

分担研究報告書

研究 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

代表者 濱 宏仁 神戸市立医療センター西市民病院薬剤部副薬剤長

研究要旨

バイアル残液の分割使用を検討するにあたり、再使用前にエタノール清拭を手順とすることを前提に、その手順、保管条件および閉鎖系薬物移送系システム（CSTD）の使用が有用であるのかを検討することを目的とした。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 6 回清拭後に 18G 針または CSTD を用いて再穿刺した。それらの模擬製剤を培養した結果、いずれの群からも菌が検出された。それ故、別途同様の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カウントしたところ、塗布量の 1/10 程度が検出された。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、清拭だけの除去は容易には難しく、仮にゴム栓上部に細菌等の微生物が付着した場合には、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。すなわち、バイアル残液の分割使用を前提にした残液の調製、保管条件、操作手順によって、CSTD の使用の有無に関係なく、少なくともバイアルの穿刺部位をクリーンな状態に維持できなければ、バイアル内への微生物の混入が起こりうることを確認され、仮に付着する環境下で保管する場合には、完全に除去できる方法を検討する必要性が示された。

A. 研究目的

米国薬局方（United States Pharmacopeia: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 Class7、直接配合区域は同 Class 5 とされている¹⁾。さらに、USP 800 では、抗がん

剤等の危険薬剤の調製は、C SEC（調製室：ISO Class7 の準備室付の陰圧 同 Class7 の部屋）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、安全キャビネット（BSC）等の危険薬剤の環境曝露を最小化するように設計された換気付装置を設置するよう定められている²⁾。

また、USP 797 では、調製後のバイアル残液を分割使用してもよい Multidose vial と単回使用バ

バイアルである Singledose vial 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 Multidose vial は USP797 に定める保存効力試験³⁾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⁴⁾、米国では添付文書に Multidose vial と記載された製品が上市されている^{5,6)}。

例えば、Multidose vial ではない 5 フルオロウラシル (5-FU) 注では、殺菌活性が制限されており、5-FU バイアルを複数回投与すると汚染の危険性がある⁷⁾。イリノテカン塩酸塩やビノレルビン酒石酸塩でも、同様のことが真菌で確認されている⁸⁾。現在国内で市販されている Multidose vial に相当する抗がん剤は、残液を 28 日間は使用可能と添付文書に明記されているミトキサントロン注⁹⁾のみである。

わが国の 2015 年度の医療費約 43 兆円のうち医薬品に関する費用が 1/4 の約 10 兆円にのぼり¹⁰⁾、医療費の削減の必要性が叫ばれている。近年、バイアル残液で多額の医療資源が廃棄されており、その有効利用は、医療経済学的な観点から薬剤費の削減に有用であることが報告され、バイアル残液の分割使用が注目されている¹¹⁻¹⁵⁾。

一方、わが国では上記分割使用の統一基準は存在しない。我々が行った Multidose vial 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を確認し、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が 28 日間保たれることを報告している⁸⁾が、それを

除いた本邦での分割使用に関する安全性の検討は見当たらない。

国内の添付文書で「すみやかに廃棄すること」とされている USP797 の Singledose vial に該当する残液の再利用は、USP 797 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されている。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^{16,17)}。さらに、テクノロジー、テクニック、材料と手順の使用 (= 閉鎖系薬物移送系システム (CSTD) の使用がその 1 つと考えられる) により、それが優れているエビデンスがあれば、上記 6 時間経過後の使用は禁止されないことが明記されている⁴⁾。米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration; FDA) には、CSTD を定義した製品コード ONB があり、CSTD が密封接続を提供し、システム中への微生物・空気中の汚染物質を含む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明記されている¹⁸⁻²¹⁾。

わが国の各施設では通常 USP に定められたクリーンの調製室は設置されていない場合が多く、通常「使用後に速やかに廃棄する」とされる Singledose バイアルの分割使用を行う際の保管条件によっては、落下細菌等の微生物が保管中のバイアルのゴム栓部分に付着することが考えられる。そこで、バイアル上に微生物が付着した場合の手順として再使用前のエタノール清拭を手順とすることを前提に、その手順および保管時の CSTD の使用が有用であるのかを検討することを目的とした。

