

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」

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

目次

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

分担研究報告書

分担研究報告書 1

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

分担研究報告書 2

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

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

分担研究報告書 3

調製者の安全性を考慮した無菌調製手順の検討

分担研究報告書 4

複数回使用に伴う調製業務への影響に関する検討

分担研究報告書 5

医療費の適正化効果に関する研究

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^{1,2)}。

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)」³⁾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⁴⁾。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⁵⁾。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⁶⁾。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、空气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[®])60mg, 150mg、ニボルマブ(オプジーボ[®])20mg, 100mg、パクリタキセル[アルブミン懸濁型](アブラキサン[®])100mg、ペバシズマブ(アバスタチン[®])100mg, 400mg、ペメトレキセド(アリムタ[®])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⁸⁾。

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⁹⁾。

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¹⁰⁾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¹¹⁾、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^{12,13)}。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¹⁴⁾。イリノテカン塩酸塩やビノレルビン酒石酸塩でも、同様のことが確認されている¹⁵⁾。

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¹⁶⁾。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^{6,17-20)}。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^{19,20)}。

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^{19,21)}。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¹¹⁾。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²²⁻²⁵⁾。

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¹⁵⁾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^{1,2)}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²⁶⁾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 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 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
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 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)

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）。

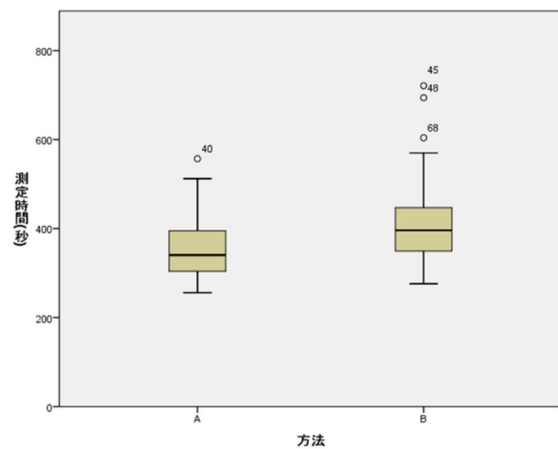


図 1 調製 A 法および B 法の測定時間（秒）の比較

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"> ・ 複数回使用バイアルから先に使用しなかった。 ・ コンシール貼付を忘れ、シリンジを破棄してしまった。 ・ シリンジ目盛りの記入忘れ。(2 件) ・ 採取量の液量記載ミス。 ・ 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。 ・ 複数回使用するバイアルを廃棄用袋に混入した。 ・ 複数回使用する袋と廃棄用袋が逆転していた。 ・ 初回調製時に調剤印の押印を忘れた。

注射用抗がん剤等の医療費の適正使用に関する検討

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。

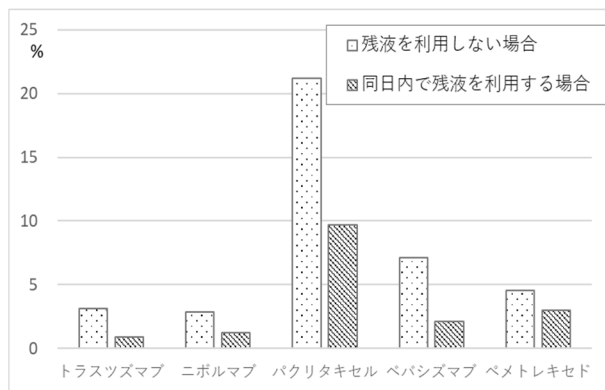


図2 残液の使用有無による残液量率の比較

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）。

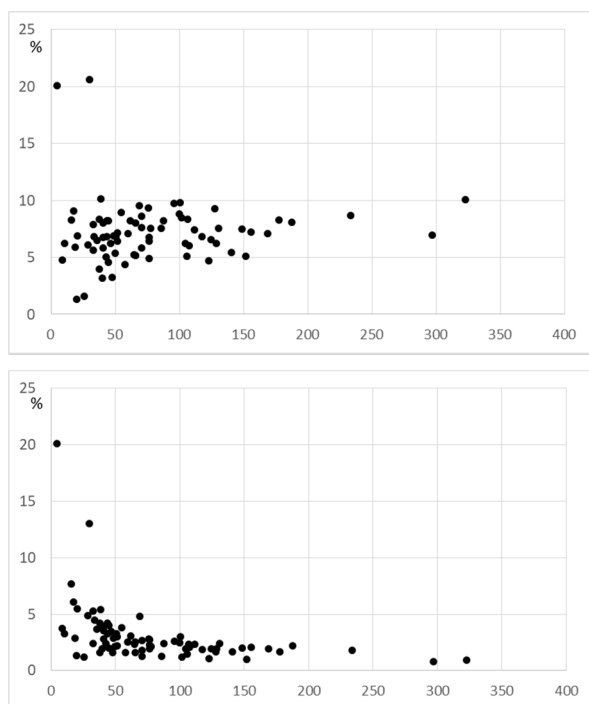


図3 機関毎の投与患者数と残液量率の関係
[ペバシズマブ]
(上段：残液を使用しない場合)
(下段：同日内に残液を使用した場合)

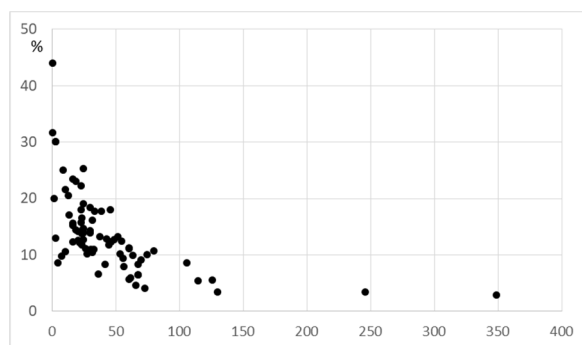
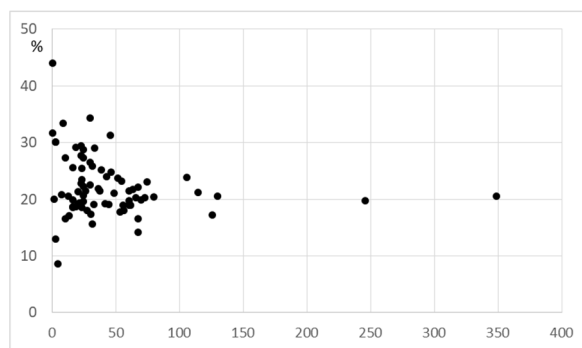


図4 機関毎の投与患者数と残液量率の関係
[パクリタキセル(アルブミン懸濁型)]
(上段：残液を使用しない場合)
(下段：同日内に残液を使用した場合)

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²⁷⁾。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²⁸⁾。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^{29,30)}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²⁹⁾。

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い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。

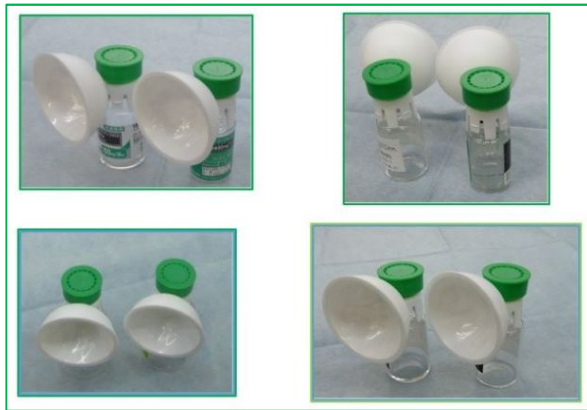


図 5 CSTD 装着によるバイアル本体の視認性低下の例示

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。

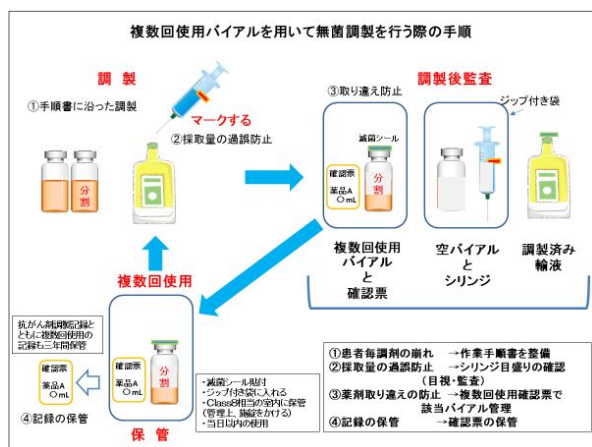


図6 安全な無菌調製を確保するために最低限必要な手順（例示）

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³¹⁾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³²⁾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ご願い, 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,
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,
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, Submission 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 .
- 23) FDA ファシール® ONB 資料,
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, 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, 2018.1.31.アクセス .
- 25) FDA TEVADAPTOR® ONB 資料
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。

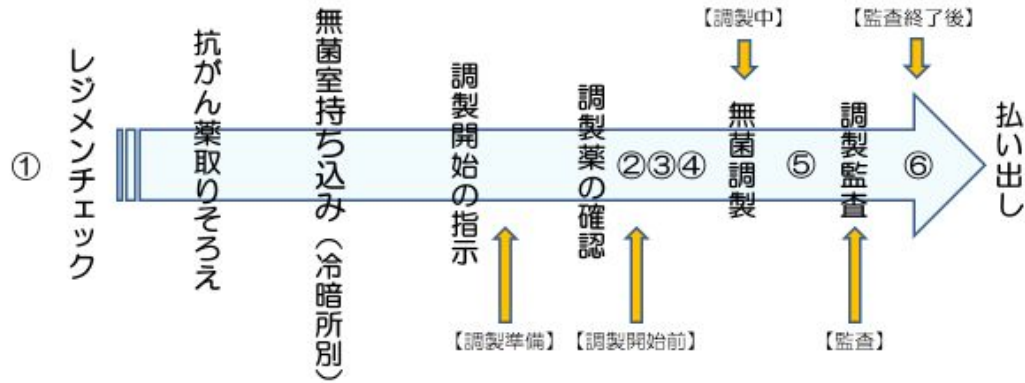
調製された製剤の性状を確認する。

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



【必要な作業】

- ① 複数使用を可能とする薬剤の確認
- ② 初回使用された日時
- ③ 製品の使用期限等の確認
- ④ 複数使用の際にバイアルに滅菌シール等貼付
- ⑤ 調製監査後の取り分け、リストへの記入

図1 抗がん薬無菌調製の流れ

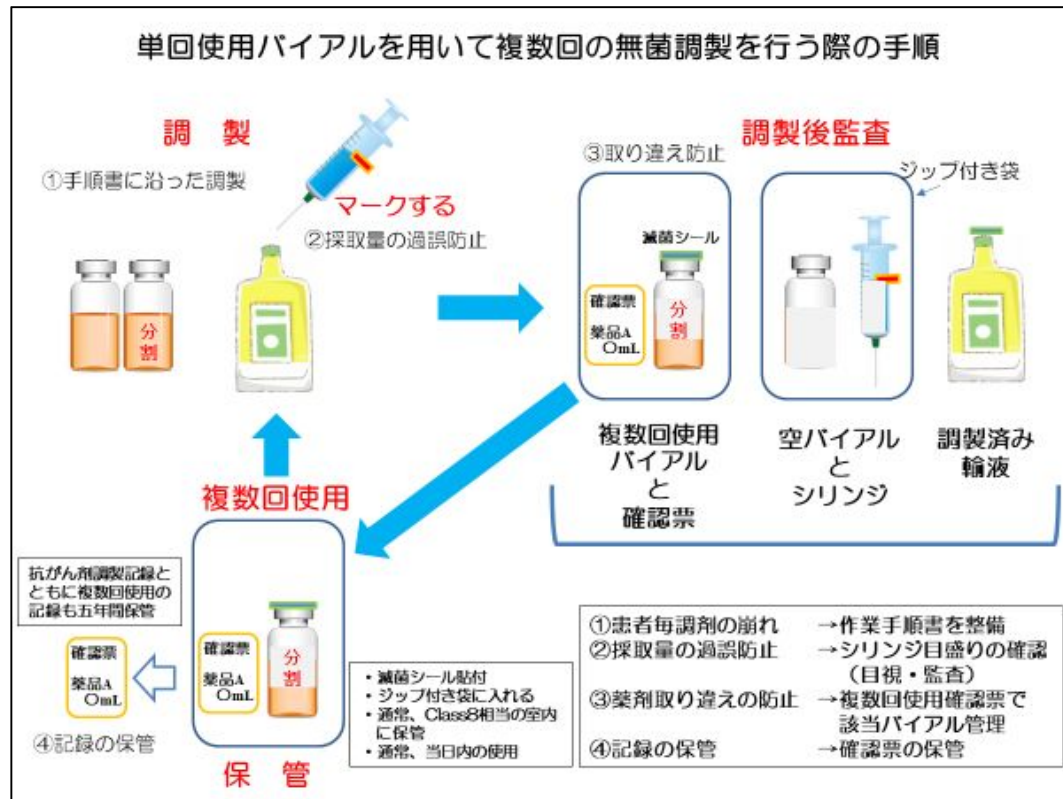


図2 安全な無菌調製を確保するために最低限必要な手順(例示)

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。

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) に対して条件 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	Class8	Class5	6 hr, 12 hr, 24 hr, 72 hr
L			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】

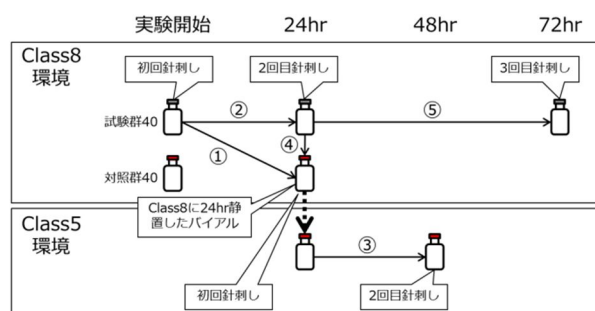
培養試験 と同じ。

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 (ビオメリュース社)

- 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	+	+	+	+	+	+
	リッキサン	+	+	+	+	+	+
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

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）

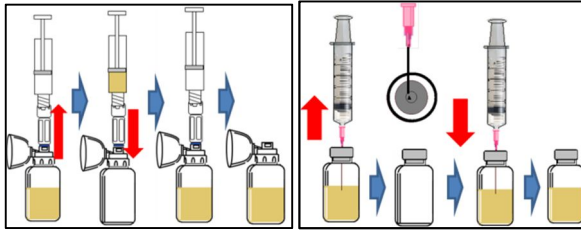
1) BSC 内で模擬製剤のゴム栓部分を消毒用エタノール綿で清拭後，CSTD を接続し，培地の全量を採取し，CSTD 接続を一度解除後再度接続し，培地全量をバイアルに戻し，シリンジパーツの接続を解除した。（添付 1）

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)

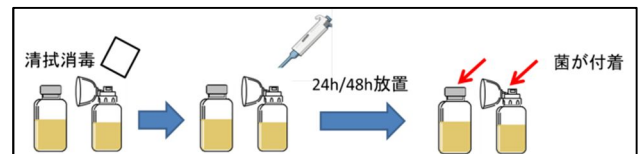
商品名	シリンジパーツ	バイアルパーツ	方式
ファシール	BD ファシール インジェクター ルアーロック N35J Lot. 1706103	BD ファシール プロテクタ P21J Lot. 1706107	非フィルター式
ケモセーフ	ケモセーフシリンジ20mL KS-SS20P Lot.170823A	ケモセーフバイアルアダプター KS-VA201 Lot.170906A	フィルター式
ネオシールド	ネオシールドトランス ファー JV-NSTF Lot.171010.31	ネオシールドバイアルカバー JV-NSVC Lot.171023.33	非フィルター式

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。

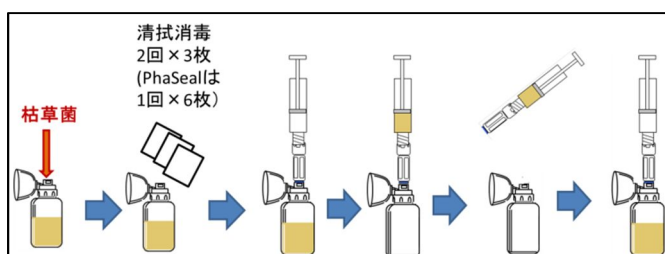
4) 2)の CSTD バイアルパーツの接続部分に枯草菌が塗布されたものを 24 時間または 48 時間以上保管後、塗布された部分をエタノール綿を用いて 2 回清拭し、2 回清拭毎に新しいエタノール綿に取り替えて計 6 回清拭消毒を行った。(なお、ファシールのみ構造上消毒する部分に凹みがあり、同じエタノール綿で 2 回

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。

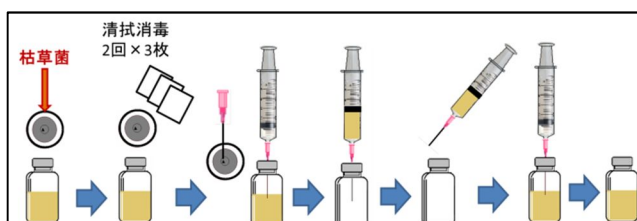
5) エタノール乾燥後に未使用のCSTD シリンジパーツとシリンジを接続し、「培地全量採取、接続解除、再度接続、全量バイアル内へ戻す」の順に操作を行った。(添付4)

(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10μL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5mL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。オープンバイアルでは菌の増殖は確認されず、BSC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、本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。

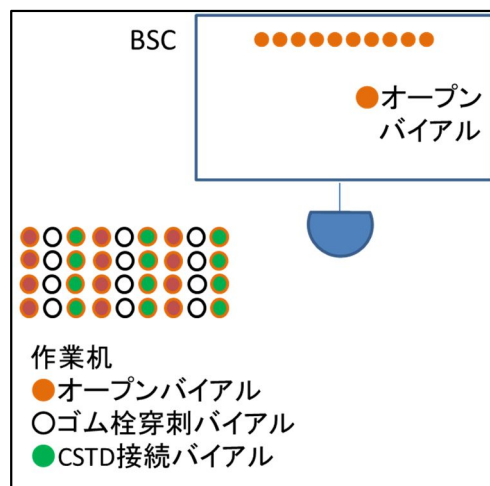
培地充填バイアルのゴム栓に 18G 針でゴム栓の異なる場所に 2 回穿刺し、抜針時に 5 mL 程度バイアル内を減圧したのち、調製室作業台に静置した。穿刺後のゴム栓部分はエタノール綿で清拭した。

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

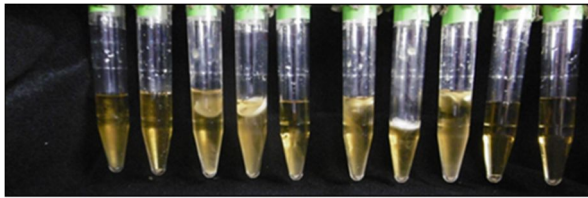


図1 条件②の7日間保存群の試験結果写真

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

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・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 (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	フジール	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	フジール	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。

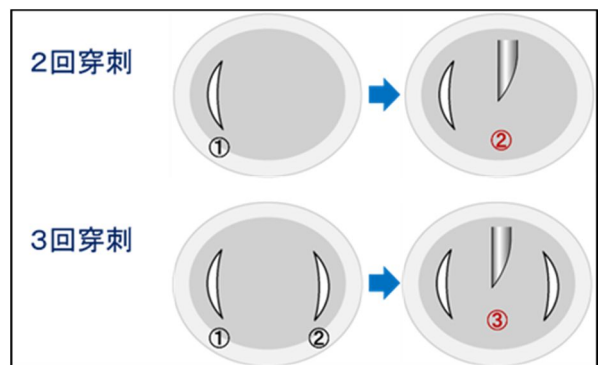


図1) バイアルゴム栓に複数回穿刺する際の適切な針刺し位置と向き

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。

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

複数回使用に伴う調製業務への影響に関する検討

分担研究者：山口 正和 国立がん研究センター東病院薬剤部長

研究協力者：米村 雅人 国立がん研究センター東病院薬剤部

研究要旨

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発生する可能性が危惧されている。バイアル複数回使用に伴う医療過誤リスクの評価及び医療安全管理の観点から当該リスクを最小限に語るための方策として、がん診療連携拠点病院等 434 施設の薬剤師を対象とした意識調査としてアンケートを実施、また複数回使用を想定した無菌調製業務負担の検証実験として我々が作成した作業手順書に基づいて複数回使用を実施した場合の作業負担及び手順違反数の評価を検討することとした。

291 施設より回答（回収率 67.1%）が得られ、分割（複数回）使用時は注射薬取り違いリスクが高くなると回答した施設は 216 件（約 75%）であり、採取量間違いについて、高くなると回答した施設が 118 件（約 40%）であり、いずれも多く施設でリスク上昇を懸念していることが示された。

検証実験においては、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）の薬剤師業務負担は、約 16% 増加し、手順違反数の比較では、B 法が有意に高いことが示された。

以上より、バイアル複数回使用を実施することにより、注射薬取り違いリスクを減じるために、従来実施している無菌調製手順に追加しさらなる安全確保策を講じる必要があり、そのためには、少なからず薬剤師業務の負担を強いることになることが示された。また作業工程数の増加に伴い、手順違反数の増加が示され、一層の注意を必要とすることが示された。

A. 研究目的

抗がん剤の多くは、患者の体表面積換算等により用量設定がな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。昨今、当該抗がん剤のような高額医薬品に対する残液廃棄の問題提起がされており、シングルユースバイ

アルを複数回利用した場合の医薬品購入費削減の試算の検討報告^{1,2)}が散見されてきた。

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)」³⁾が発出され、1 つのバイアルを二名の患者に同時に調剤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。保険請求に関しては前述の通り当該解釈が発出されているものの、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発生する可能性を危惧している⁴⁾。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、たった 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ダメージは免れない⁵⁾。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は 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

けており、通常の医薬品よりも、より重大な転帰に至ることが示された。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。

以上のことから、バイアル複数回使用に伴う医療過誤リスクの評価及び医療安全管理の観点から当該リスクを最小限に諮るための方策を検討することを目的として以下の 2 つの検討を実施した。

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及び複数回使用に伴うリスク評価を Web アンケート調査を通じて明らかにすることを目的とし実施した。

2. 複数回使用を想定した無菌調製業務負担の検証実験

バイアル複数回使用を安全に実施するためには、懸念される医療過誤を未然に防ぐ対策を実施する必要がある。本分担研究班において、バイアル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(別添 1)を作成し、当該手順に従い無菌調製を行う事を前提に、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て評価することを目的とした。また本検証実験において、手順違反の観察を行い、違反の種類と頻度を収集・評価することを目的とした。

B. 研究方法

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

(1) 調査対象

全国に設置された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)を対象とした。

(2) 調査方法

調査対象全施設に対し、「アンケート調査のお願い」を送付し、賛同頂けた施設は、記載されているWebアンケート用URLにアクセスし、回答する方法とした。なお、回答フォームの設定により、回答内容に対して回答施設名が特定出来ない設定とし、調査対象となった医療現場の無菌調製における複数回使用の実態が正確に回答されるように配慮した。

調査項目は別添2に記載した11~20項目とした。回答内容によって選択不要の項目があるため、調査項目数には幅が生じている。

(3) 調査実施時期

平成29年12月19日~平成30年1月5日とし、最終日にWebアンケートシステムを停止した。

(4) 倫理的配慮

倫理的配慮として本研究は「抗がん剤調製の実態把握及び複数回使用に伴うリスク評価」を明記し、回答については回答者の意思を尊重し、拒否しても不利益を被らないこと、守秘義務を厳守すること、本調査結果

を目的以外に使用しないこと、について書面で説明し回答をもって承諾を得たとした。

2.複数回使用を想定した無菌調製業務負担の検証実験

(1) 調査対象

平成29年4月1日の時点で厚生労働省から認定を受けている都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院、国立がん研究センター、特定領域がん診療連携拠点病院の全434施設を対象に実施したアンケートにおいて、検証実験に協力可能との回答が得られた施設から抽出し、当院を含め10施設を選定した。なお、選定に当たり、地域、施設規模及び種別、積極性としてアンケート回答の早さ等を勘案した上で選定した。当該施設の薬剤部又は薬剤科における抗がん剤無菌調製に携わる薬剤師2名を被験者とし、1名を監査者として協力を依頼した。

(2) 検証方法

本分担研究班が本検証実験で用いる模擬抗がん剤バイアルを作成した。当該バイアルは、蒸留水を着色させ、10mL/V及び2mL/Vに分注、密封し、オートクレーブにより滅菌した。

検証は、被験者が模擬抗がん剤バイアルとして作成した試験液を含有した10mL/V及び2mL/Vを用いて無菌調製を行い、調製に要した時間を測定する。また、当該実験を実施する中で、手順違反又は調製過誤が起きた場合には、当該事象を収集し、評価を行うこととする。

(3) 作業手順書の作成(別添1)

クリーンルーム内に安全キャビネットを設置していることを前提として作業手順書を本分担研究班で作成した。バイアルの複数回使用にあたり、抗がん剤の取り違えと個別調剤が崩れることによる採取量の過誤の発生を防ぐために、複数回使用を行うバイアルに対して「複数回使用確認票」を付して、採取する用量、日時（時刻含む）、調製者名を記載することとした。また採取する際に使用したシリンジの採取量の目盛りに油性マーカーで印をつけ、監査者による客観的な監査を可能とする運用とした。バイアルを二回目に使用する際には、初回使用時に記載した「複数回使用確認票」とともにジップ付きビニール袋に入れたバイアルを用いて、再度、調製に用いることとした。安全確保策を講じることで、結果的には単回使用時よりも無菌調製を行う際の作業工程数が増えることになる。

（４）調製方法

調製方法は、以下に定めた調製方法 A 及び B を無菌調製により逐次を実施する。調製順序による影響を取り除くために調製方法の順序を 2 通りとし（A B 及び B A の順、若しくは B A 及び A B の順）、2 名の被験者に割り振ることとする。

調製方法 A は、試験液含有バイアル 10mL/V を 1 バイアル及び試験液含有バイアル 2mL/V を 3 バイアル用いて、総量 15mL を採取し、生理食塩液 50mL 輸液ボトルに加え、被験者とは別の者が監査を行い、この操作を 2 回繰り返した場合と定義する。また、1 セット目の監査と並行して 2 セット目の調製を開始する。

調製方法 B は、試験液含有バイアル

10mL/V を 2 バイアル用いて、総量 15mL を秤量し生理食塩液 50mL 輸液ボトルに加え、被験者とは別の者が監査を行う。この操作を 2 回繰り返した場合と定義する。調製方法 B は、最初の調製で残液が生じているので、2 セット目の調製の際には、この残液から最初に用いて調製を行う。そのため、1 セット目の監査が終了してから 2 セット目の調製を開始することとなる。

調製時間の測定について、調製方法 A では、被験者が 1 セット目を取り出す時点を起点とし、2 セット目の調製監査が終了した時間を終点とし、起点から終点までの時間を測定する。調製方法 B では、被験者が 1 セット目を取り出す時点を起点とし、2 セット目の調製監査が終了した時間を終点とし、起点から終点までの時間を測定する。

（５）手順違反の観察

事前に定めた調製手順（別添 1）を踏まえ無菌調製を行うが、事前に定めた手順以外の操作又はバイアル内へのコアリング等があった場合には、その内容及び頻度を研究記録用紙に監査者が記録する。また調製作業中に、バイアルからの溶液の漏出、バイアル内へのゴム栓破片の混入等が認められた場合には、その頻度を調製方法 A 及び B の二群間で比較する。

（６）統計解析

統計学的解析は、SPSS 22.0 J for windows（SPSS Advanced Statistics, SPSS Regression Models）を用いて行う。危険率 5%を有意水準とし、測定時間の比較においては Wilcoxon 符号付順位和検定を用い検定を行う。手順違反等の頻度の比較においては Fisher's exact test を用いる。

C. 結果

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

(1) 回収状況

434 施設を対象に依頼を行い、291 施設より回答が得られ、回収率は 67.1%であった。

(2) 集計結果

1) 病床数

回答が得られた 291 施設のうち、199 床以下が 4 施設、200～299 床が 20 施設、300～399 床が 37 施設、400～499 床が 58 施設、500 床以上が 172 施設であった。全国のがん診療連携拠点病院等を対象としているため、対象施設として大規模施設が多くなっているが、400 床未満の中小病院も 20%以上含まれており、幅広く調査ができていることが示された。

抗がん剤調製を行う設備としては、オープンルーム内に設置している安全キャビネット内で実施しているとの回答が 142 施設、クリーンルーム内に設置している安全キャビネット内で実施しているとの回答が 147 施設であり、ほぼ半数に分かれる結果であった。一方、オープンルーム内又はクリーンルーム内で安全キャビネットを用いていないとする回答がそれぞれ 1 施設であった。

2) 平成 29 年 6 月の無菌製剤処理料 1 及び 2 の算定件数

算定件数は、100 件未満が 52 及び 180 施設、100～299 件が 58 及び 71 施設、300～499 件が 57 及び 23 施設、500 件以上が 123 及び 16 施設であった。無菌調製を実施している中で、抗がん剤調製による算定が多いことが確認された。

3) 抗がん剤調製時に閉鎖系調製器具 (CSTD) を使用している場合、どの製品を使用しているか？

ファシールが 174 施設、ケモクレーブ 37 施設、ケモセーフ 49 施設、ネオシールド 17 施設、エクアシールド 7 施設、テバダプター 8 施設、ケモセーフロック 2 施設、使用していないが 10 施設であった。

4) 抗がん剤を分割 (複数回) 使用しているか？

はいが 80 施設 (27%)、いいえが 197 施設 (68%)、検討中が 14 施設 (5%) であった。抗がん剤の複数回使用を実施している施設は 30%にも満たない数であった。分割 (複数回) 使用していると回答した 80 施設を対象に、分割 (複数回) 使用している注射薬を問う設問では、フルオロウラシルが 76 施設 (95%)、ペバシズマブが 67 施設 (84.8%)、ニボルマブが 51 施設 (64.5%) であった。品目としては、汎用性が高いフルオロウラシルが複数回使用を実施している施設のほとんどで該当していた。

5) 内規の有無

分割 (複数回) 使用の際に内規による溶解方法の統一を行っている施設は 61 施設 (76%) であり、初回針刺し時点からの使用期限を設定している施設は、52 施設 (65%) であった。バイアル初回使用后、再度使用するまでの期限は、6 時間以内が 13 施設で最も多く、次いで 8 時間以内が 11 施設、24 時間以内が 9 施設の順に多かった。バイアルへの針刺し回数制限ありの施設は、9 施設 (11.2%) と低かった。分割 (複数回) 使用における抗がん剤の保管方法の取り決めは 32 施設 (40%) で行っているとの回答であった。

6) 分割(複数回)使用時の注射薬取り換え及び採取量間違えのリスクについて

分割(複数回)使用時は、注射薬取り換えリスクが非常に高くなると回答した施設は、56件(19.2%)、高くなるが160件(55.0%)であり、約75%の施設が複数回使用を行うと、注射薬取り換えリスクが高まると考えていることが判明した。また、採取量間違えについては、非常に高くなるが18件(6.2%)、高くなるが100件(34.4%)であり40%の施設がリスク上昇を懸念していることが判明した。

7) 分割(複数回)使用によるメリット(複数回答可)

分割(複数回)使用によるメリットは、医療費抑制につながるとの回答が234施設(80.4%)、患者の費用負担軽減との回答が117施設(40.2%)、院内の在庫削減が102施設(35.1%)であった。

8) 分割(複数回)使用によるデメリット(複数回答可)

分割(複数回)使用によるデメリットは、調製ミスが生じやすくなるとの回答が262施設(90.0%)、調製にかかる時間が延長するとの回答が53施設(18.2%)、調製にかかるマンパワーが不足するとの回答が28施設(9.6%)であり、回答頂いた291施設中、90%以上の施設が調製ミスの増加を懸念していた。

9) 検証実験を行う場合に協力が可能か?

協力可能と回答した施設は、113施設あった。

2. 複数回使用を想定した無菌調製業務負担の検証実験

(1) 検証実験対象施設の選定

前述したアンケート集計結果において、協力可能と回答した113施設から、当院を含め計10施設を選定した。選定にあたり、地域、施設規模及び種別、アンケート回答の早さ等を勘案し、決定した。検証実験協力施設は、以下の10施設であった。

< 国立がん研究センター >

- ・ 国立がん研究センター東病院(関東)
- ・ 国立がん研究センター中央病院(関東)

< 都道府県がん診療連携拠点病院 >

- ・ 宮城県立がんセンター(東北)
- ・ 京都大学医学部附属病院(近畿)
- ・ 九州大学病院(九州)

< 地域がん診療連携拠点病院 >

- ・ 大垣市民病院(中部)
- ・ 市立函館病院(北海道)
- ・ 徳島赤十字病院(四国)

< 地域がん診療病院 >

- ・ 国際医療福祉大学熱海病院(東海)
- ・ 小山記念病院(関東)

(2) 測定時間の比較

各施設で検討された調製方法A及びBの測定時間(秒)を集計した。

調製方法Aに要した時間の中央値(範囲)は、340.5(256 - 557)秒であった。調製方法Bに要した時間の中央値(範囲)は、396(276 - 721)秒であった。調製方法Aに対する調製方法Bに要した時間は、約16%増加した。調製方法AとBにおける測定時間には、Wilcoxon符号付順位和検定を行った結果、統計学的な有意差が確認された($p < 0.001$)。

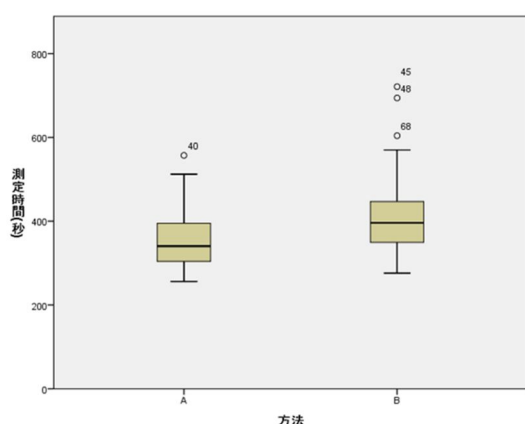


図1 調製方法A及びBの測定時間(秒)の比較

(3) 手順違反の観察結果

1) 調製方法 A において観察された手順違反は 1 被験者に認められ、以下の内容であった。

- ・二回目の調製時、調製後のバイアルを破棄してしまった。

2) 調製方法 B において観察された手順違反は 9 被験者に認められ、以下の内容であった。

- ・複数回使用バイアルから先に使用しなかった。
- ・コンシール貼付を忘れ、シリンジを破棄
- ・シリンジ目盛りの記入忘れ
- ・採取量の液量記載ミス
- ・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
- ・複数回使用するバイアルを廃棄用袋に混入させた
- ・複数回使用する袋と廃棄用袋が逆転していた
- ・シリンジ目盛りの記入忘れ
- ・初回調製時に調剤印の押印を忘れた。

3) 手順違反の頻度の検定

調製方法 A 及び B における手順違反の発生頻度について Fisher ' s exact test より、調製方法 B (複数回使用の方法) が有意 ($p = 0.0084$) に高いことが確認された。

D. 考察

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

本アンケート結果の回収率は、7 割近いものであり、かつ回答施設の病床数のばらつきから、幅広い施設の意見が集約されたと考える。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安全キャビネットを設置し利用している施設が、回答の約半数を占めており、複数回使用バイアルの保管場所を検討するための参考になり得る情報が得られた。追加解析により、オープンルーム内に設置している安全キャビネットを使用している施設及びクリーンルーム内に設置している施設において、分割(複数回)使用を実施している施設は、41 及び 37 施設と、ほぼ差異が無かった。

分割(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フルオロウラシルは、76 施設において分割(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。

初回針刺し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が

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伺え、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。

バイアルを分割(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%以上の施設が感じ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安全キャビネット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 2)から、より一層、リスクが増大する懸念がある。

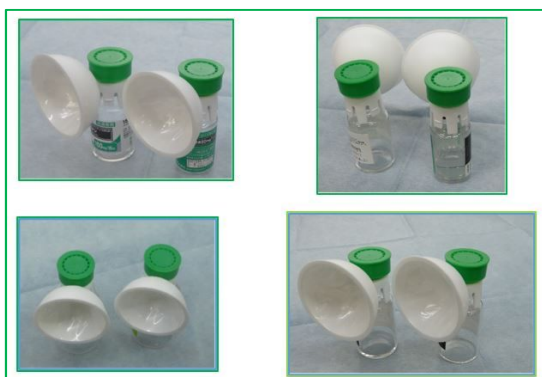


図 2 CSTD 装着によるバイアル本体の視認性低下の例示

一方、バイアルを分割(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る。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る。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る。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。

2.複数回使用を想定した無菌調製業務負担の検証実験

バイアルの複数回使用にあたり、抗がん剤の取り違いと個別調剤が崩れることによる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結果、通常は無菌調製と比較し複数回使用を用いた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。薬剤師の業務量の代替指標として設定しており、約 16%の業務量の負荷がかかることを意味する。

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結果であった。本調査結果においては、バイアル複数回使用に伴い必要と考えられる安全確保策を実施した上で、無菌調製を実施することを推奨する。しかし、無菌調製に伴う作業工程数が増加することより、その選択は慎重に行うべきであり、各施設の状況にあわせ、必要な抗がん剤への適用を検討するべきと考える。

E. 結論

以上のことから、バイアル複数回使用を

実施することにより、以下の懸念に対して従来実施している無菌調製手順に追加し、さらなる安全確保策を講じる必要がある。

・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懸念

・複数回使用を予定しているバイアルを安全キャビネット内に雑然と配置させておくことによる取り違いの懸念

・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、取り違い増加への懸念

・採取量の過誤による過量投与への懸念

・複数回使用として設定した使用期限を超過した使用に対する懸念

また、薬剤師による無菌調製の手技に対する記録保全を図ることが、当該手技を検証する必要が生じた場合に重要と考えており、無菌調製過程を後追いで示すことが可能となる紙媒体による調製記録又は注射剤重量監査システムによる電磁的記録の保全が必要と考える。

参考として、本分担研究班が想定したバイアル複数回使用の際の問題発生要因と対策案を別添 4、作業手順書案を別添 5 として示す。

F. 参考文献

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.

G. 研究発表

無し

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許情報

無し

2. 実用新案登録

無し

3. その他

無し

分担研究報告書

医療費の適正化効果に関する研究

研究分担者 成川 衛 （北里大学薬学部 教授）

研究要旨

体重換算等で用量が設定されている注射用抗がん剤について、医療機関内で生じる残液を減らす方策を検討するための基礎資料を得ることを目的として、(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、(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を行った。体重換算等で用量が設定される注射用抗がん剤について医療機関内で生じる残液を減らすためには、種々の側面からの検討・対応が必要である。残液削減のために医療機関において一つのバイアル内の薬剤を複数の患者に調製しようとする場合には、微生物学的安全性、品質の安定性の確保に加え、薬剤の取り違いや容量の誤りといった医療過誤の防止等のために、ハード、ソフトの両面から十分な方策を講じることが必要となる。これには相応の人的及び経済的リソースを要することから、比較的大規模で患者数の多い医療機関において、経済性、効率性及び医療安全管理の視点から、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の体制を整備した上で実施するといった対応が現実的であると考えられる。

A．研究目的

本分担研究では、体重換算等で用量が設定されている注射用抗がん剤について、医療機関内で生じる残液を減らす方策を検討するための基礎資料を得ることを目的として、以下に示す調査研究を行った。

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
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

そして、これらの結果に基づき、今後の注射用抗がん剤等の適正使用と残液の取扱いのあり方について考察した。

B．研究方法

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行った。対象医薬品は、近年の売上額が大きい抗がん剤の中から以下の 5 つを選定した。調査票の宛先は薬剤部門の長とし、回答期間は 1 か月間（2018 年 1 月中旬～2 月中旬）とした。調査事項の概要を以下に示す。

対象医薬品：

- トラスツズマブ（ハーセプチン®）60mg, 150mg
- ニボルマブ（オプジーボ®）20mg, 100mg
- パクリタキセル [アルブミン懸濁型]（アブラキサン®）100mg
- ベバシズマブ（アバスタチン®）100mg, 400mg
- ペメトレキセド（アリムタ®）100mg, 500mg

調査事項：

医療機関に関する情報として

- 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
- 病棟及び外来化学療法室の薬剤調製室のセントラル/サテライトの別

対象医薬品が投与された患者毎の情報として

- 入院/外来の別
- 投与年月日
- 投与量
- 薬剤調製に要した器具（CSTD等）の有無

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製剤の組合せを求め、それに基づいて理論的な残液量を算出した。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)] を算出した。さらに、各医薬品の mg あたりの薬価を用いておよその残液費用を試算した。

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及び残液量率を試算した。また、医療機関での1か月間の投与患者数の多少と、残液の使用の有無による残液量率の関係を検討するため、両者をグラフにプロットした。

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

体重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コスト等に関するアンケート調査を行った。調査票の宛先は企業の代表者とし、回答期間は1か月間（2018年1月中旬～2月中旬）とした。

質問項目は、仮に既存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初期投資に要する費用（設備投資、新規格製剤の開発検討、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）に対する考えを聴取した。

C. 研究結果

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%）、このうち医薬品の投与年月日又は投与量に関する情報が不明であった2機関を除く78機関からの回答を集計解析の対象とした。

対象医療機関の病床数は、入院が609 [522 (224~1217)] (平均値 [中央値 (最小~最大)])、外来化学療法室が24 [20 (3~73)]であった。薬剤調製室について、病棟はセントラル65、サテライト11、外来化学療法室はセントラル

47、サテライト 31 であった（不明の機関があるため合計は 78 にならない）。

いずれか 1 つ以上の医薬品の調製のために CSTD（閉鎖式薬物移送システム）等の器具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）及びペメトレキセドで比較的多かった。一方、66 機関ではこれらの器具はまったく使われていなかった。

調査対象とした 5 つの医薬品の調査対象月（2017 年 10 月）1 か月間の投与患者数及び総投与量を表 1 に示す。

表 1 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
ペバシズマブ	6,139	2,949,184
ペメトレキセド	1,356	1,015,894

医薬品毎に、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)] を算出した結果を表 2 に示す。

表 2 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
ペバシズマブ	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、ペバシズマブ 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 1 に示す。同日内に使用することで、総残液量を 3 分の 1 から 3 分の 2 程度削減できることが示された。

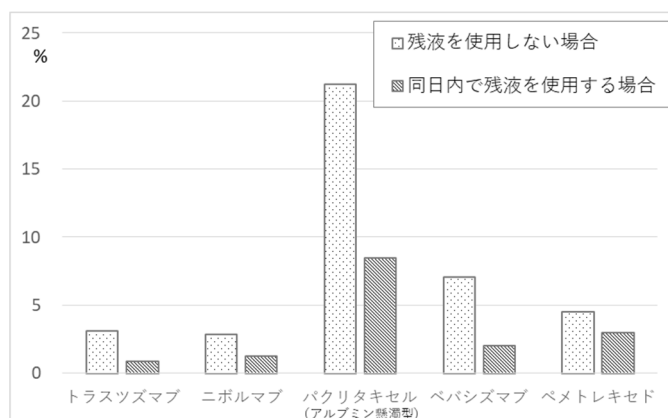


図 1 残液の使用有無による残液量率の比較

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 / 外来別）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 2、3)。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。

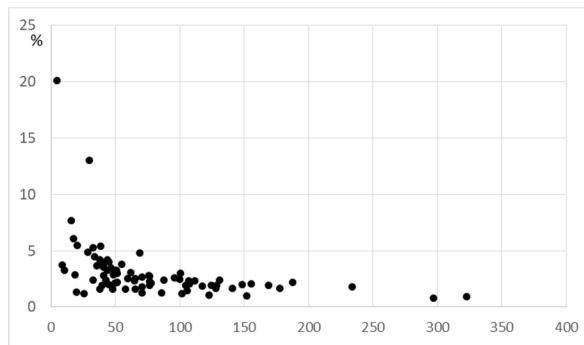
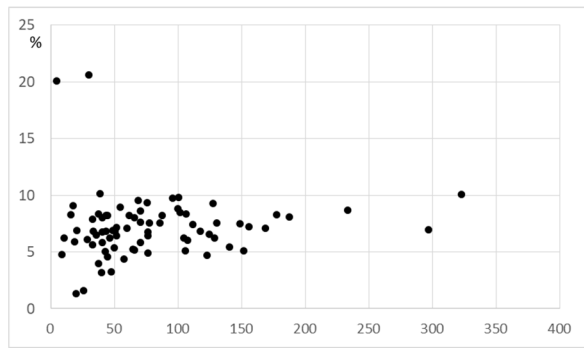


図2 機関毎の投与患者数と残液量率の関係
[パバシズマブ]
(上段：残液を使用しない場合)
(下段：同日内に残液を使用した場合)

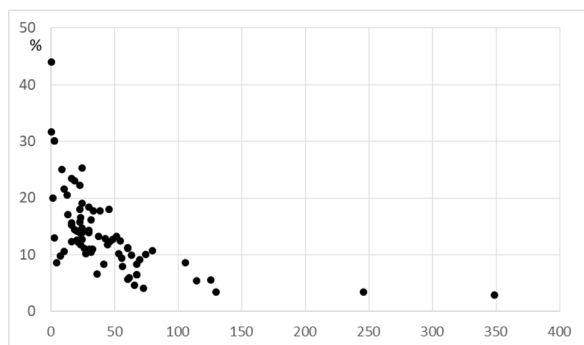
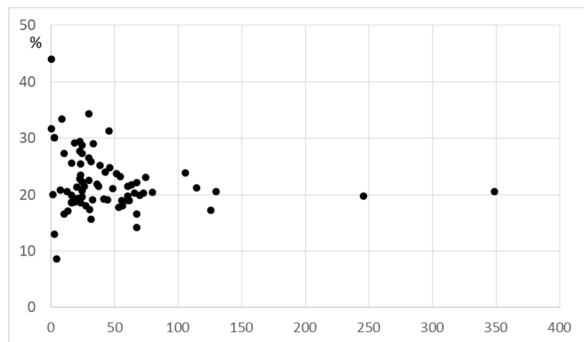


図3 機関毎の投与患者数と残液量率の関係
[パクリタキセル(アルブミン懸濁型)]
(上段：残液を使用しない場合)
(下段：同日内に残液を使用した場合)

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、製造販売するとして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。以上の開発から承認までの費用をラフに合計すると、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。

上記の回答に際して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、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、保存方法や使用方法を定めるために製造販売企業としてどの程度の試験を行うべきかについてガイドラインの整備が必要との意見、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

体重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。体重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、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もないことが示された。新規製剤が追加されたとしても総生産量・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及びその後の維持管理費用をどのように捻出するのは難しい課題である。現在でも、

承認予定の用法・用量から見た申請製剤の容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ことが望まれる。

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3分の1から3分の2程度削減することが可能となることが示された。一方で、一つのバイアル内の薬剤を複数の患者に調製しようとする場合には、微生物学的安全性、品質の安定性の確保に加え、薬剤の取り違いや容量の誤りといった医療過誤の防止のために、ハード、ソフトの両面から十分な方策を講じることが必要条件となる。このためには相応の人的及び経済的リソースが必要になることを念頭に置かなければならない。また、薬剤調製者の安全確保にも注意が払われる必要がある。

本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、この点からは一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・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相当なリソースが必要になるであろう。一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の対象とすることは、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・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、効率性及び医療安全管理の視点から、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考え方が適用できる状況は限定的であると考えられる。

E . 結論

体重換算等で用量が設定される注射用抗がん剤について、医療機関内で生じる残液を減らすためには、種々の側面からの検討・対応が必要である。残液削減のために医療機関において一つのバイアル内の薬剤を複数の患者に調製しようとする場合には、微生物学的安全性、品質の安定性の確保に加え、薬剤の取り違いや容量の誤りといった医療過誤の防止、また薬剤調製者の安全確保のために、ハード、ソフトの両面から十分な方策を講じることが必要となる。これには相応の人的及び経済的リソースを要することから、比較的大規模で患者数の多い医療機関において、経済性、効率性及び医療安全管理の視点から、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といった対応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。

G . 研究発表 なし

H . 知的財産権の出願・登録状況 なし

謝辞

アンケート調査にご協力いただいた関東・甲信越のがん診療連携拠点病院等の薬剤部門の方々、抗がん剤の製造販売企業の方々、並びに医療機関への調査協力を呼び掛けていただいた日本病院薬剤師会（木平健治会長）に深く感謝申し上げます。

また、医療機関調査の方法、結果の解析等にご助言をいただいた中山季昭先生（埼玉県立小児医療センター）、遠藤一司先生（日本病院薬剤師会）にお礼申し上げます。

研究成果の刊行に関する一覧表

なし