

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

調製者の安全性を考慮した無菌調製手順の検討

研究分担者 中山 季昭 埼玉県立小児医療センター薬剤部 副技師長

【研究要旨】

近年、医療費抑制の具体案として、抗がん剤の drug vial optimization (DVO) の導入が推奨されている。DVO とは、従来単回使用されていたバイアルを複数患者で分割して使用することであり、これを導入することにより従来は廃棄されていたバイアル内残液が有効活用され、医療費の抑制が可能となると考えられる。しかしこれを実行する際の問題点の一つとして、バイアルゴム栓への針刺し回数が増えることにより抗がん剤の漏出量が増加、調製者の抗がん剤曝露リスクが上昇する可能性が考えられる。そこで今回、想定される分割調製方法における抗がん剤漏出量について調査、調製者の安全性を担保できる分割調製手順について検討した。

閉鎖式接続器具を用いた調製、及び抗がん剤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。一方で、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。このことから、分割使用時の曝露対策に閉鎖式接続器具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・針交換が必要と考えられた。

A. 研究目的

近年、抗がん剤の開発速度は上がり、治癒率の向上と余命延長に大きく寄与している。しかしそれらの中には、新たな作用機序を有するモノクローナル抗体等、高額な薬剤も多く、その医療費負担は日本の国家的課題となっている。この医療費抑制の具体案として提案されているのが抗がん剤の drug vial optimization (DVO) の導入である（癌と化学療法 44(5): 353-356, 2017.）。DVO とは、従来単回使用されていたバイアルを次の患者等と分割し、複数回使用することであり、これを導入することにより従来は廃棄されてい

たバイアル内残液が有効活用され、医療費の抑制が可能となる。実際、2017年7月28日に発出された診療報酬疑義解釈において、“体重換算等に基づく用量が設定されている注射薬を二名の患者に同時に分割して使用した場合、それぞれの患者に対する使用量に応じて請求する”ことが示された。多くの病院では、抗がん剤の使用残液を廃棄することによりバイアル単位での診療報酬請求を行っており、今回の診療報酬疑義解釈は、単に一部の病院が行っていた不正請求を正す目的のようにも捉えることができるが、それだけではないと考えられる。この疑義解釈は分割使用を容認

する記載となっており、今後、抗がん剤の分割使用が推進される布石となり得る。実際、米国などの海外では無菌環境を維持する技術が開発されたことをきっかけに DVO を実施する病院が増加してきた。その多くは closed system drug transfer device (CSTD) という、外部の汚染物質がシステム内に混入することを防ぐと同時に、ハザードドラッグ(抗がん薬等)の漏出や気化流出を防ぐデバイスを用いることで、分割使用時の曝露リスク軽減を図ると同時に無菌性を維持している。

では、国内で抗がん剤分割使用するにはどのような条件が必要だろうか。国内において抗がん剤を分割使用する条件は示されておらず、通常シリンジと注射針を用いて分割使用した場合、細菌汚染の可能性以外にも、バイアルゴム栓への針刺し回数が増え抗がん剤曝露リスクの上昇が懸念される。また、海外のように CSTD を用いて分割した場合、実際国内には CSTD に類似する調製補助器具として閉鎖式接続器具が医療器具として承認されているが、これはバイアル内外の差圧を調節する機構を有することにより、薬剤の飛散等を防止する器具と定義されており、CSTD の定義とは若干異なるため、海外の状況をそのまま外挿することは困難である。

そこで今回、抗がん剤分割使用時の曝露リスクに着目し、曝露リスクを抑えることができる調製方法について検討したので報告する。

B. 研究方法

1. 調査対象者

調製経験によって差が生じる可能性があるため、抗がん剤調製経験年数の異なる薬剤師 3 名を対象に調査を行った。抗がん剤調製実務経験がある、埼玉県立小児医療センターに勤務する 3 名の薬剤師とした。ただし、施設特色によるバイアスを軽減するため、主な調製経験施設が異なる 3 名(埼玉県立小児医療

センター、埼玉県立がんセンター、群馬大学医学部附属病院)とした。3 名の調製経験年数は、それぞれ 3 年、10 年、17 年であった。

2. 試験品

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(株)、Lot: 17803LF、)を、凍結乾燥製剤の抗がん剤バイアルとして、注射用エンドキサン 100mg (塩野義製薬(株)、Lot: 4444)を用いた。注入する輸液ボトルには、大塚生食注 100mL (Lot: 7K75S)を用いた。閉鎖式接続器具を用いた調製には、国内シェアが高く接続構造の異なる以下の 3 機種を代表として用いた。BD-PhaSeal システム
プロテクタ P21J (Lot: 1706107)、インジェクター ルアーロック N35J (Lot: 1707103)、Lコネクタ C90J (Lot: 1706001)
ケモセーフシステム
バイアルアダプタ KS-VA201 (Lot: 170919A)、ケモセーフシリンジ 20mL KS-SS20P (Lot: 171026A)、ケモセーフバッグアクセス KS-AC4065T (Lot: 171031A)
ネオシールドシステム
バイアルカバー JV-NSVC (Lot: 171125.33)、トランスファー JV-NSTF (Lot: 171011.31)、バッグアダプタ JV-NSBA (Lot: 171206.32)
なお、通常調製にはテルモ 20mL ルアーロックシリンジ (Lot: 171213A) 及びニプロ単回使用皮下注射針フローマックス 18G × 1 1/2" S.B (Lot: 17L072) を用いた。

3. 試験方法

各調査対象者が 5-FU 注 1000mg (以下、5-FU)、注射用エンドキサン 100mg (以下、CPA) 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った。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る 1 回採取を標準とした。

今回は分割使用時における曝露量増加の調査を目的としているため、その標準調製方法に対し、抗がん薬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、抗がん薬調製マニュアルに準拠しない手技による2回採取、及び各閉鎖式接続器具を使用した2回採取における漏出量の増加を調査した。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、検出された抗がん薬の総量を今回の調査における総漏出量と定義し、主要評価項目とした。

なお、抗がん薬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。

副次評価項目1として、通常調製における3分割以上のリスク状況を調査するため、抗がん薬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3回採取、及び抗がん薬調製マニュアルに準拠しない手技による3回採取時の総漏出量について調査した。

副次評価項目2として、閉鎖式接続器具を2回使用した場合のリスク上昇を調査するため、閉鎖式接続器具を用いた1回採取時の総漏出量を計測し、2回使用時の総漏出量を比較することとした。

副次評価項目3として、分割使用時に際してキャビネットから持ち出し保管した場合のリスクを把握するため、調製後のバイアル外面（ゴム栓部を除く）を拭き取り、抗がん剤が検出されるかを調査した。キャビネットからの持ち出しは1回目の採取後、2回目の採取前と想定し、基準とした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る1回採取後のバイアルを調査した。また、2回目の採取後、3回目の採取前の持ち出しを想定し、抗がん薬調製マニュアルに

準拠した手技（シリンジ及び注射針交換あり）による2回採取後、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を調査した。

主要評価項目に関しては、各操作者が各項目について2回ずつ操作を行い、操作毎の総漏出量を測定した。副次評価項目1及び2については、各操作者が各項目について1回ずつ操作を行い、総漏出量を測定した。評価項目3については、各操作者2回分のバイアル瓶（各2本）をまとめて拭き取り、1つの検体として曝露量を測定した。

なお、各操作者については事前に正しい調製方法についての教育を行い、取扱い未経験の閉鎖式接続器具についてはその取扱いについても教育を行った。

なお、各手技における操作手順は以下のとおりとした。

《5 - FU の操作手順》

抗がん薬調製マニュアルに準拠した手技による1回採取
2mL 採取+1mL 減圧抜針 ボトルに注入

抗がん薬調製マニュアルに準拠した手技による2回採取
2mL 採取+1mL 減圧抜針 ボトルに注入
（器具交換） 2mL 採取+1mL 減圧抜針 ボトルに注入

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
2mL 採取+減圧なし抜針 ボトルに注入
2mL 採取+減圧なし抜針 ボトルに注入

抗がん薬調製マニュアルに準拠した手技による3回採取
2mL 採取+1mL 減圧抜針 ボトルに注入

入 (器具交換) 2mL 採取+1mL 減圧
抜針 ボトルに注入 (器具交換)
1mL 採取+1mL 減圧抜針 ボトルに注
入

抗がん薬調製マニュアルに準拠しない手
技による 3 回採取
2mL 採取+減圧なし抜針 ボトルに注入
2mL 採取+減圧なし抜針 ボトル
に注入 1mL 採取+減圧なし抜針
ボトルに注入

閉鎖式接続器具使用 1 回採取
2mL 採取 ボトルに注入

閉鎖式接続器具使用 2 回採取
2mL 採取 ボトルに注入 2mL 採
取 ボトルに注入

《CPA の操作手順》

抗がん薬調製マニュアルに準拠した手技
による 1 回採取
生食 5mL で溶解後 1mL 減圧抜針 2mL
採取+1mL 減圧抜針 ボトルに注入

抗がん薬調製マニュアルに準拠した手技
による 2 回採取
生食 5mL で溶解後 1mL 減圧抜針 2mL
採取+1mL 減圧抜針 ボトルに注入
(器具交換) 2mL 採取+1mL 減圧抜針
ボトルに注入

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
生食 5mL で溶解後減圧なし抜針 2mL
採取+減圧なし抜針 ボトルに注入
2mL 採取+減圧なし抜針 ボトルに注入

抗がん薬調製マニュアルに準拠した手技
による 3 回採取

生食 5mL で溶解後 1mL 減圧抜針 2mL
採取+1mL 減圧抜針 ボトルに注入
(器具交換) 2mL 採取+1mL 減圧抜針
ボトルに注入 (器具交換) 1mL
採取+1mL 減圧抜針 ボトルに注入

抗がん薬調製マニュアルに準拠しない手
技による 3 回採取
生食 5mL で溶解後減圧なし抜針 2mL
採取+減圧なし抜針 ボトルに注入
2mL 採取+減圧なし抜針 ボトルに注入
1mL 採取+減圧なし抜針 ボトル
に注入

閉鎖式接続器具使用 1 回採取
生食 5mL で溶解後抜針 2mL 採取
ボトルに注入

閉鎖式接続器具使用 2 回採取
生食 5mL で溶解後抜針 2mL 採取
ボトルに注入 2mL 採取 ボトル
に注入

漏出量の調査は、塩野義分析センターに委託
し、LC-MSMS 法にて測定を行った。

4. 倫理面への配慮

本試験は人を対象とした研究ではなく、ま
た動物由来の検体も使用していない。そのた
め、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫
理指針、人を対象とする医学系研究に関する
倫理指針、遺伝子治療等臨床研究に関する指
針、厚生労働省の所管する実施機関における
動物実験等の実施に関する基本指針及び当施
設で定めた倫理規定等には該当しない。

5. 比較検討

主要評価項目は、各手技による総漏出量と
し、標準として設定した“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

技による1回採取”と比較して総漏出量が増加するか調査することとした。ただし、1回採取で2名分の調製を行う場合、1回調製2回分の漏出が生じると考えられるため、これを基準として解析を行った。同様に、各閉鎖式接続器具を用いた、分割使用時の総漏出量についてもこれを基準に解析した。

C. 研究結果

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1に、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2に示す。

1. 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る1回採取を標準とした、各手技・器具による2回採取時の漏出増加調査（主要評価項目）

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る1回採取の総漏出量は、5-FUの中央値（最小値 - 最大値）が1391ng(18.4-2230ng)、CPAが96.7ng(30.6-3200ng)に対し、正しい手技で調製した場合における総漏出量の中央値（最小値 - 最大値）は5-FUで1785ng(908-10300ng)、CPAで894.5ng(583-1980ng)であり、1回採取×2の数値と比較した場合、大幅な増加は見られなかったのに対し、誤った手技で調製した場合における総漏出量の中央値（最小値 - 最大値）は5-FUで25610ng(306-346000ng)、CPAで43400ng(523-466000ng)であり、明らかに高い値を示した。一方、各種閉鎖式接続器具を使用した2回採取では、BD-PhaSealシステムによる調製の総漏出量の中央値（最小値 - 最大値）が5-FUで45.3ng(16.4-93.4ng)、CPAで26.4ng(10.8-32.8ng)、ケモセーフシステムによる調製の総漏出量の中央値（最小値 - 最大値）が5-FUで4660ng(3060-7620ng)、CPA

で1055.5ng(809-6320ng)、ネオシールドシステムによる調製の総漏出量の中央値（最小値 - 最大値）が5-FUで3475ng(364-6330ng)、CPAで2205ng(439-8380ng)であり、いずれも顕著な漏出量増加は確認できなかった。

2. 抗がん薬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3回採取、及び抗がん薬調製マニュアルに準拠しない手技による3回採取時の漏出量調査（副次評価項目1）

正しい手技で2回採取した場合における総漏出量の中央値（最小値 - 最大値）は前述の通り、5-FUで1785ng(908-10300ng)、CPAで894.5ng(583-1980ng)に対し、正しい手技で3回採取した場合における総漏出量の中央値（最小値 - 最大値）は、5-FUで10600ng(5500-56300ng)、CPAで1130ng(935-4230ng)であったのに対し、誤った手技で3回採取した場合における総漏出量の中央値（最小値 - 最大値）は、5-FUで206000ng(5900-971000ng)、CPAで483000ng(1230-683000ng)とさらに顕著な増加が認められた。

3. 閉鎖式接続器具を2回使用した場合のリスク上昇調査（副次評価項目2）

各種閉鎖式接続器具を使用した1回採取の総漏出量は、BD-PhaSealシステムによる調製の中央値（最小値 - 最大値）が5-FUで8.22ng(6.52-45.3ng)、CPAで3.62ng(2.9-5.03ng)、ケモセーフシステムによる調製の中央値（最小値 - 最大値）が5-FUで1480ng(1350-4200ng)、CPAで872ng(580-959ng)、ネオシールドシステムによる調製の中央値（最小値 - 最大値）が5-FUで74.7ng(30.8-446ng)、CPAで4110ng(484-56800ng)であり、先に示した各種閉鎖式接続器具を使用した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。

4. 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(副次評価項目3)

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3に示す。

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中央値(最小値 - 最大値)で5-FUが18.4ng(5.25-587ng)、CPAが3.71ng(ND-2870ng)と、僅かながらバイアル外面の汚染が確認された。なお、そのうちCPAの1検体からは2870ngと比較的高値を示した検体も存在した。

表1) 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	フッソル	ケセ-7	ネオ-ド
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 (908-10300)	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2) 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	フッソル	ケセ-7	ネオ-ド
1回 採取	96.95 (30.6-3200)	NT	3.62 (2.9-5.03)	872 (580-959)	4110 (484-56800)
2回 採取	894.5 (583-1980)	43400 (523-466000)	26.4 (10.8-32.8)	1055.5 (809-6320)	2205 (439-8380)
3回 採取	1130 (935-4230)	483000 (1230-683000)	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3) 通常調製後 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)

D. 考察

CSTDをしない場合、適切な手技を実践できないまま分割使用することにより通常の100-200倍という大幅な漏出量増加が確認された。一方、CSTD非使用であっても、適切な調製手技による操作であれば、分割使用時

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回繰り返す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践できるのであれば、分割使用にCSTDの使用は必須とする必要は無いと考えられる。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、可能であれば分割使用時におけるCSTDの使用は推奨されると考えられる。

なお、ここで言う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)(図1)”に加え、調製毎のシリンジ・針交換を示している。分割使用の際、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と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、CSTD非使用での分割はこれらが必須の条件と考えられる。

また、3分割使用については、適切な操作手技を行った場合の3分割使用時の漏出量は、エンドキサン(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分割使用時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分割できる製品や、調製条件が不明であるため、現段階では3分割以上の分割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分割以上の分割使用が安全に行える可能性があるが、今回は検証されていない。そのため、各CSTDを用いて3分割以上の分割使用を行う場合は、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。

最後に、分割使用を想定した場合、薬剤を

キャビネット外に持ち出す必要が生じる可能性がある。曝露汚染の観点からその方法について考察すると、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、ゴム栓部にシールを施すだけでも持ち出し可能である可能性がある。ただし、適切な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を考えると、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と考えられる。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シールを施すことが困難な製品も多いため、こちらについてもバイアル自体を密封した状態で持ち出すことが必要と考えられる。

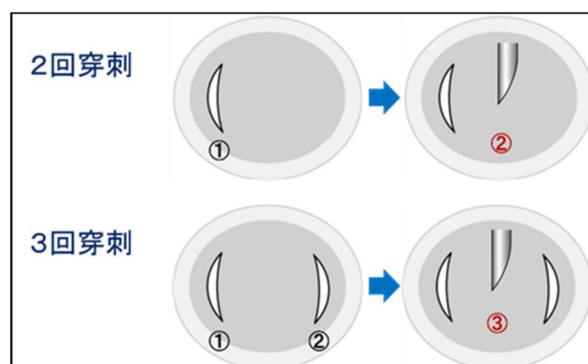


図1) バイアルゴム栓に複数回穿刺する際の適切な針刺し位置と向き

E. 結論

以上のことから、曝露対策の観点から見た抗がん剤の分割使用方法は以下取扱いが適切であるとの結論に至った。

1) 分割使用時の曝露対策に閉鎖式接続器具(CSTD)の使用は推奨されるが、必須とはされない。

2) 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・針交換が必要となる。

3) 3分割以上の分割使用は、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。

4) 分割使用した薬剤をキャビネット外に持ち出す際は、ゴム栓部にシールを施すだけではなく、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。