日本薬局方の培地充てん試験（プロセスシミュレーション）は、無菌操作法で製造される医薬品の無菌性保証の適切性を充てん医薬品の代わりに無菌培地などを用いて検証する方法で、無菌操作工程の無菌性検証にも適用可能である²²⁾。「工程を評価する」ことによって、その工程の「製品の無菌性を評価」する手段とされている²³⁾。そこで、培地充填試験法に準じた穿刺後保管バイアルの細菌混入確認試験による残液分割使用の場合の調製、保管条件と再利用時の操作手順の安全性の検討を行った。

B．研究方法

1．模擬製剤（培地充填容器）の準備

20 mL 容量のガラスバイアル（ゴム栓付バイアル瓶＜無色＞V-20，日電理化硝子（株））に調製したソイビーン・カゼイン・ダイジェスト(SCD)培地 [Merck KGaA]10 mL を充填後，ゴム栓（液状用ブチルゴム栓(大)，日電理化硝子(株)）を容器に差し込み，その上からアルミシール(フリップキャップ付き)（フリップキャップ A 大（赤）バイアル瓶・低アルカリ瓶用，日電理化硝子(株)）をハンドクリッパー（HCF-2，日電理化硝子(株)）で加締め打栓した。

打栓後の容器をオートクレーブで 121℃，20 分間滅菌し模擬製剤を作製した。

2．模擬製剤（培地充填容器）の無菌性確認

1. で準備した模擬製剤を第十七改正日本薬局方 参考情報「培地充填試験(プロセスシミュレ-

ーション)」の培養温度条件 20～35℃ を参考に，27.5℃，14 日間培養し，微生物の増殖が認められない容器のみを本試験に使用した。

3．模擬製剤（培地充填容器）の培地性能確認

1. で準備した模擬製剤に対して日本薬局方微生物限度試験法<4.05>を参考に培地性能試験を行った。

試験菌は 5 菌種 (*Staphylococcus aureus subsp. aureus* NBRC13276, *Pseudomonas aeruginosa* NBRC13275, *Bacillus subtilis* NBRC3134, *Candida albicans* NBRC1594, *Aspergillus brasiliensis* NBRC9455) とし，菌数が 1000 CFU 以下/mL となるように調製した試験菌懸濁液を各模擬製剤(試験菌毎)に 0.1 mL ずつ接種し，27.5℃ 設定の恒温器で培養した。細菌は 3 日間，真菌は 5 日間培養し，試験菌が増殖することを確認した。

4．細菌混入確認試験（プロセスシミュレーション）

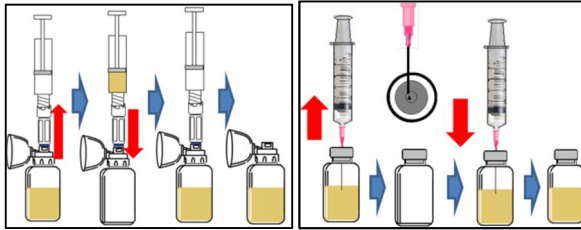
1) BSC 内で模擬製剤のゴム栓部分を消毒用エタノール綿で清拭後，CSTD を接続し，培地の全量を採取し，CSTD 接続を一度解除後再度接続し，培地全量をバイアルに戻し，シリンジパーツの接続を解除した。（添付 1）

対照として，CSTD を接続せず模擬製剤に 18G 針で培地全量を陰圧操作で採取，抜針後（バイアル内は減圧），そのまま再度穿刺し培地全量を戻し抜針した。再穿刺の際は，「抗がん薬調製マニユ

アル²⁴⁾」に示された手順に従い、前回の穿刺痕とは違う箇所を穿刺した。(添付2)

(添付1)

(添付2)



なお使用

用したCSTDは、2016年度より市販されているもののうち、独自の調査により採用施設数が多かったファシール[®]、ケモクレーブ[®]、ケモセーフ[®]、ネオシールド[®]から、今後販売中止が予定されているケモクレーブ(テルモ社)を除いたの3つのCSTDのうち差圧調整機能のあるデバイスを試験に供した。(表1)

表1. 溶解操作のデモに使用した各抗がん薬調製用閉鎖式システム(CSTD)

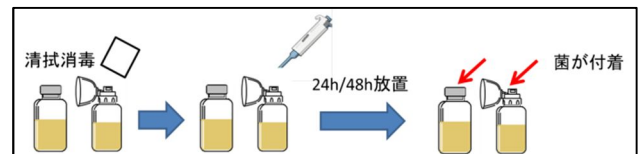
商品名	シリンジパーツ	バイアルパーツ	方式
ファシール	BD ファシール インジェクター ルアーロック N35J Lot. 1706103	BD ファシール プロテクタ P21J Lot. 1706107	非フィルター式
ケモセーフ	ケモセーフシリンジ20mL KS-SS20P Lot.170823A	ケモセーフバイアルアダプター KS-VA201 Lot.170906A	フィルター式
ネオシールド	ネオシールドトランス ファー JV-NSTF Lot.171010.31	ネオシールドバイアルカバー JV-NSVC Lot.171023.33	非フィルター式

2) CSTD が接続された培地充填バイアルのCSTD バイアルパーツの接続部分を消毒用エタノール綿で2回清拭消毒し、乾燥後、枯草菌(*Bacillus subtilis* NBRC3134)の芽胞懸濁液(菌濃度 $10^6 \sim 10^7$ /mLに調製)0.01 mL ($10^4 \sim 10^5$ 個)をCSTD バイアルパーツ上(中心)に滴下した。また対照は、

ゴム栓(中心)に0.01 mL ($10^4 \sim 10^5$ 個)滴下した。この滴下した菌数は、以前に行った「清拭手順なしでの枯草菌のバイアル内への混入実験」の試験条件に合わせて設定した²⁵⁾。

これらをBSC内で24時間または48時間以上室温保管した。(各N=40)(添付3)

(添付3)



3) 芽胞懸濁液の調製

普通寒天培地で 30 ± 1 、7日間培養した試験菌株(*Bacillus subtilis* NBRC 3134)の菌体を0.85%の生理食塩水に懸濁させ、 70 ± 1 、20分間加熱し、栄養細胞を死滅させた。この懸濁液を遠心分離して上澄み液を除いた後、菌体を0.85%の生理食塩水に懸濁させる。使用前に滅菌水を用いて $10^6 \sim 10^7$ /mLとなるように調製し、芽胞懸濁液とした。

芽胞懸濁液の菌数が $10^6 \sim 10^7$ /mLであることを確認するため、ソイビーン・カゼイン・ダイジェストカンテン培地[Merck KGaA]を用いたカンテン平板混釈法により、27.5の恒温器で2日間培養し、生菌数を算出した。

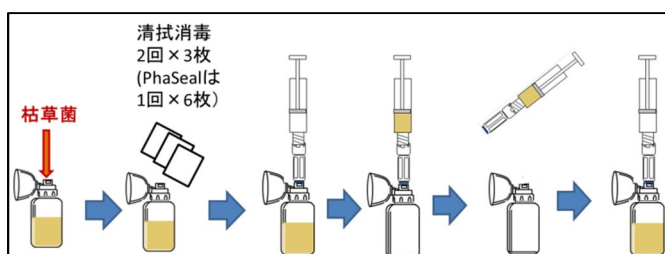
4) 2)のCSTDバイアルパーツの接続部分に枯草菌が塗布されたものを24時間または48時間以上保管後、塗布された部分をエタノール綿を用いて2回清拭し、2回清拭毎に新しいエタノール綿に取り替えて計6回清拭消毒を行った。(なお、ファシールのみ構造上消毒する部分に凹みがあり、同じエタノール綿で2回

清拭できなかつたため、新しいエタノール綿で6回清拭した。)

なお、事前に模擬製剤に18G針またはCSTDを使用し穿刺した同条件のバイアルに、0.2w/v%ウラニン溶液で希釈した同濃度の芽胞懸濁液を滴下し、上記と同様の清拭を行った。そのエタノール綿にUVランプ(AS ONE Handy UV Lamp SLUV-4 365 nm)を照射し、目視で蛍光が見られないことを確認した。

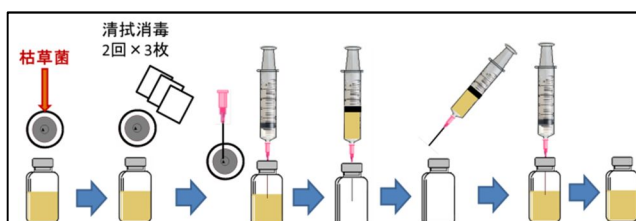
5) エタノール乾燥後に未使用のCSTD シリンジパーツとシリンジを接続し、「培地全量採取、接続解除、再度接続、全量バイアル内へ戻す」の順に操作を行った。(添付4)

