

学位論文

抗がん剤バイアル製剤の有効利用と安全使用に関する
臨床薬学的研究

The clinical pharmacy study on appropriate usage and safe
handling of vial product containing anti-cancer drugs

2013

濱 宏 仁

目次

緒 言	1
第 1 章 抗がん剤バイアル製剤を Multidose バイアルとして使用するための微生物学的汚染 の検証	4
第 1 節 Multidose バイアルとして使用するための抗がん剤の選定とその成分の経時変化 に関する調査	5
第 1 項 目的	5
第 2 項 調査方法	5
第 3 項 結果と考察	6
第 2 節 抗がん剤バイアル製剤の保存効力試験	7
第 1 項 目的	7
第 2 項 実験方法	7
第 3 項 結果と考察	8
第 3 節 小括	11

第2章 Multidose バイアルへの市販調製用クローズドシステムの適用における問題点と安全性の検討	12
第1節 クローズドシステム内の残液に起因する調製手技に伴う誤差の検討	12
第1項 目的	12
第2項 実験方法	13
第3項 結果と考察	13
第2節 クローズドシステムのゴム栓への頻回刺入による微生物学的汚染の検証	17
第1項 目的	17
第2項 実験方法	17
第3項 結果と考察	18
第3節 クローズドシステムの頻回使用による刺入部の液漏れに関する耐久性の検討	20
第1項 目的	20
第2項 実験方法	20
第3項 結果と考察	21
第4節 小括	21

第3章 Multidose バイアル使用による薬剤費削減の検討	24
第1項 目的	24
第2項 調査方法	24
第3項 結果と考察	25
第4章 抗がん剤バイアルの取り扱いにおける職業的曝露の検証	27
第1節 抗がん剤バイアル表面汚染の検証	27
第1項 目的	27
第2項 実験方法	27
第3項 結果と考察	28
第2節 汚染バイアルの洗浄による汚染除去の検証	31
第1項 目的	31
第2項 実験方法	31
第3項 結果と考察	31
第3節 バイアル取り扱いに伴う抗がん剤の職業的曝露	33
第1項 目的	33
第2項 実験方法	33
第3項 結果と考察	33
第4節 小括	35

第5章 総括	36
謝 辞	39
参 考 文 献	40

緒言

がん治療に関連した医療費は、平成 22 年度国民医療費の医科診療医療費構成割合の傷病分類では、「新生物」が「循環器系の疾患」に次いで第 2 位となっており¹⁾、その割合は大きい。一般に医療保険制度による 1 ヶ月あたりの自己負担額の上限は、およそ 10 万円前後と高額で、さらにはがん治療において「治療にかかった費用の負担が大きい」と回答した患者が 7 割以上、実際に経済的負担が原因となって「治療を中断・変更した経験がある」とした患者が約 6%あるとの調査結果もあり²⁾、がん治療に関する医療費の抑制は重要な課題である。

論文申請者らによるがん治療に関する薬剤費の調査では、抗がん剤バイアルの規格が複数採用されているため、医師の不適切な規格の選択により、高い薬剤費となる処方せんが出される場合があり、これも抗がん剤治療費が増える一因となっていることを明らかにした^{3,4)}。日本の医療保険制度では、抗がん剤バイアル製剤の一部の液量のみを使用し残液が生じた場合でも、バイアル全量を使用したとして切り上げ請求が認められている。そのため、医療資源が十分有効利用されずに実際には残液は廃棄される場合が多く、同様に抗がん剤治療費を押し上げる一因となっている。外来化学療法においてこのバイアル残液を同じ抗がん剤を使用する別の患者に有効利用できれば、1 患者あたりの抗がん剤の薬剤費負担は使用した分のみとなり⁵⁾、1 バイアルあたりの薬価が数千～数十万円する抗がん剤の薬剤費は大きく抑制され、医療費全体を抑制することに貢献できると考えられる。また、入院における化学療法においても同様の有効利用を行えば、医療施設における薬剤購入費用は減少し、診療報酬包括化のもとで病院経営に大きく寄与することが可能となる。

バイアル残液の分割使用について、米国薬局方 (United States Pharmacopeia(USP)) <797>では、残液を分割使用可能な Multidose バイアルとして、一度針で穴をあけたバイアルの使用期限を原則 28 日以内と定め、期限内での使用を認めており⁶⁾、プラチナ製剤等の殺細胞性抗がん剤が Multidose 製剤として販売されている。それは、"Microbiological tests"の“<51> ANTIMICROBIAL EFFECTIVENESS TESTING”により、菌が抗がん剤の中で増殖しないことが使用の条件とされている。この Multidose バイアルの分割使用は、医療資源の有効利用、および薬剤費の抑制に寄与している。しかしながら、日本薬局方には Multidose バイアルとして残液を分割使用する場合の基準はなく、日本で発売されている抗がん剤ではミトキサントロンのみが USP に準ずる試験を行ったうえで、分割使用が認められていることが添付文書に記載されている⁷⁾。医療機関は保険上のしくみからもその必要性がないため、分割使用を医療機関の責任において実施している施設はほとんど見あたらない。一方、近年医療従事者の抗がん剤曝露の問題が日本でもクローズアップされており⁸⁻¹⁷⁾、Hazardous drugs である抗がん剤バイアルの分割使用を考える上で、抗がん剤バイアルの取り扱いにおける曝露に関する安全性の検討も不可欠である。

そこで論文申請者は、日本の現状を踏まえ、抗がん剤バイアル製剤を薬剤費の削減を目的とした有効利用をするために、Multidose バイアルを提案し、頻回使用時の曝露の問題を中心とした安全使用に関する臨床薬学的研究に着手した。

第 1 章では、日本薬局方 XV (日局 XV) に基づく保存効力試験を用いて微生物学的見地より抗がん剤バイアルの残液を分割使用することを想定したバイアル内細菌汚染の確認を行った結果を述べる。第 2 章では、市販のクローズドシステムを Multidose バイアルの調製に用いる場合の問題点や安全性について様々な観点から検討を行った結果について述べる。す

なわち、そのシステム内の残液に起因する調製時の誤差、同システムを使用した場合の微生物学的汚染の検討、同システムの頻回使用時の耐久性の検討を行った。第 3 章においては、抗がん剤バイアルを Multidose バイアルとして使用した際の薬剤費削減の可能性の検討を行った。第 4 章では、抗がん剤を取り扱う上での医療従事者の曝露とその回避策の問題に着目し、抗がん剤バイアルを取り扱ううえでのその曝露を検証し、その回避方法としてバイアル洗浄の有効性の検討を行った。第 5 章においては、本論文の総括を行った。

第1章 抗がん剤バイアル製剤を Multidose バイアルとして使用するための微生物学的汚染の検証

近年、薬剤師による抗がん剤の無菌的調製が行われている病院施設が増加しているが、Multidose バイアル製剤が必ずしも無菌環境下で混合調製されるとは限らない。仮に安全キャビネット内の無菌環境下で調製を行ったとしても、操作等が原因で層流フード近くでは浮遊細菌が経時的に検出されるとの報告もある¹⁸⁾。また、バイアルの分割使用を行う場合には、手技や保管条件によって、細菌や真菌による汚染が生じる可能性は否定できない。一般に抗がん剤は細胞毒性を有する薬剤であるが、5-フルオロウラシル注のバイアル内の注射液中で菌が生存できることが報告されており¹⁹⁾、さらに医原性の Contamination の問題も指摘されている²⁰⁾。そのため、防腐剤を含有していない抗がん剤製剤の残液を分割使用するためには、バイアル内に細菌が混入したとしてもその中で細菌が増殖しないことを確認しなければならない。そこで USP 797 を参考に、分割使用するための抗がん剤製剤保存時における微生物学的汚染の可能性について検証した。

第1節 Multidose バイアルとして使用するための抗がん剤の選定とその成分の経時変化に関する調査

第1項 目的

本節では、抗がん剤バイアル製剤を Multidose バイアルとして使用することを目的に、抗がん剤製剤成分の経時的安定性について調査を行った。

第2項 調査方法

論文申請者勤務施設におけるがん化学療法で使用される本数、調製機会が多い製剤であるエトポシド(ETP)、パクリタキセル(PTX)、イリノテカン(CPT-11)、ビノレルビン(VNR)、シスプラチン(CDDP)およびカルボプラチン(CBDCA)の6製剤を対象とした。なお、これらは全て液状に溶解させた製剤であり、凍結乾燥製剤のように溶解後の安定性を考慮する必要がない。

