

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」

## 総括研究報告書

# 注射用抗がん剤等の安全な複数回使用に関するポジションペーパー

研究代表者 加藤 裕久

昭和大学 薬学部 臨床薬学講座  
医薬情報解析学部門 教授

### 研究要旨

注射用抗がん剤等の高額な医薬品の残液が廃棄されることによる医療費の損失は膨大である。その方策として、一定の条件のもと 1 つのバイアル製剤を複数の患者で使用するマルチユース（複数回使用）が、諸外国で実施されている。我が国では、従来、1 回使用して廃棄する単回使用（シングルユース）が、ほとんどの注射剤で行われていた。1 つのバイアル製剤を複数回使用することによる感染の危険性、取り間違い等による重大な医療事故の発生、調製作業の増加による患者待ち時間への影響と薬剤師業務の負担の増加などが懸念される。本研究班では、我が国で注射用抗がん剤等の残液を安全に複数回使用するための指針をポジションペーパーとして取りまとめた。

安全な複数回使用に関する研究として、残液の複数回使用時の安全性に関する検討、安全に複数回使用する医療現場での無菌調製環境に関する検討、調製者の安全性を考慮した無菌調製手順の検討、複数回使用に伴う調製業務への影響に関する検討を行った。そして、注射用抗がん剤等の医療費の適正使用に関する検討として、医療機関を対象とした注射用抗がん剤の使用状況の調査及びそれに基づく残液に関する試算、製薬企業を対象とした注射用抗がん剤の小規格製剤の製造販売に要するコスト等に関する調査を行った。

1 つのバイアル製剤を安全に複数回使用するための調製環境は、安全キャビネット（ISO Class 5）（BSC）の使用、無菌室（ISO Class 5）に設置された BSC の使用が望ましいが、一般注射製剤室等（ISO Class 8）に設置された BSC を使用する。調製手順は、日本病院薬剤師会監修「抗がん薬調製マニュアル」に準拠した無菌調製の実施、調製者への抗がん剤の曝露の危険性を回避するための曝露防止用閉鎖式薬物移送システム（CSTD）の使用の推奨、同一バイアル製剤の穿刺回数は 2 回まで、ISO Class 8 相当の一般注射製剤室等に設置した冷蔵庫あるいは室温保管庫への保管、保管庫あるいは BSC 内での保管は最初に穿刺した当日のみ、施設毎の調製手順書の作成である。

施設で調製方法、保管方法・期間等を変更する場合は、無菌性と安全性について、各施設で十分に検証後、実施しなければならない。

注射用抗がん剤の使用状況調査を基にした試算結果より、残液を同日内に複数回使用することにより、廃棄量を 1/3～2/3 に削減できることが示された。新たな小規格製剤やマルチドース製剤の開発の問題点も浮き彫りになった。

今後の課題として、複数回使用する抗がん剤の選定とその基準、日本人の実投与量に見合った適切な製剤規格の開発、体表面積等で算出される投与量と実投与量の検討などが挙げられる。

## 研究分担者

田崎嘉一（旭川医科大学・病院 薬剤部・教授、薬剤部長）

中山季昭（埼玉県立小児医療センター 薬剤部・副技師長）

成川 徹（北里大学 薬学部 臨床医学・教授）

濱 宏仁（神戸市立医療センター 西市民病院 薬剤部・副薬剤部長）

山口正和（国立がん研究センター東病院 薬剤部・薬剤部長）

## 研究協力者

遠藤一司（日本病院薬剤師会・専務理事）

小野 尚志（旭川医科大学・病院 薬剤部・副薬剤部長）

半田智子（昭和大学 薬学部 薬剤情報学講座 医薬情報解析学部門・助教）

米村雅人（国立がん研究センター東病院 臨床研究支援部門 研究企画推進部 安全管理室・安全管理室長）

## A．研究目的

平成26年度の国民医療費は40兆8,071億円にのぼり、国民皆保険の維持が政府としての大きな課題となっている。体重換算で用量が設定されている注射剤では残液が生じる場合があり、安全性の観点から残液は破棄されている。このような院内残液が、抗がん剤だけで720億円にのぼると試算されており、この院内残液を減らすための方策を検討することは重要な課題と言える。

一方、抗がん剤の多くは、患者の体表面積換算等により用量が設定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。そして、抗がん剤のような高額医薬品に対する残液廃棄の問題が提起されており、シングルユース（単回使用）バイアルをマルチユース（複数回使用）した場

合の医薬品購入費削減の試算が報告されている<sup>1,2)</sup>。

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)」<sup>3)</sup>が発出され、1つのバイアルを2名の患者に同時に調製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。一方、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製と監査の手順が崩れ、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<sup>4)</sup>。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、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損失は免れない<sup>5)</sup>。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が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の1つであるが、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いる。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。

抗がん剤を安全に複数回使用する方策として、市販の曝露防止用閉鎖式薬物移送システム（CSTD）を用いて、保存剤の添加がない無菌注射溶液のシングルユース（単回使用）用バイアルの無菌性を維持できると結論付け

た報告がある<sup>6)</sup>。海外においては、CSTDを用い、シングルユース（単回使用）用バイアルをマルチユース（複数回使用）で使い、院内残液の廃棄量を減らし、医療費削減の取り組みが既に行われている。

米国薬局方(United States Pharmacopeia: USP)第797章では、院内残液の取り扱いに関してガイドラインに規定されており、一部の医療機関ではこのガイドラインに基づき、上記のような取り組みが実施されている。一方、日本では同様のガイドラインはなく、特に安全性の観点から危惧されている。また、大規模医療機関にがん患者が集中する米国とは異なり、日本では一般的な医療機関でも抗がん剤注射剤を使用したがん化学療法が行われていることから、USP 第797章で規定するような厳格なガイドラインを国内に導入することは困難であるため、日本の医療現場に即した指針の導入が必要であると考えられる。

この指針を策定するために、安全に複数回使用する環境基準、調製者が安全に複数回使用する基準、複数回使用することによる医療安全上の負担増や医療過誤等の発生要因について、検討する必要がある。

また、院内残液を活用した場合の医療費適正化効果については、実際に院内残液を活用した際のデータをもとに残液の削減額を算出し、薬剤の安全性を確保するための設備や器具、医療従事者の負担等にかかるコストと比較して、院内残液の活用方策がどの程度医療費の適正化に資するかを検討する。また、院内残液の削減に向けて、その活用の可能性を探るだけでなく、医薬品製造販売業者による小規格製剤の製造販売や、国内外の一部の製品で販売されているマルチドースバイアルの我が国における開発・普及の可能性等を含めて、多角的に検討しなければならない。

本総括研究報告書は、我が国における注射用抗がん剤等の残液の複数回使用による適切

な調製環境を含めた調製方法と保管条件、そして医療費削減の方策について、本研究班のポジションペーパーとして取りまとめる。

## B．研究方法

注射用抗がん剤等の安全な複数回使用に関する検討

### 1. 注射用抗がん剤の複数回使用する基準に関する国内外の文献調査

米国をはじめとする諸外国での注射用抗がん剤の複数回使用する場合の基準（複数回使用時間、保管条件、使用回数等）について、文献調査を行う。

### 2. 残液の複数回使用時の安全性に関する検討

注射用抗がん剤の複数回使用時の微生物学的安全性について検討する。

#### 2-1. 細菌混入確認試験による複数回使用時の調製・保管条件・操作手順の安全性の検討

バイアル残液の複数回使用前に消毒用エタノールによる清拭を行うことを前提に、その手順、保管条件およびCSTD使用の有効性について検討する。

ゴム栓または3種類のCSTDを接続した培地充てん模擬バイアル製剤に枯草菌を塗布し、24時間または48時間放置し、ゴム栓またはCSTD接続部位の消毒用エタノールによる6回清拭後に18G針またはCSTDを用いて再穿刺し菌を培養した。そして、培地充てん模擬バイアル製剤に枯草菌を塗布し、同様の清拭後、ゴム栓に残った菌を培養した。

#### 2-2. バイアル残液の保管環境に関する検討

保管環境の違いによる保管バイアル上への微生物の付着について検証し、バイアル残液の分割使用を行ううえでのバイアル残液の保管環境について検討する。

培地充填バイアルを用い、バイアルのゴム栓を取り外し(以下、オープンバイアル)、

安全キャビネット (BSC) 内に静置, オープンバイアルを調製室 (Class 8) に静置, 2 回穿刺したゴム栓の同バイアルを調製室に静置、同バイアルのゴム栓に CSTD を接続し、調製室に静置した。24 時間後, 7 日後に, バイアル内の液状培地を約 5 mL 採取してスピッツに分注し, 恒温器 27.5 で 14 日間培養し, 微生物の増殖の有無を肉眼的に確認する。

### 3. 安全に複数回使用する医療現場での無菌調製環境に関する検討

病院で抗がん剤を調製する環境およびバイアルを保管する適切な環境を検討した。

#### 3-1. 調製および保管環境調査

抗がん剤調製に使用している安全キャビネット (BSC; Class5) 無菌製剤の調製に使用しているクリーンベンチ (Class5) 一般的な空調の一般製剤室の 3 環境に対し、浮遊粒子数測定を実施する。また、クリーンベンチと一般製剤室を対象に落下菌数測定を実施する。

#### 3-2. 複数回使用による微生物汚染試験

実際にバイアルを複数回使用した際の採取液に微生物汚染が発生するかを確認するため、採取液を培地に接種して培養する。

対象薬剤は、アービタックス、オブジーボ、アバスチン、リツキサン、ハーセプチン、ベクティビックス、サイラムザ、プスルフェクス、フルオロウラシル (5-FU) オキサリプラチンとし、培地は液状チオグリコール酸培地とソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地 (SCD 培地) を使用する。

培養試験 : バイアル保存環境を Class5/Class8、調製時に CSTD 使用/不使用の 4 群の試験を行った。CSTD 不使用で Class5 に保管 (条件 B) を標準条件として、CSTD 不使用 Class8 (条件 A) との比較により保管環境を Class8 にすることによる汚染の増加を検証する (表 1)。

表 1 培養試験 の条件

試験薬剤	CSTD	バイアル保存環境	薬液採取環境	薬液採取時点
A	なし	Class8	Class5	Day 7, 14, 28
B		Class5		
C	ネオシールド	Class8	Class5	Day 7, 14, 28
D	アービタックス			
E	ファシール			
F	ケモセーフ			
G	ケモクレープ	Class5	Class5	Day 7, 14, 28
B'	オブジーボ			

培養試験 : より過酷な条件として SCD 培地を充填した模擬バイアルを使用し検証する。

バイアル内に培地を充填することで、より鋭敏に細菌汚染を検出できるようにする。また、分割使用中のバイアル保存についてもシールやカバーを行わず、空気中に浮遊する微生物が直接付着することを想定した条件とする。条件の詳細は表 2 に示す。培養試験と同様、条件 I (CSTD なし、Class5 に保存) を標準条件として、条件 H との比較により保存環境を Class8 にすることによる汚染の増加を検証することとした。同様に条件 H を最悪条件として、条件 J との比較により CSTD を使用することによる汚染の軽減をそれぞれ検証することとした。CSTD の使用は参考程度とし、ネオシールドのみ試験を行った。

表 2 培養試験 の条件

試験薬剤	CSTD	バイアル保存環境	薬液採取環境	薬液採取時点
H	なし	Class8	Class5	Day 7, 14, 28
I		Class5		
J	ネオシールド	Class8		

培養試験 : Class8 環境で薬液の採取を行うことにより菌の発育が起こるかを確認する。バイアル保管環境を Class8 に固定し、条件 K (薬液採取環境が Class5) に対して条件 L (薬液採取環境が Class8) で汚染の発生に差があるかを検証する。条件の詳細は表 3 に示す。

表 3 培養試験 の条件

試験薬剤	CSTD	バイアル保存環境	薬液採取環境	薬液採取時点
K	なし	Class8	Class5	6 hr, 12 hr, 24 hr, 72 hr
L			Class8	

#### 4. 調製者の安全性を考慮した無菌調製手順の検討

注射用抗がん剤を複数回使用することによる調製者への抗がん剤の曝露状況とその曝露防止策について、検討する。

抗がん剤調製経験年数の異なる薬剤師3名(3年、10年、17年)を対象に、液体製剤の抗がん剤バイアルとして、5-FU注1000mg(協和発酵キリン)、凍結乾燥製剤として注射用エンドキサン100mg(塩野義製薬)を用いる。CSTDは、BD-PhaSealシステム、ケモセーフシステム、ネオシールドシステムを用いる。

試験液の各バイアルから対象薬剤を採取、ボトルに注入する操作を行う。シリンジと注射針を用いた抗がん剤調製マニュアルに準拠した手技による1回採取を標準調製方法とする。標準調製方法に対し、抗がん剤調製マニュアルに準拠した手技(シリンジ及び注射針交換あり)による2回採取、抗がん剤調製マニュアルに準拠しない手技による2回採取、各CSTDを使用した2回採取における漏出量の増加を調査する。各手技・器具による薬液採取後、バイアル接続部分と輸液ボトル接続部分を同一ワイプで拭き取り、検出された抗がん剤の総漏出量を測定した。なお、抗がん剤調製マニュアルに準拠した手技とは、弱陰圧操作に加え、針刺し位置・向きに留意した操作とし、準拠しない手技とは、弱陰圧を実施しないことに加え、ほぼ同一箇所針刺しを行う操作とした。

#### 5. 複数回使用に伴う調製業務への影響に関する検討

注射用抗がん剤を複数回使用することによる調製業務への影響について検討する。調製者の業務量の増減ならびに医療過誤の発生要因と防止策についても検討する。全国規模の医療施設を対象としたアンケート調査を実施する。

#### 5-1. 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および複数回使用に伴うリスクについて、webアンケート調査を実施する。

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)に、webアンケート調査(平成29年12月19日~平成30年1月5日)を実施する。

#### 5-2. 複数回使用を想定した無菌調製業務負担の検証研究

バイアルの複数回使用を安全に実施するためには、医療過誤を未然に防ぐ対策を実施する必要がある。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た。また、検証研究において、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。そしてバイアルの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案を作成する。

#### 注射用抗がん剤等の医療費の適正使用に関する検討

体表面積換算等で用量が設定されている多くの抗がん剤について、医療費削減の観点から医療機関内で生じる残液を減らす方策を検討する。

#### 1. 医療機関を対象とした注射用抗がん剤の使用状況の調査及びそれに基づく残液に関する試算

関東甲信越のがん診療連携拠点病院等(127機関)を対象として、2017年10月の1か月

間における調査対象医薬品の使用状況等についてアンケート調査を実施する。対象医薬品は、近年の売上額が大きい抗がん剤の中から5つ[トラスツズマブ(ハーセプチン<sup>®</sup>)60mg, 150mg、ニボルマブ(オプジーボ<sup>®</sup>)20mg, 100mg、パクリタキセル[アルブミン懸濁型](アブラキサン<sup>®</sup>)100mg、ペバシズマブ(アバスタ<sup>®</sup>)100mg, 400mg、ペメトレキセド(アリムタ<sup>®</sup>)100mg, 500mg]を選定した。

調査事項は、対象医薬品の採用状況、入院病床数、外来化学療法室の病床数、病棟・外来化学療法室の薬剤調製室のセントラル/サテライト、入院/外来、投与年月日、投与量、薬剤調製に要した器具(CSTD等)とする。

各患者に対する投与量の情報から調製時に残液量が最小となる規格薬剤の組合せを求め、理論的な残液量を算出する。そして、医薬品毎に各患者における理論的な残液量を合計し、残液量率(%) [総残液量 / (総投与量 + 総残液量)] を算出する。さらに、各医薬品のmgあたりの薬価を用いておおよその残液費用を試算する。

次いで、生じた残液を同一医療機関内(入院/外来別)で同日内に使用したと仮定した場合の残液量率を試算する。また、医療機関での1か月間の投薬患者数の多少と、残液の使用の有無による残液量率の関係を検討する。

## 2. 製薬企業を対象とした注射用抗がん剤の小規格薬剤の製造販売に要するコスト等に関する調査

体表面積換算等で用量が設定されている注射用抗がん剤を製造販売する企業(30社)を対象として、調査対象医薬品について、仮に当該薬剤の半量規格薬剤を新規に開発し、製造販売するとした場合に想定されるコスト等に関するアンケート調査を実施する。

質問項目は、仮に既存薬剤の半量規格薬剤を新規に開発し、製造販売するとした場合に

想定される初期投資に要する費用(設備投資、新規格薬剤の開発検討、承認申請)、開発に要する期間、維持管理費用(ランニングコスト)とした。併せて、その他開発に当たっての考慮事項やマルチドース薬剤(保存料を添加するなどして複数回使用することを想定した注射剤)に対する考えを聴取する。

## C. 研究結果

### 注射用抗がん剤等の安全な複数回使用に関する検討

#### 1. 米国をはじめとする諸外国での注射用抗がん剤の複数回使用する場合の基準(複数回使用時間、保管条件、使用回数等)に関する調査

USP 第 797 章の無菌調製の項に定められた注射剤の調製環境は、外界から直接配合区域(DCA)への移動に伴い、環境空気の質が向上するような構造とし、準備、手洗い、着替え等の事前エリアは、ISO 規格(ISO 14644-1) Class 8、緩衝エリア(クリーンルーム)は同 Class 7、直接配合区域は同 Class 5 とされている<sup>8)</sup>。

さらに、USP 第 800 章では、抗がん剤等の危険薬剤の調製は、C SEC(調製室: ISO Class 7 の準備室付の陰圧 同 Class 7 の室)または C SCA(分離封じ込め調製用区域 = 陰圧調製室(Class 分類しない))に、BSC 等の危険薬剤の環境曝露を最小化するよう設計された換気付装置を設置するよう定められている<sup>9)</sup>。

また、USP 第 797 章では、調製後のバイアル残液を分割使用してもよいマルチドースバイアルと単回使用バイアルであるシングルドースバイアルの残液を再利用する場合のそれぞれの基準を示している。

そのマルチドースバイアルは USP 第 797 章に定める保存効力試験<sup>10)</sup>をクリアし、安定性に問題がなければ、原則 28 日間まで残液の分割使用が可能とされ<sup>11)</sup>、米国では添付文

書にマルチドースバイアルと記載された製品が上市されている<sup>12,13)</sup>。しかし、マルチドースバイアルではない5-FU注では、殺菌力が低く、5-FUバイアルを複数回投与すると汚染の危険性がある<sup>14)</sup>。イリノテカン塩酸塩やビンレルビン酒石酸塩でも、同様のことが確認されている<sup>15)</sup>。

USP 第 797 章では、単回使用用バイアルを複数回使用する際の基準を、「ISO Class5 以上の清浄度の環境に保存し、最初の針刺しから 6 時間以内」と定めている<sup>16)</sup>。国内の一部の医療機関ではこのガイドラインに基づき、複数回使用が実施されている。

また、海外においては、市販の CSTD を用いることで、さらに長期の複数回使用を可能とし、院内残液の廃棄量を減らす取り組みが行われている<sup>6,17-20)</sup>。これらの研究では、CSTD を使用することで 7 日間まで微生物の混入を防ぐことが可能であることを示している。一方で、分割使用の期限を延長することによる残薬の削減効果も試算されており、経済的な有用性が強調されている<sup>19,20)</sup>。

我が国の添付文書で「すみやかに廃棄すること」とされている USP 第 797 章のシングルドースバイアルに該当する残液の再利用は、USP 第 797 章では、ISO Class 5 環境下であれば、穿刺の 6 時間後まではバイアル残液を使用可能としている。使用したバイアルに仮に微生物が混入したとしても、6 時間までは増殖はしないとされている<sup>19,21)</sup>。さらに、CSTD の使用等により、安全性が保障されれば、6 時間経過後の使用も可能であることが明記されている<sup>11)</sup>。国食品医薬品局 (Food and Drug Administration; FDA) には、CSTD を定義した製品コード ONB があり、CSTD により密封接続されれば、CSTD への微生物および空気中の環境汚染物質の移送を防ぎ、バイアル内溶液の閉鎖性も担保される。製品によっては、7 日間まで微生物混入が起きないことが保証されている<sup>22-25)</sup>。

一方、わが国では注射用抗がん剤等の分割使用の統一基準は存在しない。濱らが行ったマルチドースバイアルを想定したシスプラチンやカルボプラチン等での保存効力試験の検討では、微生物が混入したとしても死滅することが確認され、安全キャビネット (BSC) 外に滅菌密閉容器で保管したバイアル外部の無菌性は 28 日間保たれることが報告<sup>15)</sup>されている。

国内においても、シングルユース用バイアルを複数回使用した場合の医薬品購入費削減効果を試算した報告<sup>1,2)</sup>や、CSTD を利用して分割使用中のバイアルを安全キャビネット内に保存することで 8 日間清潔を保つことができたとする報告<sup>26)</sup>がある。

#### 2-1. 穿刺後保管バイアルの培地充填試験法 (局方) に準じた細菌混入確認試験による残液分割使用の調製・保管条件・操作手順の安全性の検討

ゴム栓または CSTD を接続した培地充てん模擬バイアル製剤に枯草菌を塗布し、24 時間または 48 時間放置し、ゴム栓または CSTD 接続部位の 6 回清拭後に 18G 針または CSTD を用いて再穿刺した模擬製剤を培養した結果、いずれの模擬製剤からも菌が検出された。枯草菌液約 60,000 個を付着させたゴム栓清拭後のゴム栓からは、>1,500 個以上が 3 検体、>1,452 が 1 検体、他は 1,172 個、375 個の菌数が確認された。同 60 個のゴム栓からは、0 ~ 7 個 (中央値 1.5 個) の菌数が確認された (表 4)。

表4 菌の拭き取り効果の確認試験結果  
(各 n=6)

[6.0×10 <sup>4</sup> 接種群] 平板1枚の出現集落数					ゴム栓1個 あたりの菌数
>300	>300	>300	>300	>300	>1500 /個
>300	>300	>300	>300	>300	>1500 /個
>300	>300	>300	>300	>300	>1500 /個
276	268	256	215	157	1172 /個
88	83	82	62	60	375 /個
>300	>300	>300	>300	252	>1452 /個

[6.0×10 <sup>4</sup> 接種群] 平板1枚の出現集落数					ゴム栓1個 あたりの菌数
1	0	0	0	0	1 /個
2	2	2	1	0	7 /個
0	0	0	0	0	0 /個
1	0	0	0	0	1 /個
0	0	0	0	0	0 /個
2	0	0	0	0	2 /個

また模擬製剤のゴム栓に枯草菌を塗布し、同様の清拭後、ゴム栓に残った菌を培養した結果、塗布量の1/10程度の枯草菌が検出された。

2-2. バイアル残液の保管環境に関する検討  
オープンバイアルをBSC内に静置、2回穿刺したゴム栓の同バイアルを調製室に静置、同バイアルのゴム栓にCSTDを接続し、調製室に静置した場合、菌は増殖しなかった。しかし、オープンバイアルを調製室(ISOクラス8)に静置した場合は、菌の増殖が確認された。

### 3. 安全に複数回使用する医療現場での無菌調製環境に関する検討

#### 3-1. 調製および保管環境調査

各環境の浮遊粒子数測定の結果は表5に示す。

表5 浮遊粒子数測定の結果

環境	微粒子数 (個/m <sup>3</sup> ) 平均 (最小-最大)		
	0.3um以上	0.5um以上	5.0um以上
BSC (Class5)	8.83 × 10 <sup>2</sup> (0-17.7)	1.76 × 10 <sup>2</sup> (0-35.3)	0
クリーンベンチ (Class5)	2.65 × 10 <sup>3</sup> (0-4.94)	8.83 × 10 (0-35.3)	0
一般製剤室 (Class8)	2.34 × 10 <sup>7</sup> (2.17-2.59)	1.90 × 10 <sup>6</sup> (1.69-2.19)	5.56 × 10 <sup>3</sup> (3.53-7.42)

Class5 または Class8 に適合していることを確認した。クリーンベンチと一般製剤室の落下菌数測定の結果は表6に示す。

表6 落下菌数測定の結果

環境	各プレートのコロニー数	cfu/プレート/4hr
クリーンベンチ (Class5)	0/0/0/0	0
一般製剤室 (Class8)	10/9/13/12	11

#### 3-2. 複数回使用による微生物汚染試験

培地試験の結果を表7に示す。全期間を通して菌の発育は認められなかった。

表7 培養試験の結果

	培養結果※		
	Day 7	Day 14	Day 28
A	発育なし -----	発育なし -----	発育なし 発育なし
B	発育なし -----	発育なし -----	発育なし 発育なし
C	発育なし -----	発育なし -----	発育なし 発育なし
D	発育なし -----	発育なし -----	発育なし 発育なし
E	発育なし -----	発育なし -----	発育なし 発育なし
F	発育なし -----	発育なし -----	発育なし 発育なし
G	発育なし -----	発育なし -----	発育なし 発育なし
B'	発育なし -----	発育なし -----	発育なし 発育なし

上段：液状チオグリコール酸培地、  
下段：SCD培地



培地試験の結果を表8に示す。全期間を通して菌の発育は認められなかった。

表8 培養試験の結果

	培養結果※		
	Day 7	Day 14	Day 28
H	発育なし -----	発育なし -----	発育なし 発育なし
I	発育なし -----	発育なし -----	発育なし 発育なし
J	発育なし -----	発育なし -----	発育なし 発育なし

上段：液状チオグリコール酸培地  
下段：SCD培地

培養試験の結果を表9に示す。全期間を通して菌の発育は認められなかった。

表9 培養試験の結果

	培養結果※			
	6 hr	12 hr	24 hr	72 hr
K	発育なし 発育なし	発育なし -----	発育なし -----	発育なし 発育なし
L	発育なし 発育なし	発育なし -----	発育なし -----	発育なし 発育なし

上段：液状チオグリコール酸培地  
下段：SCD培地

#### 4. 調製者の安全性を考慮した無菌調製手順の検討

5-FU市販バイアルを用いた調製方法の違いによる接続部からの検出量を表10に、シクロホスファミド(CPA)市販バイアルを用いた調製方法の違いによる接続部からの検出量を表11に示す。

STDを用いた調製および抗がん薬調製マニュアルに準じた正しい手技に加えて調製間での器具交換を行った調製では、漏出量の顕著な上昇は生じなかった。一方、調製マニュアルを逸脱した調製では漏出量の顕著な上昇が確認された。

表10 調製方法毎 接続部検出量 (5-FU)

	通常調製 マニュアル準拠	通常調製 マニュアル非準拠	フジール	ケセ-フ	ネオ-ルト
1回 採取	1391 (18.4- 2230)	NT	8.22 (6.52- 45.3)	1480 (1350- 4200)	74.7 (30.8- 446)
2回 採取	1785 (908-1030 0)	25610 (306-346000)	45.3 (16.4- 93.4)	4660 (3060- 7620)	3475 (364- 6330)
3回 採取	10600 (5500- 56300)	206000 (5900- 971000)	NT	NT	NT

中央値 (最小値 - 最大値) 単位：ng

NT：Non tested

通常調製(マニュアル準拠)の1回採取及び各手技による2回採取：n=6

その他：n=3

表11 調製方法毎 接続部検出量 (CPA)

	通常調製 マニュアル準拠	通常調製 マニュアル非準拠	フジール	ケセ-フ	ネオ-ルト
1回 採取	96.95 (30.6-3200)	NT	3.62 (2.9-5.0 3)	872 (580-95 9)	4110 (484-568 00)
2回 採取	894.5 (583-1980)	43400 (523-466000)	26.4 (10.8-32 .8)	1055.5 (809-63 20)	2205 (439-838 0)
3回 採取	1130 (935-4230)	483000 (1230-68300 0)	NT	NT	NT

中央値 (最小値 - 最大値) 単位：ng

NT：Non tested

通常調製(マニュアル準拠)の1回採取及び各手技による2回採取：n=6

その他：n=3

CSTD を 2 回使用した場合のリスク上昇は、CSTD を使用した 2 回採取の総漏出量と比べてもその増加は限定的であった。

分割使用時の持ち出し保管を想定したバイアル外面の拭き取り調査では、手技の違いによる通常調製したバイアル外面からの 5-FU、CPA 検出量を表 12 に示す。

表 12 通常調製後のバイアル外面検出量

	通常調製 マニュアル 準拠 1 回採取後	通常調製 マニュアル準拠 2 回採取後	通常調製 マニュアル非準拠 2 回採取後
5-FU	ND	ND	18.4 (5.25-587)
CPA	ND	ND	3.71 (ND-2870)

中央値（最小値 - 最大値） 単位：ng  
 ND：Not Detected  
 n=3（各検体、バイアル 2 本分をまとめて拭き取り）

シリンジと注射針を用い抗がん薬調製マニュアルに準拠した手技により採取したバイアルの外面からは、1 回採取、2 回採取に関わらず全ての検体で不検出又は検出限界以下であった。一方、抗がん薬調製マニュアルに準拠しない手技による 2 回採取後のバイアルからは僅かながらバイアル外面の汚染が確認された。

## 5. 複数回使用に伴う調製業務への影響に関する検討

### 5-1. 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

全国の 291 施設より回答（回収率 67.1%）が得られ、複数回使用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（74.2%）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（40.6%）であり、いずれも多くの施設でリスク上昇を懸念していることが示された。

### 5-2. 複数回使用を想定した無菌調製業務負担の検証研究

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（測定時間）は、約 16% 増加した（図 1）。

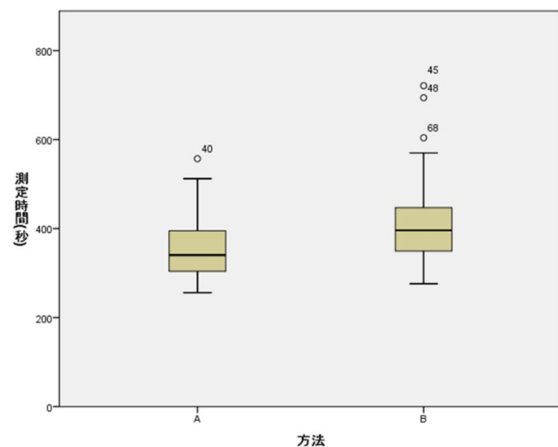


図 1 調製 A 法および B 法の測定時間（秒）の比較

手順違反数の比較では、B 法が有意に高いことが確認された（ $p=0.0084$ ）。A 法と B 法の具体的な手順違反例を表 13 に示す。

表 13 調製 A 法および B 法の具体的な手順違反例

A 法	・ 2 回目の調製時、調製後のバイアルを破棄してしまった。
B 法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 複数回使用バイアルから先に使用しなかった。</li> <li>・ コンシール貼付を忘れ、シリンジを破棄してしまった。</li> <li>・ シリンジ目盛りの記入忘れ。( 2 件 )</li> <li>・ 採取量の液量記載ミス。</li> <li>・ 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。</li> <li>・ 複数回使用するバイアルを廃棄用袋に混入した。</li> <li>・ 複数回使用する袋と廃棄用袋が逆転していた。</li> <li>・ 初回調製時に調剤印の押印を忘れた。</li> </ul>

注射用抗がん剤等の医療費の適正使用に関する検討

1. 医療機関を対象とした注射用抗がん剤の使用状況の調査及びそれに基づく残液に関する試算

80 機関から調査に対する回答が得られ(回収率 63.0%)、78 機関からの回答を集計解析の対象とした。

1 つ以上の抗がん剤の調製のために CSTD を使用したとの回答が 12 機関から得られた。対象薬剤はパクリタキセル(アルブミン懸濁型)、ペメトレキセドで比較的多かった。一方、66 機関では CSTD はまったく使われていなかった。

調査対象医薬品の投与患者数および総投与量を表 14 に示す。

表 14 調査対象医薬品の投与患者数及び総投与量

	投与患者数 ( 延べ )	総投与量 ( mg )
トラスツズマブ	3,866	1,235,006
ニボルマブ	2,139	360,093
パクリタキセル (アルブミン懸濁型)	3,500	555,480
ベバシズマブ	6,139	2,949,184
ペメトレキセド	1,356	1,015,894

医薬品毎に、患者における理論的な残液量を合計し、残液量率(%) [ 総残液量 / ( 総投与量 + 総残液量 ) ] を算出した結果を表 15 に示す。

表 15 調査対象医薬品の総残液量及び残液量率

	総残液量 ( mg )	残液量率 ( % )
トラスツズマブ	39,394	3.1
ニボルマブ	10,487	2.8
パクリタキセル (アルブミン懸濁型)	149,620	21.2
ベバシズマブ	225,416	7.1
ペメトレキセド	48,106	4.5

各医薬品の mg あたりの薬価を用いておおよその残液費用を算出すると、トラスツズマブ 1,600 万円、ニボルマブ 3,900 万円、パクリタキセル[アルブミン懸濁型] 7,300 万円、ベバシズマブ 9,400 万円、ペメトレキセド 2,100 万円となった。

生じた残液を使用しない場合、同一機関内(入院/外来別)かつ同日内に使用したと仮定した場合の残液量率を図 2 に示す。同日内に使用することで、総残液量を 1/3 から 2/3 程度削減できることが示された。

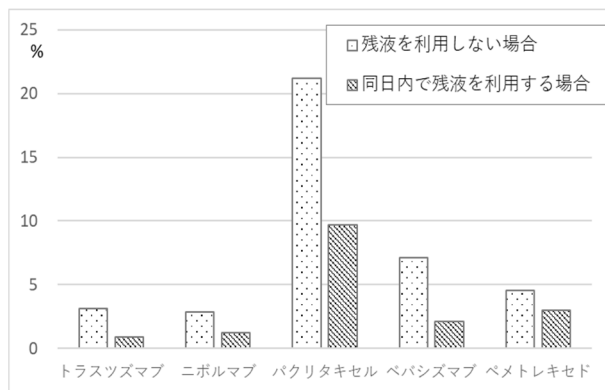


図2 残液の使用有無による残液量率の比較

2つの薬剤を例に、横軸に医療機関毎の薬剤投与患者数、縦軸に残液量率をプロットし、生じた残液を使用しない場合と、同一機関内（入院/外来）かつ同日内に使用したと仮定した場合の残液量率の違いを示した（図3、4）。

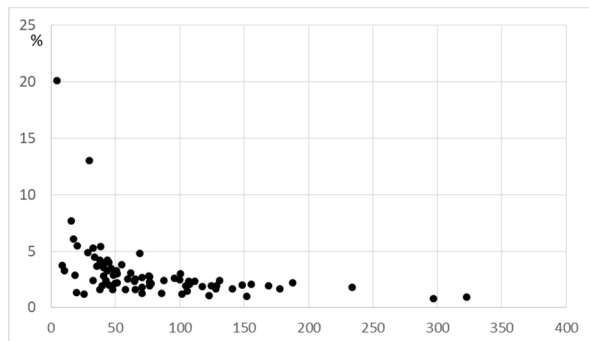
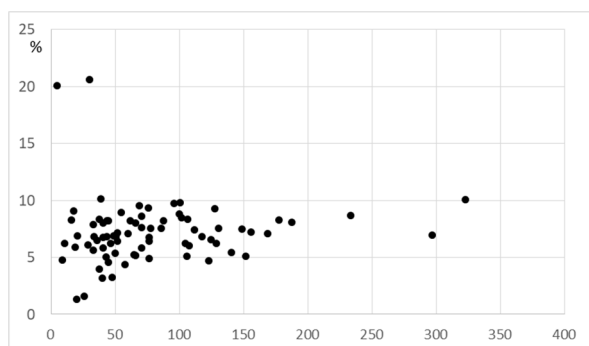


図3 機関毎の投与患者数と残液量率の関係  
[ペバシズマブ]  
(上段：残液を使用しない場合)  
(下段：同日内に残液を使用した場合)

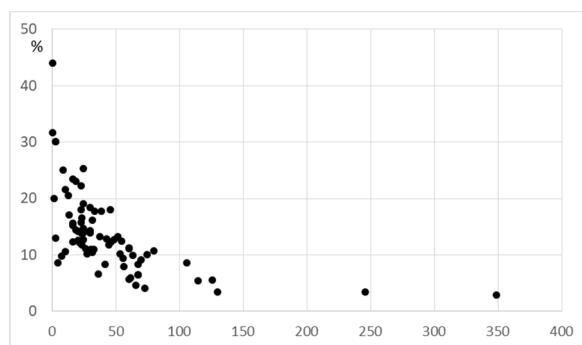
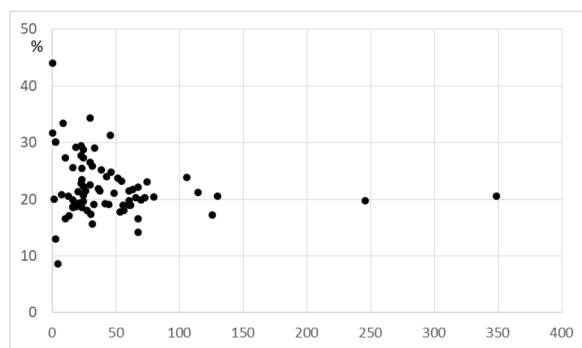


図4 機関毎の投与患者数と残液量率の関係  
[パクリタキセル(アルブミン懸濁型)]  
(上段：残液を使用しない場合)  
(下段：同日内に残液を使用した場合)

いずれも、患者密度（1か月間の投与患者数）が大きい医療機関において、残液量率のより大きな低減が見られた。なお、これらの算出にあたっては、残液を使用する際の手順の複雑化や、調剤過誤等による廃棄等の要因は考慮していない。

## 2. 製薬企業を対象とした注射用抗がん剤の小規格製剤の製造販売に要するコスト等に関する調査

22社から調査の回答が得られ、うち有効回答のあった19社からの回答を集計解析の対象とした。

調査対象企業が現に製造販売している注射用抗がん剤について、仮に当該製剤の半量規格製剤を新規に開発し、製造販売するとした場合に発生することが想定される費用について、設備投資費用としては5千万円未満とした回答が多く、5千万円～1億円、1億円～3億円という回答もあった。製剤開発検討費用

(新製剤の処方検討、予備安定性、性能適格性評価等の検討費用)としては1億円~3億円を中心に、5千万円~1億円あるいはそれらの前後の額の回答もあった。承認申請に要する費用としては1億円~3億円との回答が多かった。以上の開発・承認までの費用を概算すると、1品目について3億円~7億円程度となる。

新規格製剤の開発に要する期間としては3年間以上という回答が大半を占めた。また、承認後の維持管理費用(ランニングコスト)については、既存の規格製剤の場合に比べて1.5倍~2倍程度という回答が多かった。

考慮事項として記載された情報を整理すると、初期投資については、既存規格製剤と同じ製造ラインが使用可能かどうか、充填液の濃度(製剤処方)やバイアルサイズが変更になるかどうかで費用や時間が大きく変わってくることで、原薬が高価な場合(例えばバイオ医薬品)には初期投資も高額にならざるを得ないことが明らかとなった。また、グローバルに流通する製品の場合、日本法人の意向のみでは、そのような製剤開発に係る初期投資の承認は得られないという回答もあった。

開発期間については、新規製剤に係る長期安定性試験の実施が開発期間の長期化につながることで、古い薬剤の場合は現行の規制要件に適合するような検討やデータ収集に要する時間も必要となることが示された。

維持管理費用については、製造する規格製剤数が増え、スケールメリットが減少することに伴う材料費、管理費、労務費の増加を懸念する意見が示された。

マルチドース製剤(保存料を添加するなどして複数回使用することを想定した注射剤)の開発に関しては、出荷後製品の品質保証に関する企業と医療機関の責任範囲の明確化を求める意見、保存料の添加に伴う刺激性の問題や安定性の低下を懸念する意見などが示された。

## D. 考察

注射用抗がん剤の複数回使用時の微生物学的安全性についての細菌混入確認試験の結果より、芽胞のように消毒効果が期待できない細菌の完全除去は、清拭だけの除去は難しいことが認められた。残液を再利用する際の保管条件の清浄度が低く、仮にゴム栓上部に細菌等の微生物が付着していた場合には、穿刺時に微生物がバイアル内に混入する可能性があることが示唆された。

また、オープンバイアルをBSC内で保管した場合には、微生物がバイアル内へ混入することはないとの結果が得られた。Class8環境下でのオープンバイアルでの結果から、同環境下での通常バイアルの保管により、ゴム栓上に微生物が付着することが示唆された。ゴム栓には落下微生物からの一定の保護効果があることが示され、CSTDも同様であった。保管条件は、BSC内のようなClass5環境下が望ましいものの、Class8環境下であってもゴム栓やCSTDが接続されていれば、2回穿刺されていたとしても、バイアル内の環境は7日間微生物等の微生物から保護されることが示された。

USP第797章では、シングルユース用バイアルを複数回使用する際の基準を、「Class5以上の清浄度の環境に保管し、最初の穿刺から6時間以内」と定めている。この条件の検証を行うにあたり、実際の医療現場である旭川医科大学病院薬剤部の環境調査を行った。

浮遊粒子数試験では、BSCとクリーンベンチともにClass5の基準を満たしており、無菌調製に適した環境であることが確認できた。また、一般製剤室の清浄度はClass8であることが判明した。従って、特別な空調の無い場合、旭川医科大学病院薬剤部の清浄度はClass8として問題ないと考えられた。

浮遊粒子数とは別に、無菌調製を行う環境の基準として浮遊菌数、落下菌数、表面付着微生物などがある。このうち測定が容易であ

る落下菌数測定を行った。日本薬局方で示されている環境基準では、直径9 cmの培地を4時間静置した時に1プレート当たりの菌数がグレードA(Class 5に相当)では1未満、グレードC(Class 8に相当)では50以下となっている<sup>27)</sup>。USP第1116章では、同様の培地を4時間静置した時に菌が発育するプレートの割合(頻度)がClass 5では1%未満、Class 8では10%未満とされている<sup>28)</sup>。今回対象とした旭川医科大学病院薬剤部の一般製剤室の環境は落下菌数の観点からもClass 8相当と考えられ、一般的な病院薬剤部の環境を代表することは妥当だと考えられる。

培養試験では、発育阻止作用を持たない抗体製剤のうち、アービタックスを用いて実際に模擬分割調製を行った。結果は、全期間を通して菌の発育は認められなかったため、Class 5とClass 8の違いや、CSTD使用による効果は明らかにはならなかった。また、この結果より保管環境Class 5でCSTD使用の条件は試験が不要と考えられた。

より過酷な環境を想定し、培養試験を行った結果、全期間を通して菌の発育が認められなかった。また、培養試験では、薬液採取をClass 8で行う条件も加えたが、同様に菌の発育は認められなかった。

分担研究を行っている他施設での検討結果から、バイアルゴム栓表面に人為的に菌を付着させた場合、針刺しによって確実にバイアル内に菌が混入することが示されている。また、同様の先行研究<sup>29,30)</sup>により、CSTDを使用した場合と通常の針による調製において、どちらも菌の混入が発生することが示されている。Prijsckらは、ゴム栓部分に人為的に菌(400,000および4,000 cellsの2条件)を付着させたバイアルにCSTDを装着するとき、適切な方法でゴム栓部分を消毒しなければバイアル内に菌が混入することを示している。また、混入する菌量はCSTDの着脱回数に相関して増えること、従来の針による調製と比較

して有意に少ないとはいえず、CSTD間の差も大きいことを示している<sup>29)</sup>。

注射剤の調製時に汚染が起こる機序としては、空気中の細菌が薬液および注射針に付着することが想定される。このとき、汚染の発生率は薬液や注射針が外気に曝される時間に依存する。環境をClass 5にする目的は、薬液や注射針が直接接触する外気を無菌にするためである。一方、バイアル残液が汚染する機序としては、ゴム栓に注射針(またはCSTD)を刺す時に、バイアル表面に付着した細菌がゴム栓を通過することが想定される。この機序による汚染発生率は穿刺回数と付着菌数に依存すると考えられる。すなわち、汚染の軽減にはバイアル表面への菌の付着を防ぐことおよび付着した菌を十分に除去することが重要と考えられる。当然、バイアル保管環境の浮遊菌数あるいは落下菌数が少ないほど、また保存時間が短いほど付着菌数は少なくなる。

前述の先行研究(2-1.)とは対照的に、3-2.(複数回使用による微生物汚染試験)で汚染が起こらなかったのは、バイアルに付着した菌量の違いによると考えられる。環境調査の結果より、一般製剤室でも落下菌数は11cfu/プレート/4hrであり、バイアルゴム栓の直径を2cmとしても3~4個/日しか付着しないことになる。人為的に付着させた菌数に比較すると極めて少数である。

つまり、Class 8環境で静置することによってバイアルゴム栓に付着する菌量程度では、消毒用アルコール綿による清拭で除去可能であり、そのため針を刺してもバイアル内に菌の混入は起こらないということが確認できた。

3-2.試験では、サンプル数を追加して再現性を確認するほか、調製前にバイアルゴム栓を通常空調に露出することの影響や、通常空調での保存で1回目の穿刺と2回目の穿刺に汚染に差があるかを比較できるデザインとしたが、汚染が起こらなかったため差は検出できなかった。この結果から、バイアル保存条

件を Class 8、最初の針刺しからの経過時間 72 時間以内、針刺し回数 3 回までという条件下では細菌汚染が起こりづらいことが示された。統計的な検出力としては、40 本中汚染が 0 本という結果から求めた汚染率の 95% 信頼区間は 0 ~ 7.2% となる。

検出力の低さを補うため、試験条件より安全側に基準を設定することが一般的に行われる。3-2. 試験に適応すると以下ようになる (表 16)。ただし、根拠となる情報が十分とはいえないため、より大規模な研究が期待される。

表 16 安全に複数回使用する無菌調製環境案

<p>ISO Class 8 で保管した場合、最初の針刺し後 48 時間までに使用する。(汚染が 72 時間まで認められていない。n=40)</p> <p>ISO Class 8 で保管する場合は、バイアルゴム栓または CSTD 接続部に滅菌シールを貼り、ファスナー付きのプラスチック袋に入れて密封する。(ISO Class 8 で保存し、滅菌シールや包装なしで汚染が認められていない。)</p> <p>ISO Class 5 で保管する場合は、7 日間まで使用できる。(ISO Class 5 でバイアルを保管した場合、28 日まで汚染が認められていない。n=4)</p> <p>CSTD の使用の有無によって保管条件や保管期限を変更しない。(CSTD の使用により汚染が軽減される根拠は乏しい。)</p>
--

調製者の安全性を考慮した無菌調製手順の検討では、分割使用時の曝露対策に CSTD の使用は推奨されるが必須ではないと考えられた。ただし、通常のシリンジと針で分割調剤を行う場合は、抗がん薬調製マニュアルに準じた“弱陰圧操作”、“適正な針刺し方法(位置・向きを含む)”に加え、調製毎のシリンジ・針交換が必要である。

CSTD を使用しない場合、適切な手技を実施できないまま複数回使用することにより、通常の 100 ~ 200 倍という膨大な漏出量の増加が認められた。一方、CSTD を非使用であっても、適切な調製手技であれば、複数回使用時における漏出量は 2 ~ 3 倍程度であり、これは単回使用を 2 回繰り返した場合と同等と考えられる。このことから、適切な調製手技を実施できれば、複数回使用時に CSTD の使用は必須とはならないと考えられる。ただし、適切な調製手技には少なからず調製技術や経験による差が生じる可能性があり、CSTD の使用はその技術差によるリスクを軽減できる可能性があるため、可能であれば複数回使用時における CSTD の使用が推奨される。適切な調製手技とは、抗がん薬調製マニュアルに準じた“弱陰圧操作”、“適正な針刺し方法(位置、向きを含む)”に加え、調製毎のシリンジ・針交換である。複数回使用する際、初回調製で使用した注射針には確実に抗がん剤が付着しており、その抗がん剤がバイアルゴム栓等に付着することにより漏出量の増加に繋がる。そのため、抗がん薬調製マニュアルに準じた適切な調製手技に加え、“調製毎のシリンジ・針交換”が必要と考えられる。CSTD を使用しない複数回使用は、これらが必須の条件となる。

また、3 回の複数回使用については、適切な調製手技を行った場合の漏出量は、CPA では 1.5 ~ 7 倍、5-FU では 5 ~ 50 倍であった。適切な調製手技であれば、3 回の複数回使用であっても漏出量の大幅な増加が生じない例も確認されているが、製品のゴム栓や調製技術、経験等による差と考えられる。安全に 3 回の複数回使用できる製品や、調製条件が不明であるため、現段階では 3 回以上の複数回使用は漏出量が増大する可能性があり、推奨されない。なお、CSTD の使用により 3 回以上の複数回使用が安全に行える可能性があるが、4. (調製者の安全性を考慮した無菌調製手順

の検討)では検証されていない。そのため、各 CSTD を用いて 3 回以上の複数回使用を行う場合は、各メーカーが提示している穿刺可能回数内であれば可能と考えられる。

複数回使用を想定した場合、抗がん剤を BSC 外に持ち出す可能性がある。曝露汚染の観点から、通常調製であっても適切な操作手技であれば、1 回使用後、2 回使用後、共にバイアル外面(ゴム栓部を除く)から抗がん剤は検出されていないことから、適切な手技にて通常調製したバイアルであれば、バイアル外面に抗がん剤が付着する可能性は低く、ゴム栓部に滅菌シールを施すことにより持ち出し可能と考えられる。ただし、適切な調製手技が行えなかったバイアルの外面からは抗がん剤が検出されていることから、安全性の担保を考え、バイアル自体を密封した状態で持ち出すことが望ましい。なお、CSTD を使用した場合であっても、接続部には薬剤の付着が確認されている。CSTD を使用した場合は接続部に滅菌シールを施すことが困難な製品も多いため、バイアル自体を密封した状態で持ち出すことが必要である。抗がん剤曝露の観点から調製者の安全性を考慮した無菌調製手順案を表 17 に示す。

表 17 抗がん剤曝露の観点から調製者の安全性を考慮した無菌調製手順案

複数回使用時の曝露対策に CSTD の使用は推奨されるが、必須とはされない。

通常のシリンジと針で複数回調製を行う場合は、抗がん剤調製マニュアルに準じた“弱陰圧操作”、“適正な針刺し方法(位置、向きを含む)”に加え、調製毎のシリンジと針の交換が必要である。

3 回以上の複数回使用は、漏出量が増大する可能性があり、推奨されない。ただし、穿刺可能回数が明示されている CSTD を用いる場合は、各メーカーが提示している穿刺可能回数内で行うことができる。

複数回使用した抗がん剤を BSC 外に持ち出す場合は、ゴム栓部に滅菌シールを施すだけでなく、バイアル自体を密封した状態で持ち出すことが望ましい。

抗がん剤を複数回使用している医療機関は、291 施設中 80 施設(27%)、複数回使用していない医療機関は 197 施設(68%)であり、検討中が 14 施設(5%)であった。

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の結果、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 BSC を設置し使用している施設が、回答の約半数を占めた。オープンルーム内に設置している BSC を使用している施設およびクリーンルーム内に BSC を設置している施設において、複数回使用を実施している施設は、41 および 37 施設と、ほぼ差異がなかった。

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 5-FU は、76 施設において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。

初回穿刺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から、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認められ、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%以上の施設が意識し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 BSC 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 5）から、より一層、リスクが増大する懸念がある。

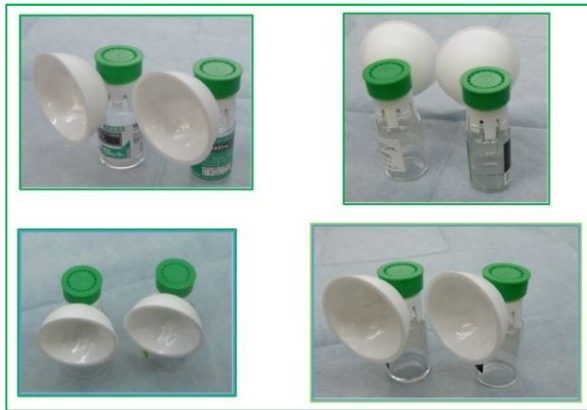


図 5 CSTD 装着によるバイアル本体の視認性低下の例示

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た。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った。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た。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。

複数回使用を想定した無菌調製業務負担の検証実験研究の結果、抗がん剤の取り違いと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ところ、通常は無菌調製と比較し複数回使用する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。

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。表 18 にバイアルを複数回使用することによる主なリスク要因を示す。

表 18 バイアルを複数回使用することによる主なリスク要因

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。

複数回使用を予定しているバイアルを BSC 内に雑然と配置させておくことによる取り違いが発生する。

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、取り違いが増加する。

採取量の過誤による過量投与が増加する。

複数回使用として設定した使用期限を超過して使用する。

複数回使用時の作業手順書案を資料 1 および図 6 に示す。各施設の状況にあわせた作業手順書を作成し、複数回使用が必要な抗がん剤への適用を検討すべきである。

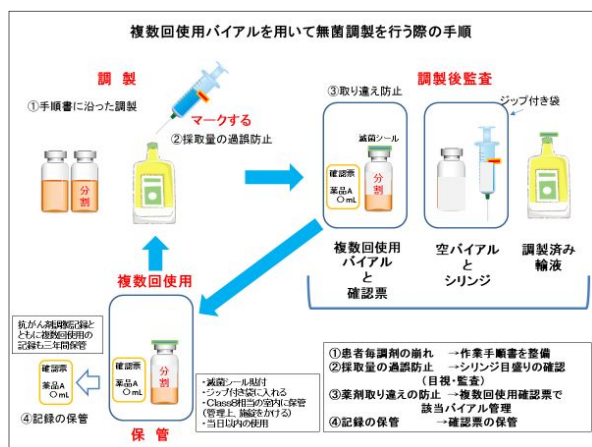


図6 安全な無菌調製を確保するために最低限必要な手順（例示）

体表面積換算等で用量が設定される注射用抗がん剤の医療機関内での残液について、医療機関を対象とした調査より、単一規格しかない製剤は医療機関内での残液量率が相対的に大きいことが示された。体表面積換算等で用量が設定される注射用抗がん剤については、残液最小化の視点からは、日本人の標準体表面積等にあわせた複数規格の製剤を市場に供給することが望ましいと考えられる。

一方で、製薬企業を対象とした調査において、既存の抗がん剤について新たに小規格製剤を上市しようとする場合、初期投資として3億～7億円程度の費用と3年以上の開発期間が必要となるというアンケート結果が得られた。これは各企業内における種々の仮定に基づく概算値であり、精度には限界はあるものの、小規格製剤の追加的な供給は容易に採り得る解決策でないことが示された。新規製剤が追加されたとしても理論的には総生産量・販売量が増加するわけではないため、追加の製剤開発のための初期投資およびその後の維持管理費用の捻出は難しい課題である。

いずれにしても、体表面積換算等で用量が設定される注射用抗がん剤については、市販後の使用状況を想定し、あらかじめ日本人の体表面積等にあった用量の複数規格の製剤を

開発・上市するための計画を立てておくことが望ましいと考えられる。また、現在でも、承認予定の用法・用量から見た申請製剤の用量規格の適切性について承認審査時に評価・確認が行われているが、今後、残液最小化の視点からもそのような確認や開発段階からの検討が適切に行われていく必要がある。

医療機関を対象とした調査結果に基づく試算より、医療機関内で生じた残液を同日内に使用することにより、廃棄量を1/3から2/3程度削減することが可能となることが示された。

（注射用抗がん剤等の医療費の適正使用に関する検討）の研究において調査対象とした医療機関は、いずれもがん診療連携拠点病院等として指定された機関ではあるが、病床数、調査対象とした抗がん剤の投与患者数などにばらつきが見られた。比較的大規模で患者数の多い医療機関では、同日内に同じ抗がん剤・レジメンを使用する患者が複数存在することが多いと考えられ、この点からは1人の患者での残液を別の患者に使用することは合理的である。しかしながら、そのような大規模機関では、用いられる抗がん剤およびレジメンも多種多様であると考えられ、複数回使用に伴う医療過誤を防止するためには、事前の十分な準備とリソースが必要になる。1つの医療機関内であまりに多種類の医薬品を複数回使用することは、安全確保の観点から問題が生じる恐れがある。一方、比較的小規模で患者数の少ない医療機関では、同日内に同じ抗がん剤およびレジメンを使用する患者が少ない（又はいない）ことが想定され、複数回使用の効率性は悪い。

これらを勘案すると、比較的大規模で患者数の多い医療機関において、経済性、効率性および医療安全管理の観点から、各医療機関の実情に応じて、複数回使用を行う抗がん剤をあらかじめ選定し、事前の十分な準備とそのため体制を整備した上で実施することが

現実的であると考え。また、その際には、これら複数回使用に際しての十分な準備や体制の整備に伴って院内コストも増加することを勘案し、複数回使用により実質的な医療費適正化効果が得られるかどうかを十分に検討することが必要である。

マルチドース製剤については、製薬企業においてはその開発が具体的に検討されている状況にはないことが把握できた。凍結乾燥製剤は、液剤では安定性に問題があるケースで採用されることが多いことから、マルチドース製剤の適用は限定的であると考えられる。また、このような製剤が流通する際には、出荷後製品の品質保証に関する企業と医療機関側の責任範囲の明確化が必要である。

日本国内でマルチドース製剤として既に市販されている医薬品はノバントロン注(ミトキサントロン塩酸塩)とヘパトセーラ筋注(抗HBs人免疫グロブリン)である。ノバントロン注の添付文書<sup>31)</sup>には「分割使用する場合には、4週間以内に使い終わること」と記載されており、防腐剤等の抗菌活性を有する添加物は含まれていない。また、ヘパトセーラ筋注の添付文書<sup>32)</sup>には「分割使用する場合には、細菌汚染のないように注意し、当日中に使用すること」と記載され、チメロサルが添加剤として含まれている。注射用抗がん剤等の高額な医薬品については、マルチドース製剤の開発も今後の適正な医療資源の利用として必要と考える。また、日本人の標準的な体表面積等に換算した用量にあわせた複数の製剤規格(小規格製剤を含む)の開発も必要である。

## E . 結論

注射用抗がん剤等を安全に複数回使用するための調製環境ならびに調製手順(「注射用抗がん剤等の安全な複数回使用に関する手引き」)を資料2に示す。施設で調製方法、保管方法・期間等を変更する場合は、無菌性と

安全性について、各施設で検証後、実施する必要がある。

F . 健康危険情報 なし

G . 研究発表 なし

H . 知的財産権の出願・登録状況 なし

## 引用文献

- 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.
- 6) Kristin V, et al. Determination of Extended Sterility for Single-Use Vials Using the PhaSeal Closed-System Transfer Device. J Hematol Oncol Pharm. 6:46-50, 2016
- 7) 日本病院薬剤師会監修, 抗がん薬調製マニュアル 第3版 抗悪性腫瘍剤の院内取扱い指針, じほう(東京), 2016
- 8) ENVIRONMENTAL QUALITY AND CONTROL, USP<797>.
- 9) Hazardous Drugs-Handling in Healthcare Settings, USP<800>.
- 10) ANTIMICROBIAL EFFECTIVENESS TESTING, USP<51>.
- 11) SINGLE-DOSE AND MULTIPLE-DOSE CONTAINERS, USP<797>.

- 12) Paclitaxel Injection Label, USP, Hospira Australia Pty Ltd,  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/076131s022lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/076131s022lbl.pdf),  
2018.3.8. アクセス.
- 13) Cisplatin Injection Labeling-Package Insert, WG Critical Care, LLC,  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/018057s083lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/018057s083lbl.pdf),  
2018.3.8. アクセス.
- 14) Mora JS, Cevallos V, Whitcher JP, Risk of Microbial Contamination with Multiple Use of 5-Fluorouracil Vials, *Journal of Glaucoma*, 5, 371-374.
- 15) 濱宏仁, 黒川学, 片岡和三郎, 微生物学的見地による抗がん剤バイアル製剤の分割使用の検討と診療報酬算定方法に基づいた薬剤経費削減効果の試算, *医療薬学*, 35, 57-63, 2009.
- 16) USP797 34th rev. Pharmaceutical Compounding-Sterile Preparations, United States Pharmacopeial Convention, 2008
- 17) McMichael D, et al. Utility of the PhaSeal closed system drug transfer device. *Am J Pharm Benefits*. 3: 9-16, 2011
- 18) Carey E, et al. Second look at utilization of a closed-system transfer device (PhaSeal). *Am J Pharm Benefits*. 3:311-318, 2011
- 19) Rowe E, et al. Economic and microbiologic evaluation of single-dose vial extension for hazardous drugs. *J Oncol Pract*. 8:45-9, 2012
- 20) Edwards M, et al. Cost savings realized by use of the PhaSeal® closed-system transfer device for preparation of antineoplastic agents. *J Oncol Pharm Pract*. 19:338-347, 2013
- 21) Cundell AM, Review of the media selection and incubation conditions for the compendial sterility and microbial limit tests, *Pharmacoepial Forum*, 28, 2034-2041, 2002.
- 22) 米国 FDA Product Classification CSTD, Product code ONB, Submissoin Type 510(k),  
[https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfStandards/detail.cfm?standard\\_identification\\_no=31768](https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfStandards/detail.cfm?standard_identification_no=31768), 2018.1.31.アクセス.
- 23) FDA ファシール® ONB 資料,  
[https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf12/K123213.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf12/K123213.pdf), 2018.1.31.アクセス.  
[https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf14/k140591.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf14/k140591.pdf), 2018.1.31.アクセス.
- 24) FDA ChemoLock ONB 資料 (日本販売名はケモセーフロック)  
[https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf13/k131549.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf13/k131549.pdf), 2018.1.31.アクセス.
- 25) FDA TEVADAPTOR® ONB 資料  
[https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf14/k141448.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf14/k141448.pdf), 2018.1.31.アクセス.
- 26) 泉智基ら, 注射用抗がん剤のバイアル複数回使用による医療費削減効果の検証, 第 27 回医療薬学会年会(会議録), p0275-3-pm, 2017
- 27) 第十七改正日本薬局方, 無菌医薬品製造区域の環境モニタリング法, 2424-2429, 2016
- 28) USP1116 36th rev. Microbiological Control and Monitoring of Aseptic Processing Environments, United States Pharmacopeial Convention, 2013
- 29) Prijck K, et al. Microbiological challenge of four protective devices for the reconstitution of cytotoxic agents. *Lett Appl Microbiol*. 47:543-8, 2008
- 30) Koji H, et al. Microbiological Challenge Test of Contamination Caused by Using the PhaSeal System. *Jpn J Pharm Health Care Sci*. 39:148-155, 2013
- 31) ノバントロン注医薬品インタビューフォーム 2016 年 9 月(改訂第 10 版), あすか製薬株式会社.
- 32) ヘパトセーラ筋注 添付文書 2014 年 12 月(改訂第 14 版), アステラス製薬株式会社

## 複数回使用バイアルを用いて無菌調製を行う際の手順書案

## はじめに

複数回使用を行う抗がん薬に関する各種条件（対象薬剤、針刺し後の使用期限、保管方法など）については施設毎に取り決める事とし、本手順書では、一般的な無菌調製の流れ（図1）を元に、安全な無菌調製を確保するために最低限必要な手順（図2）を提示する。なお、本手順書における調製については、以下の前提で行うこととした。

- ・複数回使用はバイアル製剤のみを対象とする。
- ・複数回使用する抗がん薬の種類は事前に決定し、バイアル毎に複数回使用確認票（表1）を作成しバイアルに添付する。
- ・薬剤の確認方法として重量監査システムの併用を推奨する。
- ・重量監査システムがない場合は、使用済みバイアルによる薬剤名の確認及びシリンジにマークされた採取時のガasket位置により投与量の確認を行う。

## 用語説明

- ・複数回使用バイアル：複数の患者に分割使用するバイアルのこと。本手順書では調製前に複数回使用バイアルを設定し、そのバイアルに行った作業を複数回使用確認票に記録する。
- ・通常使用バイアル：分割使用を行わないバイアルのこと。製品として全量を用いる。
- ・複数回使用確認票：複数回使用バイアルへの操作記録票のこと。（作業時刻、採取量、残液量など）
- ・重量監査システム：調製した薬剤及び採取量がオーダと一致するか確認できその過程を記録するシステム

## 調製手順

## 【調製準備】（調製者以外の方が行うこと）

調製確定されたオーダの内容を確認する。

複数回使用を行う薬剤が含まれる場合は、使用可能な複数回使用バイアルとそれにより不要となる未使用バイアルを取り替える。

## 【調製開始前】（調製者が行うこと）

具体的な調製方法を混注箋に記載する。

（例：ニボルマブ 150mg の場合、10mL（100mg を 1V）+5mL（複数回使用バイアル））

複数回使用バイアルに添付する複数回使用確認票に、採取量、時刻、調製者名を記入する。

複数回使用バイアルの色調、性状に異常が無いこと、異物混入が無いことを確認する。

## 【調製中】（調製者が行うこと）

薬剤名と調製に必要なバイアル数を確認し、使用する薬剤のみを安全キャビネットに入れる。

複数回使用バイアルと通常使用バイアルに分け、複数回使用バイアルにはマジック等で目印があることを確認する。(初回使用時に目印をつける)

-複数回使用バイアル- ~

複数回使用バイアルからシリンジに薬剤を採取する。

- ・重量監査システムがある場合はシステムを利用して薬剤名、採取量を確認する。
- ・重量監査システムがない場合は使用済みバイアルで薬剤名を確認、及び採取時のガasket位置につけたマークで採取量を確認する。

残液のあるバイアルには滅菌シールで封をし、使用したバイアルをジッパー付小袋にいれ複数回使用確認票を添付する。

-通常使用バイアル- ~

通常使用バイアルから薬液を採取する。薬剤名、採取量の確認は複数回使用バイアルと同様に行う。

使用したバイアルをジッパー付小袋に入れる。

および で採取した薬液量の合計がオーダ量と一致する事を確認した後、採取した薬液を輸液ボトルに加え、滅菌シールで封をする。

実際に調製した内容が調製前に混注箋に記載した調製方法と一致する事を確認する。

安全キャビネットから調製後の製剤を取り出し、注射ラベルを貼付する。

処方毎に から を繰り返す。

【監査】(調製者以外の者が行うこと)

監査者は、調製者により混注箋に記載された調製方法の適切性を確認する。

複数回使用確認票の記載内容を確認する。

複数回使用したバイアル本数、残液量、および、シリンジの採取マークが と一致する事を確認する。

使用済みの通常使用バイアルの本数を確認し、複数回使用したバイアル本数と合わせて で確認した調製方法と不整合がないことを確認する。

調製された製剤の性状を確認する。

ラベル内容を確認して払い出す。

【監査終了後】

監査以後も複数回使用する薬剤については他の薬剤と区別して保管する。

# 抗がん薬無菌調製の流れ

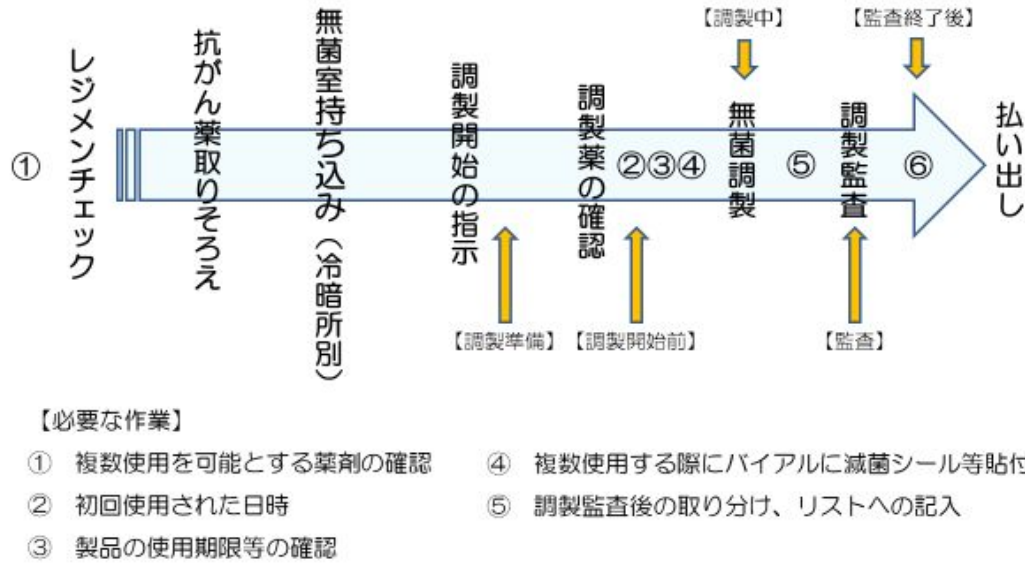


図1 抗がん薬無菌調製の流れ

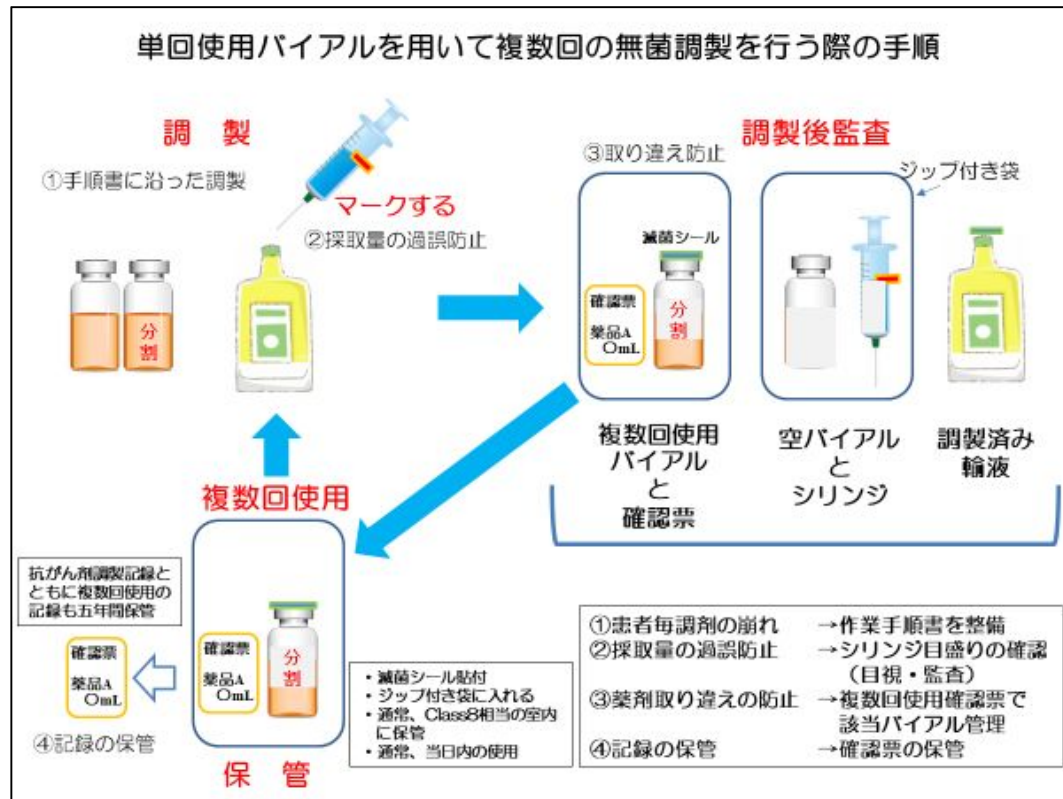


図2 安全な無菌調製を確保するために最低限必要な手順(例示)

表 1 複数回使用確認票 (例示)

品名: 試験液含有バイアル10mL/V 10mL			品名: 試験液含有バイアル2mL/V 2mL		
採取量	時刻	調剤印	採取量	時刻	調剤印
mL	_____:		mL	_____:	
mL	_____:		mL	_____:	
mL	_____:		mL	_____:	
mL	_____:		mL	_____:	
mL	_____:		mL	_____:	



## 注射用抗がん剤等の安全な複数回使用に関する手引き

## 1. 注射用抗がん剤等の複数回使用の定義：

通常の単回使用注射薬を同時に又は一定期間後に患者に使用することをいう。同一の患者又は複数の患者に使用する場合がある。

## 2. 単回使用注射薬の選択：

- (1) 複数回使用する単回使用注射薬は、初回針刺し後、安定なバイアル製剤(液体製剤、溶解後安定な用時溶解製剤及び凍結乾燥製剤を含む)とし、5. に掲げる保管期間内の安定性が見込まれる製剤に限る。
- (2) 複数回使用する対象の単回使用注射薬の種類及び範囲は、各施設において事前に決定しておく。

## 3. 安全に複数回使用するための調製環境：

無菌室 (ISO Class 5) に設置された安全キャビネット [アイソレーター、調製ロボット等を含む。(ISO Class 5)] (以下、「BSC」という。) の使用が望ましいが、一般注射製剤室等 (ISO Class 8) に設置された BSC を使用することでもよい。

## 4. 安全に複数回使用するための調製方法：

- (1) 日本病院薬剤師会監修「抗がん薬調製マニュアル」に準拠して、無菌調製を行う。
- (2) 曝露防止用閉鎖式薬物移送システム (CSTD) の使用が望ましい。調製者への抗がん剤の曝露の危険性を回避するのみならず、CSTD の使用により、調製者の手技の経験や技術差によるリスクを軽減できる可能性がある。
- (3) 同一バイアル製剤の複数回使用回数は、2 回までとする(注)。CSTD を使用しない通常のシリンジと針で複数回調製を行う場合は、抗がん薬調製マニュアルに準じた“弱陰圧操作”、“適正な針刺し方法(位置、向きを含む)”に加え、調製毎のシリンジと針の交換が必要である。

(注) 3 回以上の複数回使用は、漏出量が増大する可能性があり、推奨されない。  
ただし、針刺し可能回数が明示されている CSTD を用いる場合は、各メーカーが提示している針刺し可能回数内で行うことができる。
- (4) 最初の針刺し後、バイアルを保管する場合、ゴム栓又は CSTD 接続部を消毒用アルコール綿で丁寧に消毒し、滅菌シール等により保護した上で、ジップ付きのプラスチック袋等に入れ密封する。ただし、密封については、BSC 内に保管し、当日中に使用する場合はこの限りではない。
- (5) (4) の容器を ISO Class 8 相当の一般注射製剤室等に保管する場合、設置した冷蔵庫又は室温保管庫に保管する。BSC 内で当日を超える保管は、特に取り扱い等に十分注意を要するため、推奨されない。

5 . 保管期間 :

- ( 1 ) BSC 内で調製したバイアルは、ISO Class 8 相当及びそれ以上の清浄度管理がされた保管環境 ( BSC 内、無菌室内保管庫、一般注射製剤室内保管庫 ) で保管した場合、6 . に掲げるリスクに伴う安全性確保上の観点から、通常、最初に針刺しした当日内に使用することが推奨される。
- ( 2 ) 一方、4 ( 4 ) の条件を徹底し、6 に掲げるリスクの低減を含めた十分な調製手順の管理・確認と周知がなされた場合は、次の保管期間とすることができる。  
 ISO Class 8 相当の一般注射製剤室内で保管した場合、最初に針刺しした日を含む 2 日間まで使用できる。  
 ISO Class 5 相当の無菌室内の保管庫等で保管した場合、最初に針刺し後 7 日間まで使用できる。
- ( 3 ) CSTD の使用の有無によって保管条件や保管期間を変更しない。( CSTD の使用により汚染が軽減される根拠は乏しい。)
- ( 4 ) BSC 内、無菌室・一般注射製剤室内保管庫等で保管する場合、殺菌灯の影響の影響を受けないように配慮する。

調製環境		保管場所	保管期間
BSC ( ISO Class 5 相当 )		ISO Class 8 相当及びそれ以上の清浄度管理がされた保管環境	通常、当日内
調製条件の遵守とリスク低減策が確認・実施できる場合			
	BSC ( ISO Class 5 相当 )	一般注射製剤室内保管庫 ( ISO Class 8 相当 )	2 日間
	BSC ( ISO Class 5 相当 )	無菌室内保管庫 ( ISO Class 5 相当 )	7 日間

6 . 施設毎の調製手順書 :

バイアルを複数回使用することにより、次のようなリスク要因が想定される。それらのリスクを低減するため、資料 1 を参考に各施設の状況に応じて調製手順書を作成する。調製手順書に沿って、確認票を用いた調製後監査、安全な針刺し後のバイアルの保管方法、調製記録の保管等を実施する。

- ( 1 ) 患者毎の調製・監査の手順違いにより、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、調製用量の過誤等が増加する。
- ( 2 ) 複数回使用を予定しているバイアルを BSC 内に雑然と配置させておくことによる取違いが発生する。
- ( 3 ) 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、取違いが増加する。
- ( 4 ) 採取量の過誤による過量・過少投与が増加する。
- ( 5 ) 複数回使用として設定した使用期限を超過して使用する。

7. その他：

- (1) 各施設で保管方法・期間等を変更する場合は、無菌性と安全性について、各施設で検証後、実施する。