(添付4)



6) 規定時間保管後、対照のバイアルのゴム栓部分を同様にエタノール綿で清拭消毒し、乾燥後に新しいシリンジと18G針で「培地全量採取、抜針、穿刺、全量バイアル内へ戻す」の順に陰圧操作を行った。穿刺の際は、前回の穿刺痕とは違う箇所を穿刺した(添付5)。

(添付5)



7) 針の穿刺により枯草菌が混入した場合の発育確認のための陽性対照として、対照と同様にゴム栓部分に枯草菌を塗布した模擬製剤を用意し、消毒用エタノール綿で清拭消毒せず、シリンジと18G針で「培地全量採取、抜針、穿刺、全量バイアル内へ戻す」の順に陰圧操作を行った。(N=6)

8) 細菌混入確認試験(プロセスシミュレーション)として処理した模擬製剤(培地充填容器)を恒温器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した。

なお、上記試験のうち、微生物の取扱いについては、一般財団法人日本食品分析センター彩都研究所に依頼した。

C. 結果

模擬調製・保管を行ったBSC内の温度は23.3~24.5であった。

調製した芽胞懸濁液菌液の生菌数測定結果は6,800,000/mLであったため、接種した10 μ L中の菌量の理論数は68,000個であった。

陽性対照は6本すべてに微生物の増殖が確認された。

対照は24時間、48時間保管の各40本中それぞれ40本、39本に微生物の増殖が確認された。

CSTDを用いた模擬製剤で、24時間、48時間保管のファシール接続バイアル各40本中、それぞれ4本、1本で微生物の増殖が確認された、ケモセーフ、ネオシールドの接続バイアルでは、いずれの保管時間においても、微弱な増殖であったものも

含めると 40 本中 40 本すべてに微生物の増殖が確認された。(表 2, 図 1, 2)

表 2 培地充填試験法(局方)に準じた穿刺後保管バイアルの細菌混入確認 結果

24時間後	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
ファシール	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
ケモセーフ	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
ネオシールド	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
金属針	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
24時間後	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
ファシール	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ケモセーフ	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
ネオシールド	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
金属針	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
48時間後	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
ファシール	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ケモセーフ	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
ネオシールド	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
金属針	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
48時間後	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
ファシール	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ケモセーフ	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
ネオシールド	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
金属針	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

+ : 微生物の増殖を認める - : 微生物の増殖を認めず W : 微生物の増殖微弱

24 時間後 ファシール VS ケセーフ, 同 VS ネオシールド, 同 VS 金属針 :
P < 0.001 (Fisher の直接法)

48 時間後 ファシール VS ケセーフ, 同 VS ネオシールド, 同 VS 金属針,
P < 0.001 (Fisher の直接法)

D. 考察

陽性対照だけでなく, 対照とした金属針, 全ての種類の CSTD の模擬バイアルから微生物の増殖確認された。これは, 滴下・乾燥させた枯草菌を清拭により除去を試みたが, 蛍光色素による事前確認では, 目視レベルの確認で除去できていたが,

結果的には穿刺部分に細菌が残存していたためと考えられた。すなわち, 理論値 68,000 個の細菌がバイアルのゴム栓または CSTD 接続部分に付着していた場合には, エタノール綿による清拭 6 回では細菌が除去できず, CSTD の使用の有無に関わらず, 穿刺によってバイアル内へ細菌が混入したと推察された。

延べ床面積 5 ~ 60,000m² の 2 病院の外来待合室の最大浮遊細菌数は約 650 cfu/m³, 処置室椅子 ~ トイレ洗面台での最大付着細菌数は約 1000 cfu/25cm² と報告されている²⁶⁾。この数値と比較すると, 本研究で付着させた菌数(理論値)は, 2.3 × 10⁵/cm² (68,000/0.3cm²) 程度であり過酷条件といえるが, 6 回の清拭を行っている。また, バイアル残液分割使用の場合の調製・保管条件を BSC 外のクリーンではない環境とした場合には, 少なからず細菌が付着する条件と考えられる。

そこで, この結果を受けて, 以下の追加の実験を行った。

本研究の B. 研究方法 4 1) (添付 2) に示した金属針によるバイアル穿刺後のゴム栓に, 同様の方法で調製した枯草菌液(試験菌接種条件は 6.0 × 10⁴ 個および 6.0 × 10¹ 個の 2 種類を作製)を滴下し, 24 時間乾燥させた。バイアルのゴム栓部分をエタノール綿で同様に 6 回清拭を行った。そのゴム栓のみを取り出し, 5 mL のレシチン・ポリソルベート-80 加ソイビーン・カゼイン・ダイジェス



図 1. 24 時間保存群 14 日間
培養の写真



図 2. 48 時間保存群 14 日間
培養の写真

ト液体培地 (SCDLPB 培地) を入れた試験管に浸漬させた。3 分間超音波処理後, 3 分間冷却する操作を 3 回繰り返して得られた液を細菌の回収液とした。その 5 mL の培地の 1 mL ずつを 5 枚のシャーレに分注し, レシチン・ポリソルベート-8 加ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト液体培地 (SCDLPB 培地) を入れた試験管に浸漬させた。3 分間超音波処理後, 3 分間冷却する操作を 3 回繰り返して得られた液を細菌の回収液とした。その 5 mL の培地の 1 mL ずつを 5 枚のシャーレに分注し, レシチン・ポリソルベート-80 加ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト寒天培地 (SCDLPA 培地) で混釈した。混釈後, 27.5 °C で 5 日間培養後, 集落をカウントし, (ゴム栓 1 個あたりの) 菌数を算出した (各 n=6)。

その結果は, 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 3)。

いずれの初期添加菌数であっても, 本研究で行った清拭方法では, どちらの場合も 1/10 程度に菌数を減ずる効果が認められたが, 菌数を 0 にはできなかった。

これらのことから, 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, 細菌数が多くはない場合でも清拭だけの除去は容易には難しく, 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。ゴム栓と金属針, CSTD を使用したいずれの場合でも白濁が見られたが, ファシールの細菌混入バイアル数は, 他に

表 3. 菌の拭き取り効果の確認試験結果 (各 n=6)

[6.0×10 ⁴ 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 ³ 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

比べて少なかった。これは, 清拭条件の Eta ノール綿の使用枚数が異なったためか, 構造の違いによるのかは明らかにはならなかった。

しかしながら, 無菌室に設置していない BSC 外でのバイアル保管を仮定した場合, その環境によっては微生物が付着することが考えられ, CSTD の使用の有無に関係なく, とくに微生物が付着していた場合の本研究清拭条件では, 穿刺部位の微生物の残存状態での穿刺により, バイアル内を完全な無菌状態に維持することは難しいことが明らかになった。

E. 結論

以上のことから、残液分割使用の場合の調製、保管条件と再利用時の操作手順を考える場合、BSC 内またはそれと同等の環境での保管のほうが良いとは考えられるものの、再穿刺を行う部分に微生物が付着した場合には完全に除去するのが容易ではなく、付着しない条件を設定することが重要であると考えられた。これにはCSTDの使用、未使用の条件は影響しないと考えられた。すなわち、バイアル残液の分割使用を前提にした残液の調製、保管条件、操作手順によって、CSTDの使用の有無に関係なく、少なくともバイアルの穿刺部位をクリーンな状態に維持できなければ、バイアル内への微生物の混入が起こりうることを確認され、仮に付着する環境下で保管する場合には、完全に除去できる方法を検討する必要性が示された。

F. 参考文献

1) ENVIRONMENTAL QUALITY AND CONTROL, USP<797>.
2) Hazardous Drugs—Handling in Healthcare Settings, USP<800>.
3) ANTIMICROBIAL EFFECTIVENESS TESTING, USP<51>.
4) SINGLE-DOSE AND MULTIPLE-DOSE CONTAINERS, USP<797>.
5) Paclitaxel Injection Label, USP, Hospira Australia Pty Ltd, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/076131s022lbl.pdf, 2018.3.8. アクセス.

6) CISplatin Injection Labeling-Package Insert, WG Critical Care, LLC, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/018057s083lbl.pdf, 2018.3.8. アクセス.

7) Mora JS, Cevallos V, Witcher JP, Risk of Microbial Contamination with Multiple Use of 5-Fluorouracil Vials, *Journal of Glaucoma*, 5, 371-374.

8) 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.

9) 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.

10) 財政制度分科会(平成27年10月30日)資料 1 社会保障マル2(28年度診療報酬改定, 子ども・子育て), http://www.mof.go.jp/about_mof/councils/fiscal_system_council/sub-of_fiscal_system/proceedings/material/zaiseia271030/01.pdf, 2018年2月22日アクセス.

11) Suzuki S, Gilbar P, Yu B, Matsuyama C, Yamaguchi M, Current status of drug vial optimization use to prevent waste associated with injectable anticancer agents, *J Oncol Pharm Pract*. First Published February 20, 2018 [Epub ahead of print].

- 12) 渡邊享平, 後藤伸之, 佐々木忠徳, 濱宏仁, 政田幹夫, 松浦克彦, 山川雅之, 渡部一宏, 平成24年度学術委員会学術第4小委員会報告, 医療現場に必要な薬剤の市販化に向けた調査・研究, 日本病院薬剤師会雑誌, 48, 800-802, 2012.
- 13) 学術委員会旧学術第4小委員会「医療現場に必要な薬剤の市販化に向けた調査・研究」, 日本病院薬剤師会平成27年度病院薬局協議会/学術フォーラム, <http://www.jshp.or.jp/member/soukai/20151122-1.pdf>, 2018年2月22日アクセス.
- 14) 宇佐美英績, 木村美智男, 福岡智宏, 岡田和智, 吉村知哲, 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.
- 15) 山村 翔, 荒木良介, 加藤加奈恵, 計良貴之, 菱沼 隆一, 田中恒明, 山田英紀, 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, 53, 1240-1246, 2017.
- 16) Rowe EC, Savage SW, Rutala WA, Weber DJ, Gergen-Teague M, Eckel SF, Economic and Microbiologic Evaluation of Single-Dose Vial Extension for Hazardous Drugs, *J Oncol Pract*, 8, e45-e49, 2012.
- 17) Cundell AM, Review of the media selection and incubation conditions for the compendial sterility and microbial limit tests, *Pharmacoepial Forum*, 28, 2034-2041, 2002.
- 18) 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, 2018.1.31.アクセス.
- 19) FDA ファシール® ONB 資料, https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf/12/K123213.pdf, 2018.1.31.アクセス.
- https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf/14/k140591.pdf, 2018.1.31.アクセス.
- 20) 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/pdf/13/k131549.pdf, 2018.1.31.アクセス.
- 21) FDA TEVADAPTOR® ONB 資料
https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf/14/k141448.pdf, 2018.1.31.アクセス.
- 22) 第十七改正日本薬局方, 参考情報, 培地充填試験(プロセスシミュレーション), pp.2417-2419.
- 23) 川村 邦夫, 阿部 寛, 培地充てん試験法の許容値と充てん本数および製品品質保証レベル, 日本 PDA 学術誌 GMP とバリデーション, 4, 134-140, 2002.
- 24) 日本病院薬剤師会監修, 抗悪性腫瘍剤の院内取り扱い指針 抗がん薬調製マニュアル第3版, pp.36, じほう, 東京, 2005.
- 25) Hama K, Hashida T, Kataoka K, Microbiological challenge test of contamination caused by using the

PhaSeal system, *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci*, 39,
148-155, 2013.

26) 狩野文雄, 病院内の環境汚染菌調査 - 2病院に
おける測定成績 - , 東京都健康安全研究センター
研究年報, 54, 309-314, 2003.

G. 研究発表

1. 論文発表

なし(2018年3月現在)

2. 学会発表

なし(2018年3月現在)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

分担研究報告書

研究 バイアル残液の保管環境の違いによるバイアル内無菌性保持の検討

代表者 濱 宏仁 神戸市立医療センター西市民病院薬剤部副薬剤長

研究要旨

バイアル残液の分割使用のためのバイアルの残液保管において、ム栓上または閉鎖系薬物移送系システム（CSTD）の接続部位に細菌が存在していれば、バイアル内に細菌が混入することが報告されており、分割使用後の保管環境がいかにクリーンな状態であるかが重要であることが示されている。そこで、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を行った。培地充填バイアルを用いて以下の実験を行った [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(ISO 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を接続調製室に静置。] 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した。 は菌の増殖は確認されず、からは微生物の増殖が確認された。BSC内でバイアルを保管した場合には、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。Class 8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Class 5環境下が望ましいものの、Class 8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。

A. 研究目的

バイアルの残液の分割使用、すなわち残液の再利用を行うにあたり、残液のある保管バイアルのゴム栓上または閉鎖系薬物移送系システム(CSTD)の接続部位に細菌が存在していれば、その環境によらず清拭除去しきれない場合には、バイアル残液内に混入

することが先行研究¹⁾に引き続き、研究でも同様のことが示された。すなわち、分割使用後の保管環境がいかにクリーンな状態であるかが重要であることが示唆された。我々研究班の他の分担研究班の先行研究において、保管環境がISO Class 8であっても、調製デモ操作によって、微生物が混入しないことが示された(N=4)。クリーンルームで行ったCSTDを使用した

類似研究での N 数は多く、その研究でも数%の汚染率と報告されている^{2,3)}。従って、本分担研究班の研究の結果と合わせて考えられることは、保管環境が Class 8 であっても、ゴム栓穿刺部分に微生物が付着していなかった、または付着していても清拭消毒で除去でき得る範囲内であった可能性を含んでいる。

そこで、神戸市立医療センター西市民病院において、他の分担研究班先行研究に類似した実験を行い、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を行った。

B. 研究方法

寒天培地は乾燥による影響が大きいため、長時間測定には向いていないことから、実験で作製した培地充填バイアルを用いて以下の実験を行った。

培地充填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)内の添付1の図に示した場所に静置した。

同様に作成したオープンバイアルを、通常空調である調製室作業台に静置した。

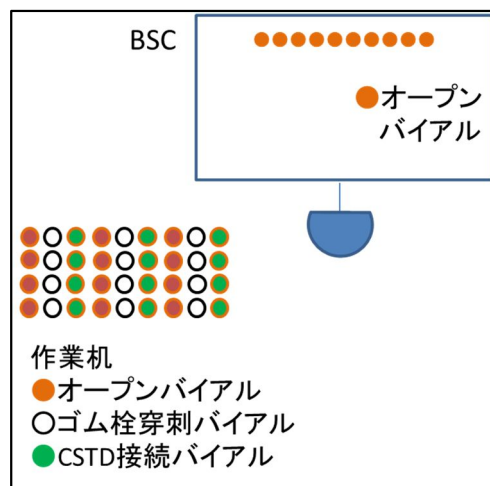
培地充填バイアルのゴム栓に 18G 針でゴム栓の異なる場所に 2 回穿刺し、抜針時に 5 mL 程度バイアル内を減圧したのち、調製室作業台に静置した。穿刺後のゴム栓部分はエタノール綿で清拭した。

培地充填バイアルのゴム栓に CSTD(ファシール P21)を接続(BSC 内)し、ファシール N35 により 2 回穿刺し、調製室作業台に静置した。ファシールは、

P21 付属のキャップをしてから BSC から取り出し保管した。

以上、各 N=10 で実施した。(添付 1)

(添付 1)



は、24 時間後、7 日後に、BSC 内でバイアル内の液状培地を約 5 mL 採取し、18G 注射針を用いて液状培地を採取し、滅菌スクリースピッツ(KR 滅菌スクリースピッツ、アジア器材(株))に入れ試料とした。

は、24 時間後および 7 日後に、BSC 内で、保管した培地充填バイアルのゴム栓部分をエタノール綿により 1 回清拭した。続けて、バイアル内の液状培地を

- + :微生物の増殖を認める
- :微生物の増殖を認めず

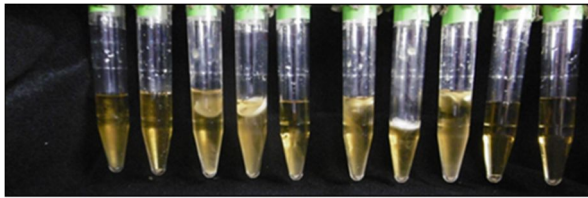


図1 条件②の7日間保存群の試験結果写真

表 3 条件 ② の試験結果(n=10)

24時間保存群	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7日間保存群	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

- :微生物の増殖を認めず

表 4 条件 ③ の試験結果(n=10)

24時間保存群	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7日間保存群	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

- :微生物の増殖を認めず

バイアルを設置してから 24 時間までの間の作業量の指標としての調製人数及び調製件数は、それぞれ 21 名、28 件、同様に設置してから 7 日までは、それぞれ 121 名、162 件(上記件数含む)であった。

および - の保管場所の 0 時間における環境中の粒径 0.5 および 0.3 μm の微粒子(平均 ± 標準偏差) は、以下のとおりであった。

(0.5 μm) : 0 ± 0 /ft³

(0.3 μm) : 3 ± 4 /ft³ (106 ± 141/m³相当)

- (0.5 μm) : 23,672 ± 876/ft³ (769,340 ± 28,470/m³相当)

(0.3 μm) : 473,332 ± 12,070 /ft³

これらの結果を国際規格 ISO 14644-1 に当てはめ判定すると、+ は ISO Class 4 相当、- は同 8 相当の基準をクリアしている条件であった。

D. 考察

BSC 内に保管したオープンバイアルからは細菌、真菌等の微生物は検出されなかった。ISO Class 5 保持する BSC ではあるが、実際の測定値は Class 4 相当が確認され、本研究結果からは、BSC 内でバイアルを保管した場合には、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。実際の調製ではゴム栓を外すことは通常考えられず、複数回穿刺したバイアルであっても、Class 5 相当環境下でバイアルを保管した場合には、微生物学的見地からは安全にバイアル内の残液を使用できると考えられた。

また、ISO Class 8 相当環境の通常空調下に保管したオープンバイアルでは、24 時間では微生物の混入が見られなかったが、7 日間ではほとんどのバイアル内で微生物の発育が確認された。このことから、24 時間では微生物が混入する条件が整わなかったにすぎず、その後の混入が継続的であったかどうかは定か

ではないが、同環境でのオープンバイアルでの保管では、微生物が混入することが確認された。

このことは、Class 8 相当環境下でバイアルを保管することは、バイアルのゴム栓の上に微生物が付着する可能性があることを示唆している。

また、穿刺後のゴム栓を有したバイアルからは、24 時間、7 日間の保管したバイアル内からは微生物の発育は見られなかった。これは穿刺していても、ゴム栓には一定の落下微生物からの保護効果があることを示唆しており、CSTD も同様であった。

E. 結論

以上のことから、N=10 の結果ではあるものの、バイアルの分割使用を目的とした残液のあるバイアルの保管条件は、BSC 内のような Class 5 環境下が望ましいものの、Class 8 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。

しかしながら研究の結果が示すように、消毒効果のない微生物がゴム栓に付着した場合には、6 回清拭しても完全に微生物が物理的に除去できないことが明らかになっている。Class 8 相当でのバイアル残液をそのまま保管した場合には、本研究のオープンバイアルの結果から、上部に落下微生物が付着することが皆無ではなく、再利用する際に清拭消毒だけでは残液を使用して調製する際の穿刺時に、バイアル内へ微生物が混入する可能性は否めない。また、筆者らは滅菌軟膏壺にバイアル残液を BSC 内で入れ、それを BSC 外で保管することで、バイアル表面の環

境を微生物から保護できることを報告している⁴⁾。それ故、Class 8 環境下でのバイアル残液の保管は、とくにバイアルゴム栓部分を保護したり、今回使用した CSTD のファシール P21 の付属保護キャップを使用する等、落下微生物から保護する方策とあわせて保管することで、さらなる安全性の確保ができると考えられる。

F. 参考文献

- 1) Hama K, Hashida T, Kataoka K, Microbiological challenge test of contamination caused by using the PhaSeal system, *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, 39, 148-155 (2013).
- 2) Derek M McMichael, Dawn Moore Jefferson, E. Thomas Carey, Ryan A. Forrey, Susan M Spivey, John M. Mulvaney, James A. Jorgenson, R Douglas Haughs, Utility of the PhaSeal Closed System Drug Transfer Device, *AJPB*, 3, 9-16, 2011.
- 3) Rowe EC, Savage SW, Rutala WA, Weber DJ, Gergen-Teague M, Eckel SF, Economic and Microbiologic Evaluation of Single-Dose Vial Extension for Hazardous Drugs, *J Oncol Pract*, Jul, 8, e45-9, 2012.
- 4) 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.

G. 研究発表

1.論文発表

なし(2018年3月現在)

2.学会発表

なし(2018年3月現在)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし