

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
分担研究報告書

安全に複数回使用する医療現場での環境ならびに無菌調製に関する検討

分担研究者 田崎 嘉一 旭川医科大学病院 教授・薬剤部長
研究協力者 小野 尚志 旭川医科大学病院 薬剤部 副薬剤部長

研究要旨：本研究では病院で抗がん剤を調製する環境およびバイアルを保存する適切な環境を検討した。文献検索による先行研究の調査のほか、実薬と培地を充填したバイアルを用いて模擬調剤を行い、薬液に細菌汚染が発生するか否かを検討した。その結果、以下の知見を得た。

- 1) 病院において無菌調製を行う環境はグレード A (ISO Class5 相当) 通常空調の環境はグレード C (ISO Class8 相当) であった。
- 2) 薬液の採取、バイアルの保存をともに ISO Class5 環境で行った場合、最初の使用から 28 日後に同バイアルから薬液を採取しても細菌汚染は認められなかった(n=12)。
- 3) 薬液の採取を ISO Class5 環境で行い、バイアルの保存を ISO Class8 環境で行った場合、最初の使用から 72 時間後に同バイアルから薬液を採取しても細菌汚染は認められなかった。(n=44)
- 4) 通常の針による薬液採取に比較して、CSTD の使用が細菌の混入を防ぐとする根拠は得られなかった。

今回得られた結果により、シングルユース用バイアルを複数回使用する基準を設定した。ただし根拠となる情報が十分とはいえないため、より大規模な調査が期待される。

A. 研究目的

抗がん剤のように体重や体表面積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を使用しない旨の注意喚起がなされている。すなわち、残液は原則として廃棄することになっている。しかし、抗がん剤の多くは高額医薬品であるため、残液を利用せず廃棄することには問題が提起されている。

USP (米国薬局方) 797 章では、無菌調製に関する多くの基準が含まれており、シングルユース (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¹⁾。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、市販の曝露防止用閉鎖式薬物移送システム (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²⁻⁶⁾。

これらの研究では、培地を充填したバイアルを抗がん剤に見立てて模擬調剤を行い、微

生物汚染を判定する方法が採用されている²⁻⁵⁾。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^{4,6)}。

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^{7,8)}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⁹⁾がある。

このように、日本においては各施設の独自の取り組みにより複数回使用が行われている現状のため、日本の医療現場に即した指針が必要であると考えられた。新たに作成する指針には、調製環境の基準、バイアルの保存環境の基準、CSTD を用いた際の標準的な手順、分割使用の期限が含まれることが望ましい。そこで、これらの条件について推奨範囲を設定することを目的とした。

B. 研究方法

1. 調製および保存環境の調査

今回研究に用いた環境は、抗がん剤調製に使用している安全キャビネット (BSC; ISO Class5)、無菌製剤の調製に使用しているクリーンベンチ (ISO Class5)、一般的な空調の一般製剤室の 3 環境である。

各環境に対し、浮遊粒子数測定を行った。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行った。

浮遊粒子数の測定は各環境 4 回、パーティクルカウンタ (KANOMAX Handheld Laser Particle Counter MODEL 3887) で行った。

落下菌数測定は、直径 90mm の SCD 寒天培地プレートを各環境に 4 時間静置後、30、5 日間培養してコロニーをカウントした。

2. 培地性能試験・手法の適合性試験

培養試験に先立って、使用する培地及び培養条件で標準菌の発育が認められること、対象とする薬剤を培地に接種することによる発育の阻止が起こらないことを確認するために行った。

使用する 2 種類の培地それぞれに日本薬局方で規定されている標準菌を接種した。併せて、対象となる薬液を混合した培地に同様に標準菌を接種した。細菌は 3 日間、真菌は 5 日間を超えないで培養し、培地を肉眼的に観察して汚染の有無を判断した。

【対象薬剤】

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
ブスルフェクス
フルオロウラシル
オキサリプラチン

【各培地の標準菌と培養条件】

液状チオグリコール酸培地 培養条件 30
Clostridium sporogenes ATCC 19404
Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027
Staphylococcus aureus ATCC 6538
ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地 (SCD 培地) 培養条件 25
Aspergillus brasiliensis ATCC 16404
Bacillus subtilis ATCC 6633
Candida albicans ATCC 10231

3. 培養試験

実際にバイアルを分割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した。

【試験デザイン】

バイアル保存環境を ISO Class5/Class8、調製時に CSTD 使用/不利用の 4 群のうちまずは悪条件の試験を行った。すなわち、CSTD 不利用で ISO Class5 に保存 (条件 B) を標準条件として、CSTD 不利用 ISO Class8 (条件 A) との比較により保存環境を ISO 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 A を最悪条件として、条件 C~G (表 1) との比較により CSTD を使用することによる汚染の軽減を検証することとした。各条件における分割使用後の保存期限の設定については、各 4 バイアルの試料のうち 1 本でも汚染が認められた時点の一つ前の時点分割後の保存期限とする方針とした。

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		Class8		
B	なし	Class5		
C	ネオシールド			
D	アービタックス	ファシール	Class5	Day 7, 14, 28
E		ケモセーフ	Class8	
F		ケモクレーブ		
G		ケモセーフロック		
B'	オブジーボ	Class5	Class5	Day 7, 14, 28

【方法概要】

各条件 4 バイアルの薬剤を使用した。最初に採取した薬液は接種せずに廃棄した。最初の採取から 7 日後、14 日後、28 日後に同じバイアルから繰り返し薬液を採取した。採取した薬液は 2 種類の培地 (液状チオグリコール酸培地、SCD 培地; 28 日後のみ) に接種し、培地性能試験と同じ温度で 14 日間培養した後、培地を肉眼的に観察して汚染の有無を判断した。

【薬液の採取手順 (CSTD なし)】

1. バイアルゴム栓をエタノール綿で同じ方向に強く 2 回清拭する
2. シリンジに 0.5mL のエアを入れる (オブジーボは行わない)
3. ゴム栓に針を刺し、0.8mL (オブジーボ

は 0.3mL) の薬液と置換する

4. ゴム栓から針を抜く
5. 培地に薬液を接種する (初回を除く)
6. バイアルゴム栓をエタノール綿で同じ方向に強く 2 回清拭する

【薬液の採取手順 (CSTD あり)】

1. バイアルゴム栓をエタノール綿で同じ方向に強く 2 回清拭する (初回のみ)
2. バイアルに CSTD (バイアル側) を装着する (初回のみ)
3. シリンジに 0.5mL のエアを入れ、CSTD (シリンジ側) を装着する
4. CSTD (バイアル側) 表面をエタノール綿で同じ方向に強く 2 回清拭する
5. CSTD を接続する
6. 薬液を 0.8mL シリンジに移す
7. 接続を解除する
8. シリンジから CSTD (シリンジ側) を外し、針をつける (初回を除く)
9. 培地に薬液を接種する (初回を除く)
10. CSTD (バイアル側) 表面をエタノール綿で同じ方向に強く 2 回清拭する

【分割使用中のバイアル保存条件】

- ・ Class5 : 安全キャビネット内に直立させたまま静置する (室温)
- ・ Class8 : 一般製剤室の開放棚に、プラスチック袋 (ファスナーなし) に入れ、直立させたまま静置する (室温)
- ・ 針による調剤の場合はアルミシールでゴム栓を保護する。
- ・ CSTD はシールをしない。付属のカバーも使用しない。

4 . 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、追加試験を行った。

【試験デザイン】

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した。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した。条件の詳細は表 2 に示した。培養試験と同様、条件 I (CSTD なし、ISO 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 ISO 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		Class8		
I	SCD培地	Class5	Class5	Day 7, 14, 28
J	ネオシールド	Class8		

【方法概要】

培養試験 と同じ。

【薬液の採取手順 (CSTD なし)】

培養試験 と同じ。

【薬液の採取手順 (CSTD あり)】

培養試験 と同じ。

【分割使用中のバイアル保存条件】

- ・ Class5：クリーンベンチ内に直立させたまま静置する（室温）
- ・ Class8：一般製剤室の開放棚に、直立させたまま静置する（室温）
- ・ ゴム栓へのシールや CSTD のカバー、バイアルの包装は行わない。

5 . 培養試験

ISO 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ために追加試験を行った。

【試験デザイン】

バイアル保存環境を ISO Class8 に固定し、

条件 K (薬液採取環境が ISO Class5) に対し条件 L (薬液採取環境が ISO Class8) で汚染の発生に差があるかを検証することとした。

条件の詳細は表 3 に示した。

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	SCD培地	なし	Class5	6 hr, 12 hr, 24 hr, 72 hr
L		Class8	Class8	

【方法概要】

最初の採取から 6 時間後、12 時間後、24 時間後、72 時間後に同じバイアルから繰り返し薬液を採取した。2 種類の培地のうち、SCD 培地は 6 時間後と 72 時間後に接種した。薬液採取時点以外は培養試験 と同じとした。

【薬液の採取手順 (CSTD なし)】

培養試験 と同じ。

【分割使用中のバイアル保存条件】

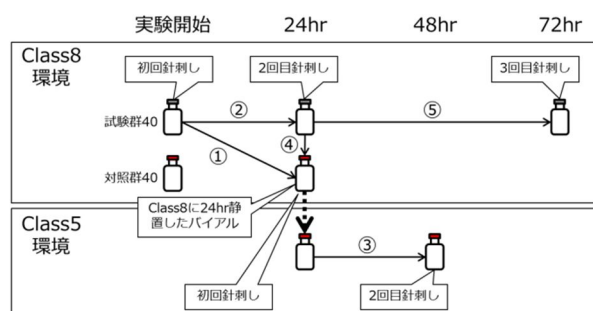
培養試験 と同じ。

6 . 培養試験

ISO Class8 環境でのバイアル保存により汚染が起こるかをさらに検証するために、サンプル数を増やして追加試験を行った。

【試験デザイン】

試験デザインは図 1 に示した。



- ：調製前に Class8 にゴム栓を露出することによる汚染の発生
- ：初回針刺し後に Class8 に保存することによる汚染の発生
- ：初回針刺し後に Class5 に保存することによる汚染の発生
- ：Class8 保存における初回と 2 回目の針刺しの汚染の程度の比較
- ：分割使用したバイアルから 3 回目に採取した時の汚染の発生

図 1 培養試験 のデザイン

【方法概要】

試験群・対照群ともに 40 バイアルとした。採取した薬液は SCD 培地に接種し、残液が入

ったバイアルとともに 30 で 14 日間培養した後、培地を肉眼的に観察して汚染の有無を判断した。

【薬液の採取手順 (CSTD なし)】

1. バイアルゴム栓をエタノール綿で同じ方向に強く 2 回清拭する
2. シリンジに 1.4mL のエアを入れる
3. ゴム栓に針を刺し、2.0mL の薬液と置換する
4. ゴム栓から針を抜く
5. 培地に薬液を接種する (初回を除く)
6. バイアルゴム栓をエタノール綿で同じ方向に強く 2 回清拭する

【分割使用中のバイアル保存条件】

培養試験 と同じ。

7. 材料・器具

【薬剤】

- アービタックス注射液 100mg/20mL
- オブジーボ注射液 20mg/2mL
- オブジーボ注射液 100mg/10mL
- アバスチン注射液 400mg/16mL
- リツキサラン注射液 100mg/10mL
- ハーセプチン注射用 150mg
- ベクティビックス注射液 400mg/20mL
- サイラムザ注射液 100mg/10mL
- ブスルフェクス注射液 60mg/10mL
- フルオロウラシル注射液 1000mg/20mL
- オキサリプラチン注射液 50mg/10mL

【器具・試薬】

CSTD

- ネオシールド (JMS 社)
- バイアル側：マルチスパイク JV-NSMS
- シリンジ側：レバーロック JV-NSLL
- ファシール (BD 社)
- バイアル側：プロテクタソーラス P120J
- シリンジ側：インジェクタ N35J
- ケモセーフ (テルモ社)

- バイアル側：バイアルアダプター KS-VA201
- シリンジ側：ケモセーフシリンジ KS-SS05P
- ケモクレーブ (パルメディカル社)

- バイアル側：バイアルスパイク CV100
- シリンジ側：スピロコネクター CH2000S
- ケモセーフロック (テルモ社)

- バイアル側：バイアルアダプター KL-VA202
- シリンジ側：コネクター KL-MS

シリンジ

- テルモシリンジ SS-02SZ, SS-02LZ, SS-05LZ
- ニプロシリンジ 08040

注射針

- JMS 注射針 JS-NR2138SP, JS-NR1838SP

粉末培地 (日本製薬社)

- ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地「ダイゴ」日局試験用

バイアル (三田理化工業社)

- 滅菌ステリバイアル SB-10C-TFA

試験管培地 (ビオメリュー社)

- チオグリコレート ブイオン (レザズリン添加) 42074 9mL
- トリプケースソイブイオン (SCD ブイオン) 42100 9mL

寒天培地 (栄研化学社)

- ポアトリプトソイ寒天培地 E-MP25 90mm

標準株 (マイクロバイオロジクス社)

- ez accu shot

C. 研究結果

1. 調製および保存環境の調査

各環境の浮遊粒子数測定の結果は表 4 に示した。

表 4 浮遊粒子数測定の結果

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

ISO Class5 または Class8 に適合していることを確認し、以降の試験の環境として使用することにした。

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 5 に示した。

表 5 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

2. 培地性能試験・手法の適合性試験

結果は表 6 に示した。

表 6 培地性能試験・手法の適合性試験の結果

試験の種類	試料	菌種※					
		CS	PA	SA	AB	BS	CA
培地性能試験	アービタックス	+	+	+	+	+	+
	オブジーボ	+	+	+	+	+	+
	アバスチン	+	+	+	+	+	+
	リツキサン	+	+	+	+	+	+
手法の適合性試験	ハーセブチン	+	+	+	+	+	+
	ベクティピックス	+	+	+	+	+	+
	サイラムザ	+	+	+	+	+	+
	ブスルフェクス	-	+	+	-	+	-
	フルオロウラシル	-	-	-	-	-	-
	オキサリプラチン	+	-	+	+	+	+

CS : *Clostridium sporogenes* ATCC 19404

PA : *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027

SA : *Staphylococcus aureus* ATCC 6538

AB : *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404

BS : *Bacillus subtilis* ATCC 6633

CA : *Candida albicans* ATCC 10231

培地性能試験においては全ての標準菌の発育が認められた。

抗体製剤を混合した培地ではすべての標準菌の発育が認められたが、殺細胞作用のあるブスルフェクス、フルオロウラシル、オキサリプラチンを混合した培地では 1 種から 6 種の菌種の発育が阻害された。

発育阻止作用がない抗体製剤のうち、最も安価なアービタックスを培養試験の対象薬剤とした。オブジーボにも強い関心が向けられているが、全条件で行うことは予算に限界があるため 1 条件に限り対象に加えた。

3. 培養試験

各条件の結果は表 7 に示した。

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

4. 培養試験

各条件の結果は表 8 に示した。

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

5. 培養試験

各条件の結果は表 9 に示した。

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

6. 培養試験

試験群・対照群とも全期間を通して菌の発育は認められなかった。

D. 考察

前述の通り、USP797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存し、最初の針刺しから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、実際の医療現場の環境の調査を行った。通常抗がん剤を調製しているBSC、無菌製剤の調製を行っているクリーンベンチ、バイアルの保管場所候補として通常の空調である一般製剤室の環境を調査した。

浮遊粒子数試験では、BSCとクリーンベンチともにISO 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ISO Class8であることが判明した。従って、特別な空調の無い場合、病院薬剤部の清浄度はISO 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うこととした。

日本薬局方で示されている環境基準では、直径9cm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 (ISO Class5に相当)では1未満、グレードC (ISO Class8に相当)では50以下となっている¹⁰⁾。

USP1116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ISO Class5では1%未満、ISO Class8では10%未満とされている¹¹⁾。今回対象とした当院の一般製剤室の環境は落下菌数の観点からもISO Class8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た。

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剤を行った。

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、ISO Class5とClass8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、この結果より保存環境ISO Class5・CSTD使用の条件は試験が不要と考えられた。

そこで、より過酷な環境を想定し、培養試験を行った。結果は、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ISO Class8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^{12,13)}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。Prijck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¹²⁾。

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・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さらされる時間に依存する。環境を ISO Class5 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、バイアル保存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。

前述の先行研究とは対照的に、我々の一連の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た。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った。

つまり、ISO Class8 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、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仮説として考えられた。それを確認するためにはより大規模な試験が必要である。従って、各群 40 バイアルとして培養試験を行った。その結果、全期間を通して菌の発育は認められなかった。

この試験では、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 回目の針刺しと 2 回目の針刺

し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 ISO Class8、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。これが本研究の限界である。

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。本研究に適用すると以下ようになり、これらを暫定的な基準として提唱する。ただし根拠となる情報が十分とはいえないため、より大規模な調査が期待される。

- ・ ISO Class8 で保存した場合、72 時間で汚染が認められなかったことから、最初の針刺し後 48 時間までの使用であれば可能と考えられる。
- ・ ISO Class8 で保存し、シールや包装なしで汚染が認められなかったことから、ISO Class8 で保存する場合にはバイアルゴム栓(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ことを推奨する。
- ・ ISO Class5 でバイアルを保存した場合、28 日まで汚染が認められないことから、ISO Class5 で保存する場合は 7 日間までの使用は可能と考えられる。
- ・ CSTD の使用により汚染が軽減される根拠は乏しいため、CSTD の有無によって保存条件や期限を変更することは行わない。

E. 結論

バイアルの複数回使用は、調製環境と使用器具による微生物汚染を防ぐ観点から、下記

の条件下では可能と考えられる。しかし、薬剤の安定性が確認されていること、適切な無菌操作が行われることが前提であり、また根拠となる情報が十分とは言えないものもあるため、暫定的なものであることに注意が必要である。

- ・ 調製は ISO Class5 環境で行う。
- ・ 針刺しまたは CSTD 着脱の前後には、ゴム栓や着脱部分をアルコール綿で清拭する。
- ・ 同一容器への針刺しは 3 回までとすることが推奨される。
- ・ ISO Class5 環境にバイアルを保存する場合、最初の針刺しから 7 日以内は使用可能と考えられる。
- ・ ISO Class5 環境より悪く Class8 以上の環境にバイアルを保存する場合、最初の針刺しから 48 時間以内は使用可能と考えられる。
- ・ ISO Class5 環境より悪く Class8 以上の環境にバイアルを保存する場合、ゴム栓部分に滅菌シールを貼り、さらに密閉容器に入れることが推奨される。

F. 参考文献

- 1) USP797 34th rev. Pharmaceutical Compounding-Sterile Preparations, United States Pharmacopeial Convention, 2008
- 2) McMichael D, et al. Utility of the PhaSeal closed system drug transfer device. *Am J Pharm Benefits*. 3: 9–16, 2011
- 3) Carey E, et al. Second look at utilization of a closed-system transfer device (PhaSeal). *Am J Pharm Benefits*. 3:311-318, 2011
- 4) Rowe E, et al. Economic and microbiologic evaluation of single-dose vial extension for hazardous drugs. *J Oncol Pract*. 8:45-9, 2012

5) 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

6) 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

7) 宇佐美英績ら, 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*, 43:743-747, 2016

8) 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, *日病薬誌*, 53:1240-1246, 2017

9) 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

10) 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

11) USP1116 36th rev. Microbiological Control and Monitoring of Aseptic Processing Environments, United States Pharmacopeial Convention, 2013

12) Prijck K, et al. Microbiological challenge of four protective devices for the reconstitution of cytotoxic agents. *Lett Appl Microbiol*. 47:543-8, 2008

13) 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

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし