明を受けて完全性を確認する<sup>22)</sup>。クリーンベンチの1次フィルターは、決められた手順に従って定期的に清掃し、必要に応じて交換する。

## 2. 汚染リスク1の服装

服装について、次の諸点が推奨される。

- 1) 管理区域内では清潔な白衣を着用し、混合作業を行う場合は清潔な専用の長袖ガウンで、袖口が縮まる構造のものを使用する。(A-II)
- 2) 頭髪を覆う帽子およびマスクを着用する。(A-II)
- 3) 注射薬の調製前は手と腕を抗菌皮膚洗浄剤で洗浄し、パウダーフリーの非滅菌手袋を着用する。(A-III)
- 4) 非滅菌手袋の表面は、クリーンベンチの層流フード外での作業を行うたびに繰り返し消毒用エタノールにより消毒する。その際に手袋の破損をチェックし、破損があれば交換する。(A-III)
- 5) 手袋をはずした時は手洗いをするか、アルコール含有の速乾性擦り込み式消毒薬により消毒する。(A-II)
- 6) クリーンベンチでの調製に従事する職員は、粒子発生量の少ない清潔な衣類カバー、ガウン等を着用する。(A-II)

清潔な白衣を着用するよう、すべての職員に対して義務づける。清潔なガウンまたは伸縮性があり、袖口が縮まる上着が推奨される。クリーンベンチ内で腕が露出しないように注意する。指輪などは最小限に抑えるか、はずしておく。頭髪および髭は覆っておく。注射薬調製中はマスク着用が推奨される。注射薬の調製にあたる職員は、適切な抗菌皮膚洗浄剤で手と腕（肘まで）を洗浄するか、またはアルコール含有の速乾性擦り込み式消毒薬により消毒する。クリーンベンチでの調製に従事する職員は、粒子発生量の少ない清潔な衣類カバー、ガウン等を着用するよう義務づける。衣類から発生する微粒子は汚染の原因となるとともに、ヘパフィルターの交換頻度を上げる。パウダー付手袋は、クリーンベンチのヘパフィルターの寿命を低下させる可能性があるため、着用後に水洗いしパウダーを洗い流すか、パウダーフリーの手袋を着用すべきである。また、非滅菌手袋を用いクリーンベンチ内で作業する前にアルコールで消毒する。一般に、この程度のアルコール噴霧で手袋が損傷する危険性は少ないが、アルコールに弱い材質の手袋の使用は避ける。ニトリルゴム製の手袋が推奨される。

## 3. 汚染リスク1の無菌技術および製剤調製

無菌技術および製剤調製について、次の諸点が推奨さ

れる。

- 1) 注射薬の調製時には会話を最低限に抑える。(A-III)
- 2) 調製用の薬品および無菌空バック（使用する場合）の汚染、破損および使用期限をチェックする。(A-II)
- 3) クリーンベンチの作業台への薬品搬入時には消毒用エタノールを噴霧する。外包装の汚染が激しい場合は、事前に管理区域外で剥がすか洗浄しておく。(A-III)
- 4) 薬液混合時にフィルターを用いなくてもよい。(A-II)
- 5) 高カロリー輸液、末梢静脈用アミノ酸加総合電解質液への薬品混合は、クラス100環境の中で無菌操作を用いて調製する方がよい。(B-II)
- 6) 薬剤師は混合する成分の安定性、配合変化、患者への適合性を確認し、疑問がある場合は主治医に問い合わせる。(A-II)
- 7) 使用する薬液はプレフィルドタイプを用いた方がよい。(B-II)

管理区域内における飲食や喫煙は、管理区域の細菌汚染につながるのを禁止する。注射薬調製中の清潔区域内での不必要な会話は、ミス招くばかりではなく唾液を介した汚染につながるのを最低限に抑える。個々の薬品および容器を使用する前に、破損、有効期限、製剤の完全性を検査する。期限超過、不適切な保管、欠陥がある製剤は、無菌製剤の調製に用いない。製薬企業に問題があると判断される欠陥製品はただちに厚生労働省宛てに報告する<sup>23)</sup>。

無菌操作を用いて調製する際に、針、注射筒部品（プランジャー、注射針接合部（ハブ））に手指が接触しないよう注意する。溶解を必要とする粉末製剤は、適切な希釈液で慎重に攪拌し粉末を完全に溶解する。

混合する成分は参考文献に準拠して、安定性、配合変化、適合性を確認する。溶液浸透圧およびpHに関する生体への影響に配慮し、投与経路に適合する最終製剤が出来上がるように調製成分を事前に監査する。

高カロリー輸液、末梢静脈用アミノ酸加総合電解質液への薬品混合は、クラス100環境の中で無菌操作を用いて調製しなければならない。

無菌調製行程を開始する都度、および管理区域に再入室する都度、職員は抗菌皮膚洗浄剤を用いて手および前腕を十分な時間をかけてスクラブするか、アルコール含有速乾性擦り込み式消毒薬で手指を十分に消毒する。職員は決められたガウンを着用する。無菌製剤の調製に必要な材料だけをクラス100環境内に入れる。アンプル、バイアル、調製用具（注射筒等）をクラス100環境内に入れる前に、それぞれの表面を消毒用エタノールで消毒する。

無菌調製に使用する薬品はこれら清潔区域へセットするが、クリーンベンチ内に流れる気流を妨げてはならない。層流フードの手前の端から約15cm以上奥側で調製作業を進める。フード内で無菌製剤を同時に調製する職員の数は最小限に抑える。重要な作業区域内部が混雑すれば、気流を乱したり、調製上の誤りを招く可能性が増大する。同様に、フード内で同時に調製する製剤数もクリーンベンチ内の作業スペースに見合ったものでなければならない。

無菌製剤の調製前、調製中、調製後に薬剤師は原本の処方せん、処方指示書、あるいは相応する他の文書（例：コンピュータ入力された患者特性、薬剤師が確認した処方せんから作成したラベル）と照合して、調製成分および量を確認した後に払い出す。成分が正しく注入されたことを確認するため、混合が終了したTPNを監査する。監査方法は、TPNの計量並びに目視確認により実施する。例えば、TPNの重量（グラム）を調製処方記録書類に記入し、日付を入れて薬剤師が署名する。現行の薬局方の基準では各製剤に含まれる過量分が不明確であるため、製剤の実重量は事前に設定した許容差の枠内あるいは経日的な比較により許容範囲に収まっていなければならない<sup>24)</sup>。特定成分が添加されていることを確認する目的には屈折率測定値を利用する<sup>25)</sup>。

プレフィルドシリンジの使用により調製時の汚染を減少させる可能性がある<sup>26)</sup>。在宅で輸液剤混合や病棟で注射薬を混合する場合には、プレフィルドシリンジの使用で注射薬汚染を防止できる可能性がある。ただし、クリーンベンチ内で使用した場合の効果は検証されておらず、経済性を考慮して用いる。自動調製装置を利用して調製する場合は、調製を開始する前に調製装置に入力したデータを薬剤師が確認する（現在までに1社の製品が入手可能）。薬液への細菌混入が起こらないよう十分に注意し、不適切な配合順序（微量元素製剤と補正用電解質液等）による配合変化が起こらないよう事前に確認する。米国では、自動混合行程の開始前に各バルク容器の開始時点における内容量の高さに印をつけることで、混合行程の終了後に予想量と比較した終了時のレベルが妥当な高さであるか否か判断し、さらに自動装置の操作員は混合行程の進行中に装置を観察して、装置が正しく作動している旨を確認している（すべての部位が作動しているか点検<sup>27)</sup>。監査法は無菌操作により調製されたTPNと同様に実施されている。

混合方法にかかわらず、製品または成分が正しく混合または保管されたか疑わしい場合は、その製剤を破棄する。

#### 4. 汚染リスク1のラベル付け

ラベル付けについて、次の諸点が推奨される。すべての注射薬は間違った患者に投与されることがないように配慮が必要である。病棟ではTPNの含有成分あるいは混合されている薬品の情報は、貼付されたラベルの記載事項以外から得ることができないからである。無菌製剤には最低限下記の情報を表示したラベルを貼付すべきである。

- 1) 患者名および他の適切な患者識別記号（病棟、患者番号、処方指示コード等）。(A-II)
- 2) すべての溶液および成分の名称、量、濃度（該当する場合）。(A-II)
- 3) 調製日（該当する場合は時間も表示）。(A-II)
- 4) 適切であれば、処方された投与計画（投与速度と投与経路を含む）を記入する方が良い。(B-II)
- 5) 適宜必要な補助的表示（注意書きを含む）。(A-II)
- 6) 保管上の必要条件。(A-II)
- 7) 責任薬剤師の名（印あるいはイニシャル）を記載する方が良い。(B-II)

処方せんまたは調製指示書の与薬番号をラベルに記入しておくことも有効である。通常、外来患者に渡す製剤にはこの情報が必要とされる。ラベルは読みやすい文字で表示し、無菌製剤の投与中に読み取れる（可能であれば）ように貼付しておく。汚染リスク1の製剤は別に有効期限が設定されているので、調製日を記載する。また、責任薬剤師の名は病棟からの問い合わせに有効である。

#### 5. 汚染リスク1の最終製剤の評価

最終製剤の評価について、次の諸点が推奨される。

- 1) 製剤が正確に配合された旨を専任の薬剤師が監査し、サインまたは印を押す。(A-II)
- 2) 調製時に混合した薬剤の空容器および残量をチェックする。(A-II)
- 3) 秤量監査をしてもよい。(C-III)

調製が完了した時点と、投与する際にもう一度、最終製剤を点検し、容器からの漏れ、容器の完全性、容器の曇り、溶液中の粒子、適正な溶液の色、溶液の量を調べる。秤量監査は大容量の製剤同士の混合や、日々の秤量の比較により有効な場合があるが、液量の少ない薬品の誤差を判断できない。従って、調製時の空アンプルや薬液残量を監査する必要がある。

#### 6. 汚染リスク1の調製マニュアル等の文書作成

各施設の方針と手順および厚生労働省の規定に準拠して、以下の各項を文書に記録し保存しておくこと。

- 1) 安全管理の面から、調製手順を明記した文書を作成する。(A-II)

- 2) 無菌製剤の調製に使用した処方せん、処方指示書、あるいは相当する他の文書を保存する。(A-II)
- 3) 無菌製剤調製記録を作成し保存する。(A-II)

無菌製剤の品質を保持するために、担当する職員の技術を均一にすることが望まれる。そのためには業務内容の手順書を作成する必要がある。また、新たに担当する職員の教育にも活用できる。無菌調製の記録簿は無菌製剤処理加算の請求に必要である。

#### 〈汚染リスク2に関する推奨事項〉

##### 1. 汚染リスク2の設備および装置

汚染リスク1に関するすべての推奨事項に加えて、汚染リスク2の設備および装置について、次の諸点が推奨される。

- 1) 注射薬の調製はクラス10,000（または、より良好）の条件を満たす管理区域内に正しく設置されたクラス100の環境下で行う。(A-II)
- 2) また、隣接する区域に対して陽圧にしておくことが推奨される。(A-II)
- 3) 管理区域の床は表面をきれいに清拭できない材質を避け、少なくとも1日1回清拭清掃する。(B-II)

注射薬の調製は、クラス10,000（または、より良好）の条件を満たす管理区域内に正しく設置されたクラス100の水平または垂直層流フードの内部で行う<sup>20)</sup>。管理区域内または無菌室内で使用する清掃用材（例：モップ、スポンジ、殺菌消毒剤）は慎重に選定する。粒子発生量の少ない素材で作られたものでなければならない。再使用する場合は、次に使用するまでの間に清掃用材を洗浄し、消毒しておく。クリーンベンチ内の作業台（例：層流フードの内側）は、決められた方針と手順に従って、頻繁に、また調製行程の前後に、消毒用エタノールを使って消毒する。管理区域の床は少なくとも1日1回消毒する。管理区域内のカーペットまたは多孔性タイルの床・壁・天井は、表面を正しく消毒できないため使用を避ける。クリーンベンチの外側、管理区域内に設置された棚、カート、テーブル、イス等の什器表面は1週間に1回、消毒用エタノールで清拭する。また、輸液バッグの破損等、予期せぬ汚染の発生ごとに清拭消毒する。壁は少なくとも1ヵ月に1回清掃する。一般的に環境の消毒は意味がないとされるが、これらの設備に多剤耐性菌が確認され、薬剤師の手からも同様の菌が確認されたという報告<sup>28)</sup>がある。管理区域が中央の組織であり、汚染源となった場合の施設全体への影響を考慮する必要がある。汚染リスク2の調製に適した環境を確実に維持する上で、有効な環境監視プログラムを書面にしておく<sup>29)</sup>。書面にした計画および予定表に従って、空気および作業台のサン

プルを採取することが推奨される<sup>29)</sup>。この実施計画と採取頻度は、管理区域が相応する条件を満たしていること、およびクリーンベンチ内または安全キャビネット内がクラス100の条件を満たしていることを確認できるよう記録する。また、許容限度（閾値または限界レベル）並びに閾値を超えた場合にとるべき対応処置を明確に記述しておく。

管理区域内の粒子数を減らす効果を補助するため、防護壁（例：プラスチックカーテン、仕切り板、壁）で隔てられた前室を設ける。前室では手洗い、ガウンおよび手袋を着用する。無菌室に搬入する薬品の包装およびボール箱の取り外しは、前室を用いるかパスボックス等を利用し、管理区域の環境を悪化させないように心がける。

## 2. 汚染リスク2の服装

1) 汚染リスク1に関する服装の条件をすべて満たすこと。(A-II)

2) 管理区域内では不織布などの粒子発生量の低い素材を用いた衣類を着用する。(A-II)

3) 管理区域の清潔度を維持する上で、靴カバーもしくは専用の履物を使用する。(A-II)

汚染リスク1に関する推奨事項をすべて満たしていること。すべての汚染リスク2の無菌製剤について、調製の際に非滅菌手袋、ガウン、マスクを着用することが推奨される。手袋を使用していても、清潔なガウン、カバーオール、伸縮性で締まる袖口のついた非開放的な上着が推奨される。これらの衣服は、不織布等の粒子発生量の低い素材を用いたものにする。管理区域の清潔度を維持する上で、靴カバーが役に立つと思われる。

## 3. 汚染リスク2の無菌技術および製剤調製

1) 汚染リスク1に関する推奨事項をすべて満たしていること。(A-II)

2) 薬液混合時にフィルターを用いた方が良い。(A-II)

3) 責任者を置き、処方せんもしくはそれに準拠した作業票を用いて調製する。(A-II)

製剤の汚染リスクに関わりなくクラス100環境下で輸液剤は調製されるので、無菌技術は汚染リスク1の手順を準拠する。バイアルに針を差し込む際はゴムのコアリングを発生させないよう慎重に行い、コアリングが発生した場合は0.8 $\mu$ m程度のフィルターを用いて混合する。

我が国で市販されている脂肪を含むダブルバッグ製剤は0.2 $\mu$ m相当の混合用フィルターを装着しているため無菌室で調製する必要はない。

調製する無菌製剤について作業手順を作成する。処方せんあるいは処方せんと照合済みの書面を調製用作業票

として使い、これに準拠して調製する。作業手順には、製法、成分、調製の手引きまたは手順、見本ラベル、評価および試験の必要条件を盛り込んでおく<sup>30)</sup>。調製作業票を使って以下の各項を記録しておく。

1) すべての溶液および成分とそれぞれの分量、濃度、容量。

2) 製剤の有効期限。

3) 調製年月日。

4) 調製に携わった職員の識別（例：イニシャル、略号、署名もしくはコード番号）。

5) 最終製剤の監査記録。

6) 保管必要条件。

7) 無菌調製中に使用した特殊な機器（例：特殊な自動調合装置）。

8) 適合する場合は、実際の注入量と予想注入量の比較。調製の手引き・記録に関する個別の文書作成を容認する方針と手順を定める。どのような文書を作成しても、TPNに関するすべての記録を容易に取り出せるように管理されていなければならない。注射薬の処方せんを代用しても良い。

## 4. 汚染リスク2のラベル付け

汚染リスク1に関する推奨事項をすべて満たす。

## 5. 汚染リスク2の最終製剤の評価

汚染リスク1に関する推奨事項をすべて満たす。

## 6. 汚染リスク2の文書作成

汚染リスク1に関する推奨事項をすべて満たす。

## <汚染リスク3に関する推奨事項>

### 1. 汚染リスク3の設備および装置

汚染リスク1および2に関するすべての推奨事項に加えて、汚染リスク3の設備および装置について、次の諸点が推奨される。

1) 隣接する区域とは、エアージャワーによって隔てられた前室を有することが推奨される。(A-II)

注射薬の調製は、クラス10,000（または、より良好）の条件を満たす管理区域内に正しく設置されたクラス100の水平または垂直層流フードの内部で行う。管理区域内または無菌室内で使用する清掃用材（例：モップ、スポンジ）は、無菌室用の低粒子発生素材を使用する。床面の清掃やクリーンベンチ内を清拭するのに用いた清掃用材は使い捨てのものを利用する。汚染リスク3の調製に適した環境を確実に維持する上で必要な環境監視プログラムを書面にし、計画および予定表に従って空気および作業台のサンプルを採取することが推奨される。この実施計画と採取頻度は、管理区域が相応する条件を満たしていること、およびクリーンベンチ内または安全キャ

ピネット内がクラス100の条件を満たしていることを確認できるよう記録する。また、許容限度（閾値または限界レベル）並びに閾値を超えた場合にとるべき対応処置を明確に記述しておく。管理区域内の粒子数を減らす効果を補助するためエアシャワーで隔てられた前室を設ける、前室では手洗いをしガウンおよび手袋を着用する、無菌室に搬入する薬品の包装およびボール箱の取り外しは管理区域外で行う、専用のパスボックス等を利用し管理区域の環境を悪化させないように、管理区域へ持ち込む前に容器および用品の表面の清掃および消毒を行うこと等が挙げられる。

## 2. 汚染リスク3の服装

汚染リスク2に関する推奨事項をすべて満たす。

## 3. 汚染リスク3の無菌技術および製剤調製

汚染リスク2に関する推奨事項をすべて満たす。

## 4. 汚染リスク3のラベル付け

汚染リスク1に関する推奨事項をすべて満たす。

## 5. 汚染リスク3の最終製剤の評価

汚染リスク1に関する推奨事項をすべて満たす。

## 6. 汚染リスク3の文書作成

汚染リスク1に関する推奨事項をすべて満たす

## 付

### 無菌室：

空中浮遊粒子の濃度が制御されている部屋で、1ヵ所以上のクリーンゾーンが設けられているもの（クリーンゾーンとは、指定された空中浮遊粒子清浄度クラスを満たすべく空中浮遊粒子の濃度を制御している、範囲を限定した空間のことである）。クリーンゾーンは、1立方フィート（0.0283立方メートル）の空気中に含まれる0.5μmまたはそれ以上の大きさをもつ粒子の最大許容数に基づいて分類される。例えば、クラス100クリーンゾーン内における0.5μmおよびそれ以上の大きさをもつ空中浮遊粒子の数は、1立方フィート当たり合計100個を超えないものとする<sup>32)</sup>。

米国連邦規格		JIS B9920	ISO 14644	半導体分野
209D	209E			
—	—	クラス1	ISO1	—
—	—	—	—	クラス1
—	—	クラス2	ISO2	—
—	クラスM1	—	—	クラス10
クラス1	クラスM1.5	クラス3	ISO3	—
—	クラスM2.0	—	—	クラス100
クラス10	クラスM2.5	クラス4	ISO4	—
—	クラスM3	—	—	クラス1000
クラス100	クラスM3.5	クラス5	ISO5	—
—	クラスM4	—	—	クラス10000
クラス1000	クラスM4.5	クラス6	ISO6	—
—	クラスM5	—	—	クラス100000
クラス10000	クラスM5.5	クラス7	ISO7	—
—	クラスM6	—	—	—

## おわりに

混合された注射薬の無菌性、安全性、有効性を確保（品質保証）するためには、注射薬に起因する感染症の発生状況等の実態を把握する必要がある。しかし、本邦では実施した結果に対する評価基準も曖昧であり、ガイドラインに基づく実施法が確立されてないために、実際には行いようがなかった。米国では、テクニシヤンの導入あるいはNutrition Support Team (NST) の活動により薬剤師が中心となった品質保証体制が構築されている<sup>31)</sup>。本邦では注射薬の無菌調製に関する診療報酬が薬剤師に与えられており、無菌調製の重要性について報告されているにもかかわらず、ほとんどの施設では病棟において看護師による注射薬混合が行われている。米国と本邦の衛生管理の程度に大きな差があるとは考え難く、注射薬の調製業務は薬剤師の管理下に置かれるべきで、少なくともTPNの調製業務は薬剤師が実施すべきである。しかし、輸液療法の安全性は、注射薬を無菌的に調製するだけで確保できるものではなく、むしろ、輸液処方内容の監査、あるいは輸液ライン由来の細菌汚染、配合変化および刺入部の衛生管理、輸液に適したラインの選択などもそれに劣らず重要である。また、静脈輸液の安全性確保のためには、本邦においても可能であればNSTを導入し体系的な輸液療法の管理体制を構築することが必要である。

## 文 献

- 1) 武澤 純, 飯沼由嗣, 井上善文, 太田美智男, 川村孝, 榎原陽子, 東海林徹, 杉浦伸一, 多治見公高, 土井まつ子, 仲川義人, 山口恵三, 荒川宜親: 平成11年度科学技術振興調整費緊急研究「院内感染の防止に関する緊急研究」分担研究「静脈点滴注射剤などの衛生管理に関する研究」班研究報告書「高カロリー輸液など静脈注射剤の衛生管理に関する指針」, 科学技術庁, 2000.
- 2) Langford SA: Microbial survival in infusion fluids: the relevance to the management of aseptic facilities. *Hosp Pharm*, 7, 228-236 2000.
- 3) 国立大学病院感染対策協議会・ガイドライン策定委員会: 国立大学医学部附属病院感染対策協議会・病院感染対策ガイドライン, (II) 2002.
- 4) Hsueh PR, Teng LJ, Yang PC, Pan HL, Ho SW, Luh KT: Nosocomial pseudoepidemic caused by *Bacillus cereus* traced to contaminated ethyl alcohol from a liquor factory. *J Clin Microbiol*, 37, 2280-2284, (III) 1999.
- 5) Matsumoto S, Suenaga H, Naito K, Sawazaki M, Hiramatsu T, Agata N: Management of suspected nosocomial infection: an audit of 19 hospitalized

- patients with septicemia caused by *Bacillus* species. *Jpn J Infect Dis*, **53** (5), 196-202, (III) 2000.
- 6) 豊口義夫, 仲川義人:高カロリー輸液調製時およびセット交換時の細菌汚染について, *Pharmacy Today*, **4**, 27-33, (II) 1991.
  - 7) 高山 哲, 松本浩一, 岡野善郎ほか:IVHの細菌汚染, 久看校紀要, **11**, 67-70, (V) 1991.
  - 8) 橋本 守, 長谷川博康, 木村 緑ほか:混合輸液療法における細菌汚染, 日本農村医学会雑誌, **41**, 1038-1041, (III) 1993.
  - 9) Hughes CF, Grant AF, Leckie BD *et al.*: Cardioplegic solution: a contamination crisis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, **91**, 296-302, (III) 1986.
  - 10) Anon.: ASHP gears up multistep actionplan regarding sterile drug products. *Am J Hosp Pharm*, **48**, 386, 389-390 News., (III) 1991.
  - 11) Dugleaux G, Coutour XL, Hecquard C *et al.*: Septicemia caused by contaminated parenteral nutrition pouches: the refrigerator as an unusual cause. *J Parenter Enter Nutr*, **15**, 474-475, (III) 1991.
  - 12) Solomon SL, Khabbaz RF, Parker RH *et al.*: An outbreak of *Candida parapsilosis* blood infections in patients receiving parenteral nutrition. *J Infect Dis*, **149**, 98-102, (II) 1984.
  - 13) Ross BS, Peter G, Dempsey JM: *Klebsiella pneumoniae* nasocomial epidemic in an intensive care nursery due to contaminated intravenous fluid. *Am J Dis Child*, **131**, 712, (III) 1977.
  - 14) 日本薬局方第15改定 (II).
  - 15) Centers for Disease Control: Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings 2002 Morbidity and Mortality Weekly Report 51 RR-16, (II).
  - 16) Centers for Disease Control: Guideline for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections 2002 Morbidity and Mortality Weekly Report 51 RR-10, (II).
  - 17) Anon.: Sterile drug products for home use. *Pharmacopeial Forum*, **19**, 5380-5409, 1993.
  - 18) ASHP Guidelines on Quality Assurance for Pharmacy-Prepared Sterile Products. *Am J Health-Syst Pharm*, **57**, 1150-1169, (II) 2000.
  - 19) Sakett DL: Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest*, **95**, 2 S-4S 1989.
  - 20) Federal Standard No. 209E. Airborne particulate cleanliness classes in cleanroom and clean zones. Washington, DC: General Services Administration, (G) 1992.
  - 21) American Society of Hospital Pharmacists. ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. *Am J Hosp Pharm*, **47**, 1033-1049, (II) 1990.
  - 22) Bryan D, Marback RC: Laminar-airflow equipment certification: what the pharmacist needs to know. *Am J Hosp Pharm*, **41**, 1343-1349, (II) 1984.
  - 23) Kessler DA. Med Watch: the new FDA medical products reporting program. *Am J Hosp Pharm*, **50**, 1921-1936, (II) 1993.
  - 24) Murphy C: Ensuring accuracy in the use of automatic compounders. *Am J Hosp Pharm*, **50**, 60, Letter., (III) 1993.
  - 25) Meyer GE, Novielli KA, Smith JE: Use of refractive index measurement for quality assurance of pediatric parenteral nutrition solution. *Am J Hosp Pharm*, **44**, 1617-1620, (II) 1987.
  - 26) 佐藤健太郎, 仲下知佐子: プレフィルドシリンジの在宅医療への応用に関する検討, 新薬と臨床, **48**, 499-506, (II) 1999.
  - 27) Brushwood DB: Hospital liable for defect in cardioplegia solution. *Am J Hosp Pharm*, **49**, 1174-1176, (III) 1992.
  - 28) Zembrzuska-Sadkowska E: The danger of infections of the hospitalized patients with the microorganisms present in preparations and in the hospital environment. *Acta Pol Pharm*, **52** (2), 173-178, (III) 1995 Mar-Apr.
  - 29) Avis KE, Lachman L, Lieberman HA, eds.: Pharmaceutical forms: parenteral medications. Vol. 2. New York, Marcel Dekker, (II) 1992.
  - 30) Boylan JC: Essential elements of quality control. *Am J Hosp Pharm*, **40**, 1936-1939, (II) 1983.
  - 31) Gil Hardly and Tim Sizer: chart the key role of the parenteral nutrition pharmacist in ensuring the patient's needs are safely and appropriately. *Nutrition*, **95**, 61-67, (III) 1999.
  - 32) Nagao T, Ozawa A, Sasaki S: Maintenance of germ-free environment and its clinical utility. *Jpn J Clin Oncol*, **13** Suppl 1, 103-110, (III) 1983.