ETPは商品名ラステット[®]注(日本化薬(株))、PTXは商品名タキソール[®]注100mg(ブリストル・マイヤーズ(株))、CPT-11は商品名トポテシン[®]注40mg(第一三共(株))、VNRは商品名ナベルビン[®]注40mg(協和醗酵キリン(株))、CDDPは商品名ブリプラテン[®]注10mg(ブリストル・マイヤーズ(株))、CBDCAは商品名パラプラチン[®]注150mg(ブリストル・マイヤーズ(株))を試料とした。

各社インタビューフォームや社内資料、文献等により、それらの安定性について調査を行

った。

第3項 結果と考察

調査の結果、各製剤成分自体の経時変化はほとんど無く安定であるが、PTX、VNRのバイアルは窒素置換されており、その他の製剤では特に“注射剤の容器の特殊な気体の有無および種類”はないことを確認した²¹⁻²⁶⁾。また、PTX製剤の安定性自体は、インタビューフォームには苛酷試験でも3ヶ月で5~7%程度の含量低下と記載されている²⁰⁾。PTXの窒素置換は、含有されるポリオキシエチレンヒマシ油の着色変化を防止するためであり、そのポリオキシエチレンヒマシ油は医薬品の添加物の性状は「ほとんど無色~黄色」と規定されており、着色変化自体には問題はないと考えられる²⁷⁾。メーカーへの調査では、VNRは、原薬および製剤での一定期間の安定性の問題から窒素置換のほうが好ましいとされている。すなわち、針の刺入によるバイアル内への空気の流入による品質への影響が懸念され、長期間の保管は好ましくないことが考えられた。

本調査から、ETP、CPT-11、CDDP、CBDCAはバイアル内の気体は製造時に置換されておらず、特に問題はないと考えられた。製剤の安定性の観点からバイアル内に窒素が充填されているVNRでは、針の刺入によるバイアル内への空気の流入による品質への影響が懸念され、長期間の保管は好ましくないことが考えられた。また、PTXは通常無色の製剤であるが、空気によって製剤に含有されるポリオキシエチレンヒマシ油の着色変化の可能性はあるものの、その着色自体は製剤の安定性には影響がないことが考えられた。

第2節 抗がん剤バイアル製剤の保存効力試験

第1項 目的

本節では、前節で選定した 6 製剤について、分割使用に際し細菌が混入した場合の安全性を評価するため、日局X Vに定める保存効力試験を実施し、抗がん剤バイアル製剤の Multidose バイアルとしての適用について微生物学的観点から検証した。

第2項 実験方法

ETP, PTX, CPT - 11, VNR, CDDP, CBDCA の抗がん剤バイアル製剤、および陰性対照（生理食塩水(NS)注）を試験に供した。抗がん剤 6 製剤および対照の NS をそれぞれ準備したバイアル内に、日局X Vの保存効力試験で指定された *Escherichia coli* NCTC 12923, *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 12924, *Staphylococcus aureus* NCTC 10788, *Aspergillus niger* NCPF 2275, *Candida albicans* NCPF 3179 の 5 菌種をそれぞれ注入し、室温条件である 25°Cで、USP797 で分割使用の保存期間として指定されている 28 日間の培養を行った。

上記の試料を、28 日間培養後の抗がん剤を 10,000×g, 10 分間遠心し、残渣部分を 0.1% ペプトン加滅菌生理食塩水で 2 回洗浄し、菌数をカウントするための試験試料とした。

試料を滅菌生理食塩水で希釈し、*A. niger* を添加した試料はサブロー寒天培地に、その他についてはトリプチケースソイ寒天培地 (BD) に、その 0.1 mL をそれぞれ培地表面に塗抹し

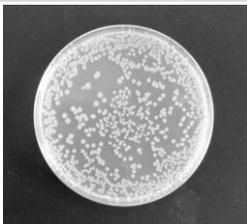
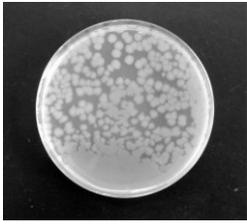
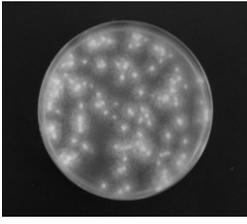
た. *A. niger*については25°C, 3~5日間, その他の菌については35°C, 1~2日間培養して, 発育コロニー数を計測した. 計測したコロニー数と希釈倍数から28日間培養後の抗がん剤バイアル製剤およびNS中の菌量を算出した.

第3項 結果と考察

5種類の菌を添加して25°C, 28日間培養後のETP, PTX, CPT-11, VNR, CDDPおよびCBDCAの6薬剤のうち, CPT-11, VNRの事例を除き, 添加した微生物が死滅または1/1000以下に減少し, 顕著な抗菌的な効果が認められた. しかしながら, *C. albicans*を添加したCPT-11では外観が白濁し, 顕微鏡下でも多く発育菌を認め, 残存率から初期添加菌量の約8倍に増殖したことがわかった. また, *A. niger*を添加したVNRでは, 残存率では0.06%と1000倍以上の減少を示したが, 顕微鏡観察において菌糸を伴った発育像が観察され, 発育陽性と判定した(表1, 図1).

以上より, CPT-11およびVNRでは, 真菌が混入した場合にはそれらが発育するため, バイアルの分割使用には問題があることが判明した. また, ETP, PTX, CDDP, CBDCAでは, 添加した微生物はほぼ死滅し, なんらかの原因で微生物が混入したとしても薬剤がもつ抗菌的な効果によって無菌状態が確保され, Contaminationの危険性はないという結果が得られた. ETP, PTX, CDDP, CBDCAの4製剤では28日以内の分割使用では汚染による影響を受けず, 微生物学的見地においては抗がん剤バイアルの残液を分割使用できる可能性が判明した²⁸⁾.

表1. エトポシド・パクリタキセル・イリノテカン・ビノレルビン・シスプラチン・カルボプラチンを対象とした保存効力試験結果

試験薬剤	微生物	初期添加菌量 (cfu/mL) ^{*3}	発育菌量 (cfu/mL) ^{*3}	残存率(%)	
ラステット ^R	ETP	<i>Escherichia coli</i> 	3.0 x 10 ⁶	0	0
タキソール ^R	PTX				
トポテシン ^R	CPT-11				
ナベルビン ^R	VNR				
ブリプラチン ^R	CDDP				
パラプラチン ^R	CBDCA				
生理食塩液	NS				
ラステット ^R	ETP	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 	3.9 x 10 ⁷	0	0
タキソール ^R	PTX				
トポテシン ^R	CPT-11				
ナベルビン ^R	VNR				
ブリプラチン ^R	CDDP				
パラプラチン ^R	CBDCA				
生理食塩液	NS				
ラステット ^R	ETP	<i>Staphylococcus aureus</i> 	5.2 x 10 ⁶	0	0
タキソール ^R	PTX				
トポテシン ^R	CPT-11				
ナベルビン ^R	VNR				
ブリプラチン ^R	CDDP				
パラプラチン ^R	CBDCA				
生理食塩液	NS				
ラステット ^R	ETP	<i>Aspergillus niger</i> 	1.7 x 10 ⁵	0	0
タキソール ^R	PTX				
トポテシン ^R	CPT-11				
ナベルビン ^R	VNR				
ブリプラチン ^R	CDDP				
パラプラチン ^R	CBDCA				
生理食塩液	NS				
ラステット ^R	ETP	<i>Candida albicans</i> 	1.3 x 10 ⁵	0	0
タキソール ^R	PTX				
トポテシン ^R	CPT-11				
ナベルビン ^R	VNR				
ブリプラチン ^R	CDDP				
パラプラチン ^R	CBDCA				
生理食塩液	NS				

*1: 綿状の浮遊物を認める, *2: 培養後に白濁, *3 Colony Forming Unit(集落形成単位)
全てn=1で試験した。

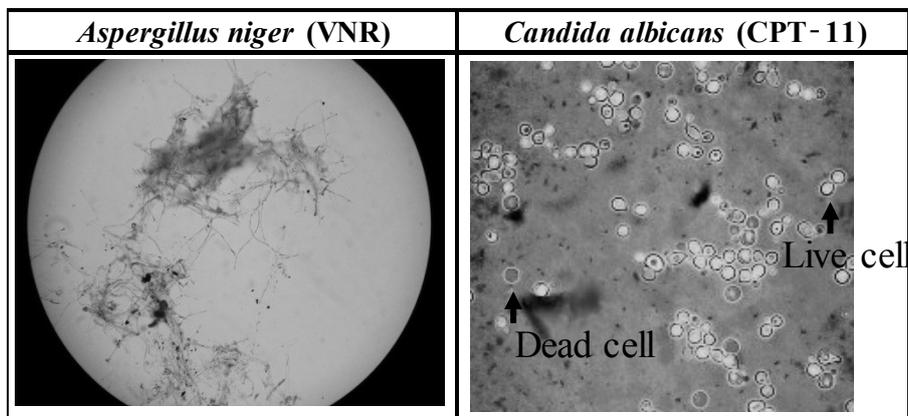


図1. 保存効力試験において抗がん剤中での発育を認めた微生物

第3節 小括

CPT - 11, VNR では、一部の真菌が抗がん剤の薬液中で増殖する可能性が示され、Multidose 製剤とするのが好ましくないことが明らかになった。また、ETP, PTX, CDDP および CBDCA については、微生物学的検討からは抗がん剤自体が抗菌的効果を有しているため、残液を保管し、次回の抗がん剤調製時に Multidose 製剤として取り扱うことが可能であることが判明した。また、それらの安定性調査から、各成分自体の経時変化はほとんど問題とならないことが確認できた。なお、米国の添付文書では、ETP, PTX, CDDP, CBDCA の4製剤は Multidose 製剤として、CPT - 11, VNR では Singledose 製剤として取り扱われており、本調査結果と一致した²⁹⁻³⁴⁾。

第2章 Multidose バイアルへの市販調製用クローズドシステムの適用における問題点と安全性の検討

Multidose バイアルでは、同じバイアルを頻回使用しゴム栓に複数回針を刺入することになるため、液漏れやコアリングのリスクは増大する。液漏れのリスクの増大は、抗がん剤曝露に加え、ゴム栓の針の刺入痕から空気のバイアル内への流入、すなわち空気中の浮遊細菌が混入する危険性を示唆する。日本薬局方ではバイアルのゴム栓に規定がなく、メーカーによりゴム栓の性状は異なる³⁵⁾。唯一規定されている輸液用ゴム栓試験法においても、ゴム栓の物性試験としての針刺し試験は規定されておらず、Multidose バイアルに適したゴム栓の基準がない。そこで、ゴム栓に複数回針が刺入されても同じ部分を針が通る構造であり、曝露防止に有用な市販のクローズドシステム³⁶⁻⁴⁴⁾をMultidose バイアルに適用することを検討した。このクローズドシステムは、バイアルに1度正しく装着すると、バイアルのゴム栓に薬剤採取の針が貫通するのは1ヶ所だけでほぼ垂直に刺入されるため、頻回使用の場合には数カ所に針が刺入される金属針よりもコアリングの可能性も低くなる。

本章では、同システムを使用した場合の問題点として、システム内の残液に起因する調製手技に伴う誤差の検討、システム使用に起因するバイアル内の微生物学的汚染の検討ならびに頻回使用時の液漏れの有無の観点から刺入部の耐久性について検討を行った。

第1節 クローズドシステム内の残液に起因する調製手技に伴う誤差の検討

第1項 目的

抗がん剤調製に使用するクローズドシステムは、通常の金属針と同様に器具の内腔容量に
残液が生じる。残液量が大きければ、調製の最後に行うエアフラッシュの調製手技を行う場
合には、調製薬剤の量に影響し、治療に影響を及ぼす可能性もある。そこで、クローズドシ
ステムを使用した際の残液に起因する誤差について、本邦で販売されている構造の異なる2
つのデバイス（PhaSeal[®]（日本ベクトンディッキンソン（株））と ChemoCLAVE[®]（パルメ
ディカル（株））に関して、各デバイスの実使用時における内腔容量の残液に起因する調製の
誤差及び薬液の物性による影響について検証した。

第2項 実験方法

PhaSeal は、シリンジ接続パーツ（Syringe-parts）のインジェクタルアロック N35（N35）、同
N31（N31）と、4種類バイアル接続パーツ（Vial-parts）（プロテクターP53（P53）、同 P50、
P21、P14）との組合せで使用した（各 n=5）。また、ChemoCLAVE は、Syringe-parts のスピロ
スコネクター（CH-2000）と4種類の各 Vial-parts（バイアルアクセス CH-50、同ジニー（CH-77）、
同 CH-70、CH-62）との組合せで使用した（各 n=5）。使用のパーツの風袋重量を精密電子天秤
（d=0.1 mg）で測定後、注射用水を適量採取したシリンジに Syringe-parts、Vial-parts を接続
した。数秒間かけて注射用水を排出し、その後の各パーツの重量増加を精密電子天秤で測定
した。また、ETP 注（SANDOZ（株））を用いて、PhaSeal N35/P21 および ChemoCLAVE
CH-2000/CH-50 の組合せで、同様の測定を行った（各 n=5）。

第3項 結果と考察

上記操作後の重量増加は、室温 26°Cにおいて、PhaSeal では 3~56 mg, ChemoCLAVE では 128~171 mg であり、有意に PhaSeal の重量増加のほうが小さい結果となった (図 2) . 一方, ETP を用いた場合には、重量増加は、PhaSeal (N35 + P21)では 207.5 ± 167.8 mg, ChemoCLAVE (CH-2000 + CH-50)では 222.5 ± 19.6 mg であり、両者に有意な差は生じなかった (図 3).

上記結果と、測定室温 26°Cの水の比重(0.997065)および ETP の比重(1.020~1.040 g/cm³) から算出した各デバイスパーツ内の残存液量は、注射用水の場合、平均値で PhaSeal : 0.01~0.06 mL, 同 ChemoCLAVE : 0.13~0.17 mL , ETP の場合には、PhaSeal : 同 0.21 mL, Chemo CLAVE : 同 0.23 mL となった.

2つのデバイス、PhaSeal と Chemo CLAVE について、Syringe-parts と Vial-parts を組み合わせて使用した場合のプライミングボリュームは、それぞれ、0.0413~0.416, 0.194~0.317 mL であることがメーカーから情報提供されている。実際の測定値は、メーカーからの提供データと一致しなかった (表 2)。また、同じデバイスでも、水溶性の薬剤と粘稠な薬剤ではプライミングボリュームが異なることが明らかになった。これは内腔の形状の違いが要因ではないかと推測された。

JIS 規格では、調製に使用するシリンジに 4~5%の用量許容差を認めている⁴⁵⁾。今回検討した2つのデバイスには同様の公的に定められた用量許容差は存在しないものの、許容差が JIS と同じレベルと仮定したならば、実際の状況における誤差はほとんど影響がない範囲と考えられた。したがって、これらのデバイスを使用する際には、通常、残液に起因する誤差を考慮した調製手技を行う必要がないことがわかった⁴⁶⁾。ただし、調製量が数 mL 程度と極めて少量の薬剤を調製する場合には、残液に起因する誤差の割合が大きくなる可能性を否定で

きないため注意を要する。

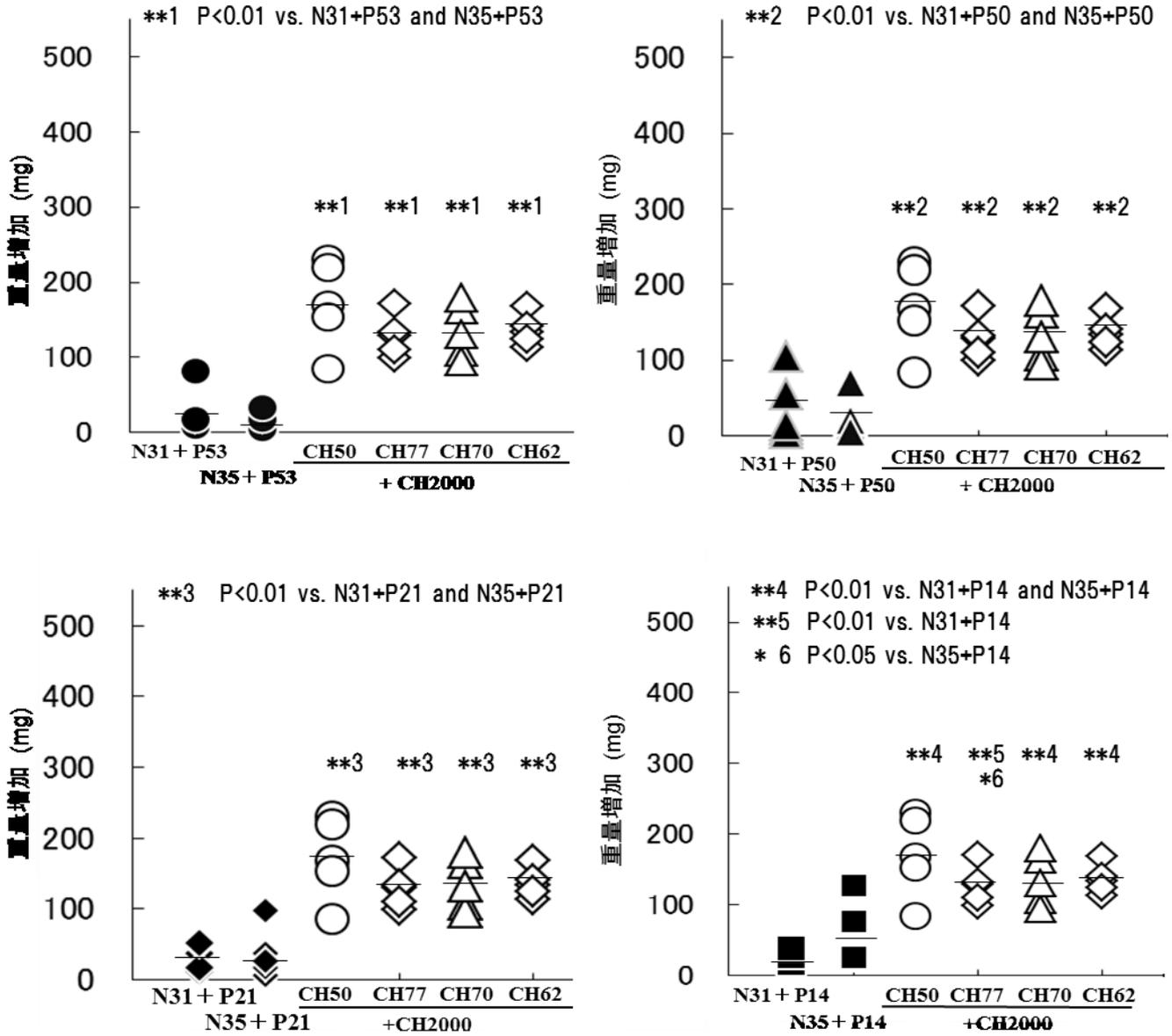


図2. 注射用水を用いて各クローズドシステム(PhaSealおよびChemoCLAVE)を使用した場合におけるデバイスの重量増加の比較(内腔容量に伴う各デバイス内残液の比較)

PhaSeal : N31 + P53・P50・P21・P14, N35 + P53・P50・P21・P14 の各組み合わせで検討

ChemoCLAVE : CH2000 + CH50・CH77・CH70・CH62の各組み合わせで検討

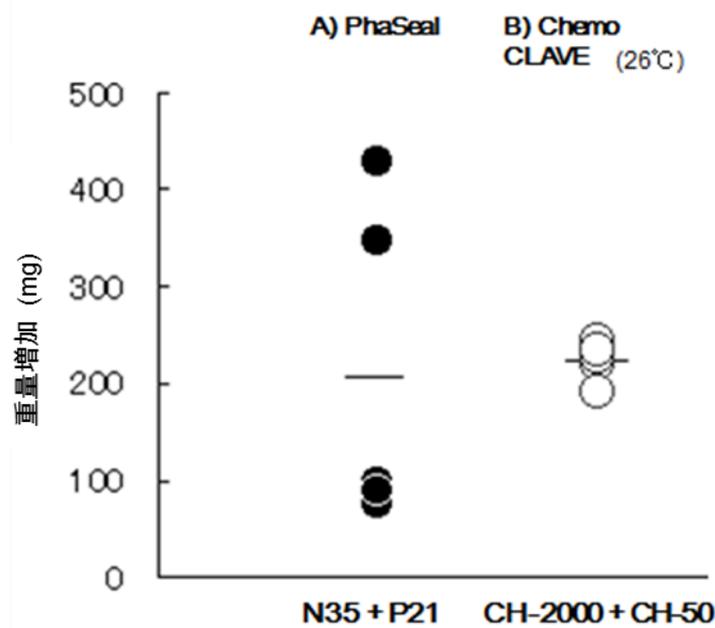


図3 エトポシド注を各クローズドシステム(PhaSeal および Chemo CLAVE)を使用した場合におけるデバイスの重量増加の比較(内腔容量に伴う各デバイス内残液の比較)

PhaSeal: N31 + P21, Chemo CLAVE : CH2000 + CH50の各組み合わせで検討

表2. 各クローズドシステムの構造的な内腔容量と注射用水を用いた際のその実容量の比較

	PhaSeal [®]		Chemo CLAVE [®]	
	Structural priming volume (by manufacturer) (mL)	Average priming volume calculated from results (mL)	Structural priming volume (by manufacturer) (mL)	Average priming volume calculated from results (mL)
Syringe components	0.04	N31: 0.013 ± 0.011 N35 :0.012 ± 0.012	0.13	CH-2000 : 0.110 ± 0.020
Vial components	0.013-0.016	P53 : 0.011 ± 0.022 P50 : 0.025 ± 0.032 P21 : 0.021 ± 0.029 P14 : 0.019 ± 0.029	0.064 - 0.187	CH-50 : 0.065 ± 0.049 CH-77 : 0.016 ± 0.015 CH-70 : 0.022 ± 0.024 CH-62 : 0.017 ± 0.027

mean ± SD

第2節 クローズドシステムのゴム栓への頻回刺入による微生物学的汚染の検証

第1項 目的

抗がん剤の調製が必ず無菌環境下で行われるとは限らないことは第1章でも述べた。ゴム栓に複数回針を刺入する場合、必ずゴム栓上に付着した細菌がバイアル内へ混入する⁴⁷⁾。そこで、Multidose バイアルへのクローズドシステムの適用にあたり、その使用に起因するバイアル内への微生物学的汚染についての検討を行い、その評価を行った。

第2項 実験方法

第1節の検討から、論文申請者は Multidose バイアルに適用するクローズドシステムとして PhaSeal システムを選択した。

注射用水バイアルのゴム栓表面 (0.41 cm²) および PhaSeal P21 の膜部分 (0.2 cm²) に、それぞれ 3.0 x 10⁴ 個の *Bacillus subtilis* を塗布し乾燥させた (それぞれ Bacillus-vial, Bacillus-P21 とする)。安全キャビネット内で、未使用の P21 を Bacillus-vial に接続し Sample 1 とした。金属針を Bacillus-vial に垂直に刺し転倒を行う操作をそれぞれ 1, 5, 10 回行い、それらを Sample 2-1, 2-5, 2-10 とした。さらに Bacillus-P21 を Bacillus-vial に接続し、PS-N35 を Bacillus-P21 を接続し針を刺す操作を 1, 5, 10 回行い、それぞれ Sample 3-1, 3-5, 3-10 とした。Multidose バイアルに PhaSeal を接続して頻回使用する場合には、バイアルアダプタをセットした状態で保管し、それにインジェクタを毎回接続することになるため、Sample 3 はバイアルのゴム栓部分と

PhaSeal 膜部分の 2 ヶ所に菌を塗布した状態での試験を実施した。 *B. subtilis* を塗布しなかったバイアルをコントロールとし、各サンプルのバイアル内に混入した *B. subtilis* の生菌数を混釈平板法でカウントした。

第 3 項 結果と考察

コントロールを除いた全てのサンプルから *B. subtilis* が検出された (図 4)。 1 回, 5 回の針の刺入では, 菌の混入数は金属針と PhaSeal には有意差は生じなかったが, 10 回の刺入では金属針のほうが有意に混入数は少なかった。 検出された菌数から算出した Sample 1, 2-1, 2-5, 2-10, 3-1, 3-5, 3-10 のバイアル内への *B. subtilis* の混入率では, それぞれ 0.7, 1.4, 3.1, 1.9, 0.1, 3.2, 5.0% となり, 金属針と PhaSeal の菌の混入率では有意差は認められなかった (表 3)。

金属針はゴム栓のみを針が通過するのに対し, PhaSeal システムではゴム栓とバイアルアダプタの膜部分の計 2 ヶ所を針が通過する。 そのため, 針の刺入回数 10 回での菌の混入数では, 有意差が生じたのではないかと考えられた。 本研究結果から, 通常的环境下⁴⁸⁻⁵⁰⁾ よりも極めて多くの菌数を塗布した条件において PhaSeal システムを Multidose バイアルの調製に使用した場合, すなわち, 細菌汚染の影響を受けやすい調製环境下でも, 5 回までの針の刺入であれば, 微生物学的汚染の観点では金属針とほとんど変わりがないことが明らかになった。 さらに Multidose バイアルに PhaSeal システムを適用し, 頻回使用する場合には, 針の刺入による菌の混入が皆無ではないため, その調製および保管を無菌的な条件下で行うか, 保管後の調製前には PhaSeal のバイアルアダプタ上部の膜部分の清拭消毒を行う必要があることを明らかにした⁵¹⁾。

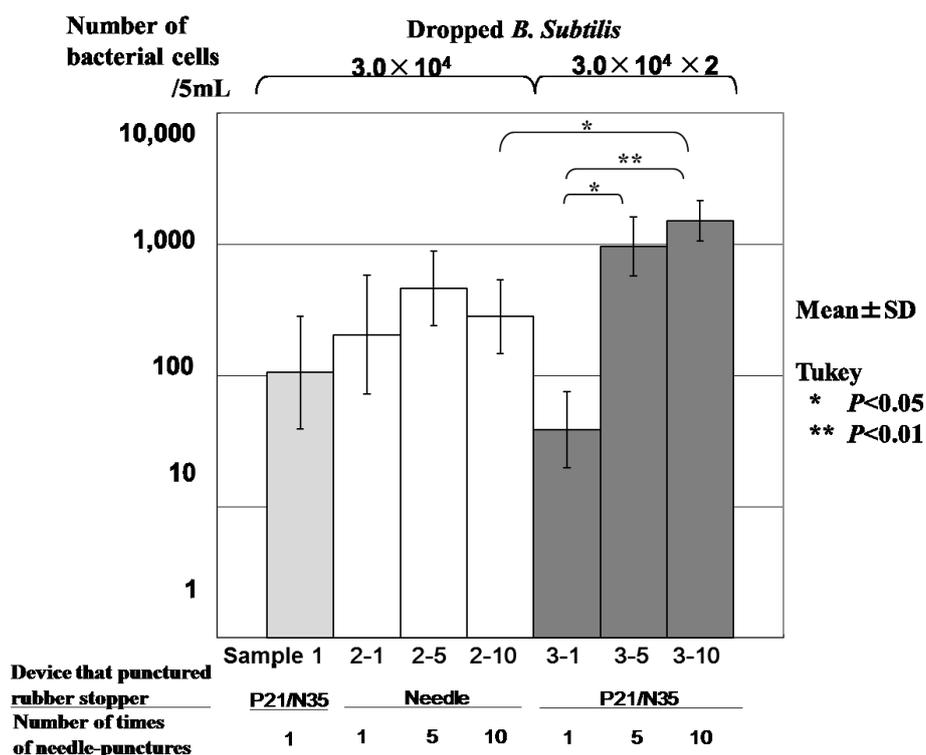


図4 バイアルに各種の針を使用し刺入した場合のバイアル内への細菌混入数

表3 バイアル内への*B. subtilis* の混入率

Sample	Device	[The average values of bacterial cell count/10mL] / The initial bacterial cell count	<i>B. subtilis</i> contamination rates (%)
1	P21	210/30,000	0.7%
2-1	Needle	410/30,000	1.4%
2-5		922/30,000	3.1%
2-10		562/30,000	1.9%
3-1	P21+N35	78/60,000	0.1%
3-5		1,924/60,000	3.2%
3-10		3,024/60,000	5.0%

*p < 0.05 vs Sample 1, ** p < 0.01 vs Sample 3-1 (Tukey test)

第3節 クローズドシステムの頻回使用による刺入部の液漏れに関する耐久性の検討

第1項 目的

Multidose バイアルにクローズドシステムを接続した場合、そのクローズドシステムは頻回使用することになる。その場合、針の刺入部位からの液漏れのリスクは使用回数に乗じて大きくなることが考えられる。液漏れの発生は抗がん剤の曝露につながり、その場合にはクローズドシステムの頻回使用は適切ではない。そこで、バイアルに接続した PhaSeal バイアルアクセスにインジェクタを接続し、そのインジェクタ針が頻回刺入された場合のインジェクタの針の刺入部である膜およびバイアルのゴム栓からの液漏れに関してそれらの調査を行い、PhaSeal システムの Multidose バイアルへの適用についての評価を行った。

第2項 実験方法

注射用水バイアルに PhaSeal P21 を、あらかじめ 0.1 w/v%フルオレセインナトリウム含有注射用水 (FL-Dw) を吸引したシリンジに N31 をそれぞれに装着、さらに P21 に N31 を接続し、バイアル内に FL-Dw 7 mL を注入後、バイアル内外の圧力を等圧状態とした。そのバイアルに FL-Dw 7 mL を注入後、バイアル内外の圧力を等圧状態とした。N31 の接続を解除し、P21 に N31 の針が通過する膜部分に、紫外線ランプ(365nm)を照射し、目視のみで、およびガーゼでその膜部分およびバイアルを清拭した際に検出される蛍光の有無を観察した。同バイアルに PhaSeal システムの中で構造の異なる PhaSeal「ソーラス」と N35 を用いた場

合にも、同様の蛍光の観察を行った。刺入回数がそれぞれ 10, 20, 30 回の場合についても蛍光を観察した (各 n=3)。

さらに、FL-Dw にソーラスを接続し、N35 を用いて FL-Dw を通常のシリンジ操作では注入が限界と感じる 7mL を注入し、加圧状態のバイアルを作成した。そのバイアルに N35 を接続しバイアルを転倒させた。刺入回数が、1, 5, 10, 15, 20, 30 回の場合の FL-Dw 漏出の有無を同様の蛍光の観察によりそれぞれ確認した (各 n=3)。

第3項 結果と考察

バイアルの内外を等圧状態とした通常の使用方法では、いずれも液漏れを示す蛍光は認められなかった。

FL-Dw にソーラスを接続した加圧状態のバイアルでは、針刺し回数 5 回以上では、針の通過する膜部分をガーゼで押し付けて清拭した場合に、蛍光が検出され液漏れがあることが確認された (表 4)。すなわち、PhaSeal システムは通常の使用では、30 回までの針の刺入操作では、バイアル内溶液の漏出等の現象はみられず、Multidose バイアルに接続しても安全に使用可能であることがわかった。

以上、クローズドシステムの頻回使用時の刺入部の液漏れに関する耐久性について検討を行った結果、Multidose バイアルに用いるクローズドシステム PhaSeal は、圧力コントロールのできるタイプの P21 を使用するか、ソーラスを選択する場合には減圧操作を用いた調製方法をとるべきであると判明した⁵²⁾。

表4. ファシールとインジェクタの穿刺回数による漏出状況

		穿刺回数											
		1回		5回		10回		15回		20回		30回	
		目視	ガーゼ	目視	ガーゼ	目視	ガーゼ	目視	ガーゼ	目視	ガーゼ	目視	ガーゼ
バイアル内 等圧状態	N31	N.D.	N.D.			N.D.	N.D.			N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	P21	N.D.	N.D.			N.D.	N.D.			N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	N35	N.D.	N.D.			N.D.	N.D.			N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	ソーラス	N.D.	N.D.			N.D.	N.D.			N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
バイアル内 加圧状態	N35	N.D.	N.D.	N.D.	○	N.D.	○	N.D.	○	N.D.	○	N.D.	○
	ソーラス	N.D.	N.D.	N.D.	○	N.D.	○	N.D.	○	N.D.	○	N.D.	○

各n=3

目視: 目視による観察 ガーゼ: 清拭後のガーゼに付着した蛍光の観察

○: 蛍光の検出あり N.D.: 蛍光の検出なし

第4節 小括

クローズドシステム（PhaSeal と ChemoCLAVE）における内腔容量部分の残液に起因する残存液量は、注射用水では PhaSeal の方が有意に少なかったが、粘稠性の薬剤では有意差は生じなかった。また、その量から、処方量が数 mL 程度と極めて少量の薬剤を調製する場合には、同システム内の残液に起因する誤差の割合が大きくなる可能性は否定できないものの、通常の調製では残液に起因する誤差を考慮した調製手技を行う必要がないことが明らかになった。

Multidose バイアル内への PhaSeal と金属針との菌の混入の比較検討から、5 回までの針の刺入による微生物学的汚染は、PhaSeal と金属針ではほとんど変わりがないことも判明した。頻回使用した場合の刺入部からの液漏れに関する耐久性の検討では、Multidose バイアルに PhaSeal を適用する際には、圧力コントロールのできる PhaSeal P21 を使用するか、PhaSeal ソーラスを用いた減圧操作が必要であること、また、少なくとも 30 回までの針の刺入操作であれば、安全に使用可能であることを明らかにした。

第3章 Multidose バイアル使用による薬剤費削減の検討

第1項 目的

Multidose バイアルでは、同じバイアルに充填されている薬剤を複数回分割使用するため、医療施設でのその薬剤購入費や薬剤費の患者自己負担の部分で大きな有益性があることは推測される。そこで本章では、Multidose バイアルとして分割使用した場合における薬剤費の観点での有益性について、処方調査を行い、それを明らかにした。

第2項 調査方法

1. 神戸市立医療センター中央市民病院での検討

神戸市立医療センター中央市民病院において平成19年（2007年）の1月から12月の1年間の外来及び入院がん化学療法で無菌混合調製を薬剤部で実施した注射処方せんのうち、ETP, PTX, CDDP, CBDCA 製剤を対象に、それぞれ14日以内に一度に限り分割使用による調製を行った場合における、削減可能な薬剤費を試算した。処方のmg数からバイアル残液mL数を算出し、その残液を次回と同薬剤の調製に使用した場合にさらに生じる残液量がバイアル規格mL数になったときに1バイアルの薬剤を削減できたとし、1ヶ月のその削減可能な本数集計と薬価からその薬剤費を算出した。算出は、調査当時の薬価で計算を行った。

2. 6 医療機関での検討

平成 24 年度日本病院薬剤師会第 4 小委員会委員として論文申請者が、平成 24 年(2012 年) 7 月の 1 ヶ月間、神戸市立医療センター中央市民病院に加え、北海道大学病院、亀田総合病院、福井大学医学部附属病院、愛知医科大学病院、公立甲賀病院の医療機関 5 施設と共同で、日本病院薬剤師会第 4 小委員会により選定された抗がん剤 (CDDP, CBDCA, PTX, ドセタキセル, ボルテゾミブ) の 5 剤を対象とした抗がん剤の廃棄金額に関する調査を行った。一部の対象薬剤では、後発品を採用する施設もあったが、調査結果は調査結果時点での先発薬品の薬価を用いて計算した。

第 3 項 結果と考察

神戸市立医療センター中央市民病院での検討結果では、ETP, PTX, CDDP, CBDCA の 4 剤は、製品によっては若干の過量充填分も利用できる利点も含め、1 年間でおよそ 590 万円、1 調製ごとに 2,549 円の薬剤費が削減可能と試算された (表 5)。

また、平成 24 年度日本病院薬剤師会第 4 小委員会に属する 6 施設での検討結果では、1 ヶ月間の廃棄金額は 6 施設 5 剤合計でおよそ 1,300 万円となり、年間では 1 億 5 千万円以上と推計された (表 6)。

以上の結果より、日本全国において抗がん剤治療調製に起因する極めて大きな薬剤費の経済的損失が潜在化していることが明確になり、医療費抑制の観点から抗がん剤製剤の Multidose バイアル導入の必要性が明らかになった²⁸⁾。

表5. 抗がん剤別処方せん枚数と分割使用による削減薬剤費の試算

平成19年)		月	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	合計
エトポシド ETP	A: 処方せん枚数		11	19	37	33	35	43	28	44	51	56	52	38	447
	B: 使用本数		39	50	69	88	70	153	93	101	164	131	148	124	1,230
	C: 最大削減本数		4	9	14	14	14	23	16	15	19	29	37	23	217
	D: 最大削減薬剤 (円)		30,300	68,175	106,050	106,050	106,050	174,225	121,200	113,625	143,925	219,675	280,275	174,225	1,643,775
パクリ タキセル PTX	A: 処方せん枚数		63	64	79	64	76	66	66	70	64	82	65	63	822
	B: 使用本数	30mg	112	135	214	116	73	66	53	104	68	72	47	60	1,120
		100mg	64	80	92	83	96	92	78	86	80	109	101	86	1,047
	C: 最大削減本数	30mg	12	10	18	13	13	8	11	13	6	15	3	9	131
	100mg	0	2	4	2	2	3	0	2	4	2	4	2	27	
D: 最大削減薬剤 (円)		177,540	235,486	441,382	279,871	279,871	249,664	162,745	279,871	263,842	309,461	219,457	220,691	3,119,881	
シスプ ラチン CDDP	A: 処方せん枚数		30	27	32	37	40	38	28	42	32	53	45	48	452
	B: 使用本数	10mg	54	50	58	75	84	64	32	49	35	55	52	64	672
		25mg	3	8	18	16	15	15	7	11	12	30	20	22	177
		50mg	23	21	30	30	30	37	25	32	25	26	23	30	332
C: 最大削減本数	10mg	0	1	2	1	3	6	1	6	4	4	4	4	36	
	25mg	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
	50mg	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
D: 最大削減薬剤 (円)		0	3,651	7,302	3,651	10,953	21,906	3,651	21,906	14,604	14,604	14,604	23,536	140,368	
カルボ プラチン CBDCA	A: 処方せん枚数		31	37	52	40	43	43	40	55	64	76	63	48	592
	B: 使用本数	50mg	26	32	45	24	22	44	32	48	68	60	67	41	509
		150mg	67	85	120	99	101	99	87	128	158	191	155	118	1,408
	C: 最大削減本数	50mg	8	6	8	6	4	5	4	4	12	8	8	5	78
	150mg	1	3	4	1	2	1	2	0	1	4	2	3	24	
D: 最大削減薬剤 (円)		73,470	98,586	131,448	59,934	65,724	53,166	65,724	27,072	100,542	131,448	92,796	91,818	991,728	
計	A: 処方せん枚数		135	147	200	174	194	190	162	211	211	267	225	197	2,313
	B: 使用本数		388	461	646	531	491	570	407	559	610	674	613	545	6,495
	C: 最大削減本数		25	31	50	37	38	46	34	40	46	62	58	47	514
	D: 最大削減薬剤 (円)		281,310	405,898	686,182	449,506	462,598	498,961	353,320	442,474	522,913	675,188	607,132	510,270	5,895,752

調製処方せん枚数は、対象抗がん剤毎にカウントしたため、1枚の処方せんに2種類の抗がん剤があっても、それぞれ1枚とカウントした。
削減薬剤費は平成19年の薬価から算出した。

表6：対象薬剤の廃棄量および廃棄金額(平成24年7月調査)

調査対象 薬剤名	総件数	総調製量	総廃棄量	総廃棄 金額	廃棄率 (総廃棄量/ 総調製量)	廃棄率 最大値	廃棄量 最大値	廃棄金額 最大値
	件	mg	mg	円	%	%	mg	円
シスプラチン	370	21,150	678	124,896	3.2	42.0	12.0	2,322
カルボプラチン	344	135,550	5,996	505,378	4.4	26.7	120.0	12,225
パクリタキセル	458	65,560	5,067	1,343,213	7.7	45.0	39.0	11,975
ドセタキセル	253	20,500	1,372	1,348,450	6.7	45.0	19.0	18,677
ボルテゾミブ	148	444	175	9,637,643	39.5	66.7	2.0	109,956
合計	1,573	243,204	13,288	12,959,580	→年間換算値(×12) = 155,514,963円			

第4章 抗がん剤バイアルの取り扱いにおける職業的曝露の検証

抗がん剤を取り扱うことによる職業的曝露は数多く報告されており^{39,53-55)}、複数回同じバイアルを使用する Multidose バイアル製剤についても、その曝露防止策を講じることは必須である。バイアル調製時の曝露防止策については、安全キャビネットやクローズドシステムの使用が有用であるものの³⁶⁻⁴⁴⁾、その他の要因として、例えば海外では抗がん剤バイアルの表面汚染についても報告がある⁵⁶⁾。そこで本章では、本邦で発売されている抗がん剤バイアルを例にとり、その曝露の検証を行った。

第1節 抗がん剤バイアル表面汚染の検証

第1項 目的

これまで本邦においては、抗がん剤バイアルの表面汚染について検討はされていなかった。常温で気化するとされているシクロホスファミド (CP) は⁵⁷⁾、抗がん剤曝露の指標の1つとして日本の多くの病院でその環境汚染の検証が行われている。また、大腸がんレジメンの代表的な FOLFOX や FOLFIRI といった化学療法では、大量の 5-フルオロウラシル (5-FU) 注射剤が使用される。そこで、CP と 5-FU の 2 製剤のバイアルの表面汚染について検証を行った。

第2項 実験方法

1. CP バイアルの表面汚染の検証

CP (商品名: エンドキサン®) のバイアル (表面積約 115 cm²) の 5 ロットを用意し, 1 本毎または 10 本まとめて 1 つの検体とし, 0.03M NaOH 17 mL を含ませた拭き取り紙で各バイアルの表面を拭き取った. そのうち 3 検体は総量 160 mL となるよう 0.03M NaOH で抽出し, Exposure Control B.V. による CP 分析の標準的手順を用い GC/MS/MS によって分析を行った (検出限界 16 ng)⁵⁸⁾. さらに別の 60 検体について, コベルコ科研 (株) による標準的手順を用い, 0.03M NaOH 液 (総量 100 mL) により検体から CP を抽出し, PTFE フィルターを通した後 LC/MS/MS で分析を行った (検出限界 10 ng)⁵⁹⁾.

2. 5-FU バイアルの表面汚染の検証

5-FU 注射剤 (商品名: 5-FU 注 1000mg) の計 280 本バイアルについても, コベルコ科研(株) による標準的手順を用い, 上記と同様の検討を行った (検出限界 20 ng).

第 3 項 結果と考察

分析を行った CP バイアルの全てのロットのバイアル表面から CP が検出された. GC/MS/MS で分析した 3 検体のうち 1 検体から 51 ng の CP が検出された. また, 1 本毎に拭き取った 20 検体中 9 検体から 11~62 ng の CP が検出された. 10 本まとめて拭き取った検体からは全て検出され 48~130 ng であった (表 7). 1 本毎に拭き取った検体の結果から,

表7. シクロホスファミド注射剤のバイアル表面拭き取り試験

Sample code No.	Number of wiped vials	Lot.No.	Area (cm ²)	[CP] (ng)	[CP] (ng/cm ²)	Analysis	Detection limit of CP (ng)		
101		4195		51	0.44				
102		4195		ND	-	GC/MS/MS	16		
103		4198		ND	-				
201				ND	-				
202				30	0.26				
203				14	0.12				
204	1	4276	115	21	0.18	LC/MS/MS	10		
205				ND	-				
206				11	0.10				
207				50	0.43				
208				61	0.53				
209				ND	-				
210				ND	-				
211-220	10	4276	1150	48	0.04			LC/MS/MS	10
220-230				130	0.11				
301				ND	-				
302				62	0.54				
303				21	0.18				
304				ND	-				
305				ND	-				
306	1	4279	115	ND	-	LC/MS/MS	10		
307				ND	-				
308				41	0.36				
309				ND	-				
310				ND	-				
311-320	10	4279	1150	84	0.07			LC/MS/MS	10
321-330		4280		78	0.07				

CP : cyclophosphamide

それらのバイアル表面の汚染率は30～60%であった。10本まとめて拭き取った検体の結果と、拭き取り試験という方法は100%回収が不可能であることを含んだ方法であるという事実から、NDであったバイアルの中にも実際には汚染していたバイアルがあることが推察された。

また5-FUについては、分析を行った5-FUバイアルのうち全てからではないが、表面から5-FUが検出された。1本毎に拭き取った90検体中3検体では35～82 ngの5-FUが検出

された。10本まとめて拭き取った検体では、19検体中5検体から5-FUが検出され、それらは50~112 ngであった。バイアル表面の汚染率は、1本毎の検体で約3%、10本毎の検体で32%であった。CPに加え、5-FUも含めた複数の製剤のバイアル表面において抗がん剤汚染があることが確認できた(表8)。

日本で流通する抗がん剤バイアルはその製造過程の最後に洗浄されているが、これらの結果より日本で流通する抗がん剤バイアルは、その洗浄が十分ではないか、その方法に問題があることが考えられる。

表8. 5-FU注射剤のバイアル表面拭き取り試験

Sample code No.	Lot.No.	Number of wiped vials	Area (cm ²)	[5-FU] (ng)	[5-FU] (ng/cm ²)	Sample code No.	Lot.No.	Number of wiped vials	Area (cm ²)	[5-FU] (ng)	[5-FU] (ng/cm ²)
1-10	11414LF			ND	—	51-60	12683LF			ND	—
11-20	11518LF			ND	—	61				ND	—
21				ND	—	62				ND	—
22				52	0.83	63				ND	—
23				ND	—	64				ND	—
24				ND	—	65	12681LF	1	63	35	0.56
25	11519LF	1	63	ND	—	66				ND	—
26				ND	—	67				ND	—
27				ND	—	68				ND	—
28				ND	—	69				ND	—
29				82	1.30	70				ND	—
30				ND	—	71-80	12682LF			ND	—
31-40	11936LF			ND	—	81-90	12789LF			ND	—
41-50	12680LF			ND	—						
101				ND	—	115	12680LF			ND	—
102				51	0.81	116	12683LF			ND	—
103	11936LF			ND	—	117	12681LF	10	630	ND	—
104				ND	—	118	12682LF			ND	—
105				50	0.79	119	12789LF			ND	—
106		10	630	100	0.81						
107				112	0.79	Blank 1		1		ND	—
108	11833LF			107	0.81	Blank 2				ND	—
109				111	0.79	Blank 3				ND	—
110-114	11Y43LF			ND	—	Blank 4		1		ND	—

ND: Not detected

Detection limit: Sample code No.1-40, 101-114 and Blank(1,2): 50 ng

Sample code No.41-90, 115-119 and Blank(3,4): 20 ng

(Sample code Nos.1-40 and 41-90: one vial of 5-FU-chu wiped and Nos.101-114 and 115-119: ten vials were wiped.)

第2節 汚染バイアルの洗浄による汚染除去の検証

第1項 目的

第1節では、抗がん剤バイアルの CP, 5-FU について、それらの表面汚染を証明した。そこで、それらの汚染したバイアルの取り扱いを安全に行うため、その除去方法について洗浄することを検討し、その方法の有用性について検証を行った。

第2項 実験方法

CP の 3 バイアルの表面にそれぞれ約 1 mg の凍結乾燥の CP をコーティングし、10 分間製剤用の自動洗浄機(三田理化工業(株) BS タイプ)を用いてバイアルの洗浄を水道水で行った。その後、それぞれのバイアル表面を第1節と同様の拭き取り試験により GC/MS/MS で CP を測定した。

さらに、5-FU バイアル (n=5) の表面にも同製剤の 5mg に相当する約 0.1 mL を付着、乾燥後、20 分間製剤用洗浄機 (SANYO JET WASHER MJW-9020) を用いて洗浄し、それぞれのバイアル表面を第1節と同様の拭き取り試験により LC/MS/MS で 5-FU を測定した。

第3項 結果と考察

バイアル表面を汚染させた CP バイアルは、洗浄後、どのバイアルからも CP は検出されな

かった (表 9).

表9. シクロホスファミドを付着させたバイアルを洗浄した後に行ったバイアル表面の拭き取り試験

Sample code No.	Condition before wipe test	Area (cm ²)	[CP] (ng)
W01	Washed after		ND
W02	purposely coating with	115	ND
W03	cyclophosphamide		ND

CP : cyclophosphamide

Detection limit : 16 ng

また、バイアル表面を汚染させた 5-FU バイアルでは、洗浄後、5 検体中 3 検体で洗浄残りと考えられる 5-FU が検出されたものの、洗浄による除去率はいずれも 99%以上であった (表 10).

表10. 5-FUを付着させたバイアルを洗浄した後に行ったバイアル表面の拭き取り試験

Sample code No.	Number of wiped vials	Area (cm ²)	[5-FU] (ng)
W11			ND
W12			110
W13	1	63	40
W14			56
W15			ND

ND: Not detected

Detection limit: 20 ng

(Wipe test after vials were purposely coated with 5-FU-chu (about 5 mg/0.1mL))

以上の結果より、バイアル表面が汚染した CP と 5-FU では、それらのバイアルの洗浄による汚染除去効果の有効性が確認され、それらのバイアル表面が汚染していたとしても、バイアルの十分な洗浄によって汚染は除去し得ることを明らかにした。

第3節 バイアル取り扱いに伴う抗がん剤の職業的曝露

第1項 目的

第1節で抗がん剤バイアルの表面が汚染していることが証明され、その取り扱いによって医療従事者が抗がん剤に曝露していることが推測された。そこで、CPの抗がん剤バイアルを取り揃え調剤した薬剤師の尿を採取した後、尿中のCPを分析し、抗がん剤バイアルの汚染に起因する曝露の危険性の検証を行った。

第2項 実験方法

特別な防護策を講ずることなくCPのバイアルの取り揃え調剤のみを行った薬剤師(論文申請者)1名を対象に、29時間にわたる計7回の尿を採取し、Exposure Control B.V.によるCP分析の標準的手順⁵⁸⁾を用いて、尿中に含まれる未変化体CPの量をGC/MS/MSで測定した。その薬剤師は、抗がん剤調製業務を行っていたエリアには近づかないように配慮を行った。

また、尿検体を採取した薬剤師がCPの取り揃え調剤を行った時刻と本数を記録した。

第3項 結果と考察

対象の薬剤師の尿からは、7回目の検体からのみ13.5 ngのCPが検出され、尿中濃度は0.05

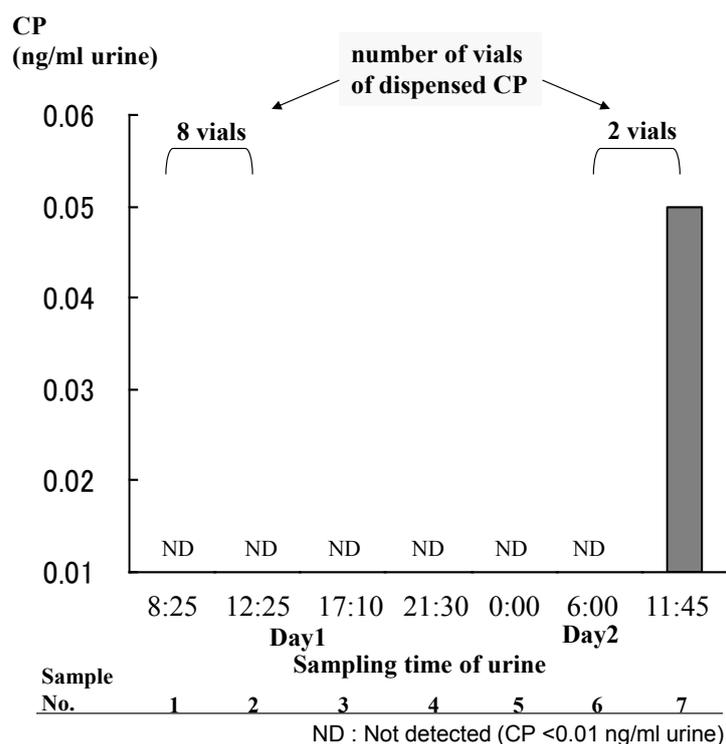


図5. 計数調剤にのみ従事した薬剤師の尿中から検出されたシクロホスファミドと計数調剤したバイアル数

ng/mL urine であった (図5)。

検体を採取した薬剤師は、1日目と2日目の午前にそれぞれ8バイアル、2バイアルの取り揃え調剤を行いバイアルに素手で触れていた。また、エンドキサン®注のインタビューフォームによると、静脈投与した場合の未変化体の消失半減期(β相)は約4時間である⁶⁰⁾。これらのことから、第1節で示したバイアル表面汚染が原因となり、2日目の取り揃え調剤によって皮膚または吸気によって体内に吸収されたと推測された。本調査では未変化体のみを測定し、代謝物は未測定のため、実際の曝露量はさらに多かったことが推測される。

また、第1節の検討よりCPのバイアルの表面汚染率は30~60%であったことから、1日目に採取した尿からは検出されず、2日目の検体からのみCPが検出された結果となったことが推測された。本来環境中に検出されるはずのないCPが薬剤師の尿から検出されたことは、抗がん剤を取り扱う多くの医療従事者がバイアルを取り扱っただけで、曝露していることが

判明した。

第4節 小括

第1節と第3節の検討から、抗がん剤バイアルを取り扱いにおいては、調製時以外でもマスクや手袋の装着等十分な防護策を行い取り扱うことが職業的曝露防止の面から必要であることが証明された。また、第2節の検討から日本で流通するCPおよび5-FUのバイアルの表面汚染が明らかになった。

そのほか、日本で流通するプラチナ製剤でも同様の報告が見られる⁶¹⁾。流通する全ての製品について同様の検証を行うことは不可能であり、これらの検討結果や抗がん剤バイアルをshrink包装した表面汚染対策製品の発売が開始された現状等から、日本に流通する抗がん剤バイアルは汚染していることを前提に取り扱うことが、職業的曝露の回避に有用である。バイアルの表面汚染は、その製造過程での洗浄不十分が原因である可能性が高く、水溶性薬剤のCPや5-FUでは水洗により除去が可能であることも判明し、バイアルの表面汚染の対策の1つとして洗浄が有効であることが判明した^{62, 63)}。

第5章 総括

本研究において、抗がん剤バイアル製剤の薬剤費の削減等を含めた有効利用として Multidose バイアルを提案するとともに、頻回使用時の汚染の問題を中心とした安全使用に関して臨床薬学的な観点から検討した結果、以下の結論を得た。

1. 微生物学的観点において、エトポシド (ETP)、パクリタキセル (PTX)、シスプラチン (CDDP) およびカルボプラチン (CBDCA) については、それらが抗菌的效果を有しており、Multidose 製剤として取り扱うことが可能であることが示唆された。
2. Multidose 製剤にクローズドシステムを適用する場合の同システム内の内腔容量に起因する残存液量について検討した結果、PhaSeal と ChemoCLAVE の比較において、注射用水では PhaSeal が有意に少なく、粘稠性薬剤では有意差はみられなかったことから、液の性状によってそれが異なることが判明した。その量から、同システムの使用において、調製量が数 mL 程度と極めて少量の薬剤を調製する場合には、内腔容量残液に起因する誤差を考慮に入れた調製操作が必要であることがわかった。
3. バイアルからの採取にクローズドシステム PhaSeal を適用した場合におけるゴム栓上の菌のバイアル内への混入について、金属針との比較検討を行った。細菌汚染の影響をうけやすい調製環境下でも、5 回までの針の刺入回数であれば、微生物学的汚染の観点では PhaSeal と金属針では変わらないことが確認された。また、ゴム栓上に細菌が存在すればどちらの

場合でもそれが混入することが確認された。よって頻回使用する場合には、その調製・保管を無菌的な条件下で行う、または保管後の使用前に PhaSeal のバイアルアダプタ上部の膜部分の清拭消毒が必要であることがわかった。

4. PhaSeal の頻回使用による液漏れのリスクの観点から、その刺入部の耐久性を検討し、その Multidose バイアルへの適用についての検討を行った。その結果、PhaSeal P21 を使用するか、PhaSeal ソーラスを用いた減圧操作が適用条件であること、また、少なくとも 30 回までの針の刺入操作であれば、安全に使用可能であることを明らかにした。

5. 抗がん剤バイアルを Multidose として複数回使用した場合の薬剤費削減の効果を検証した結果では、1 施設あたり数百万円～数千万円の薬剤費の削減が可能であり、医療費の観点からの抗がん剤製剤の Multidose バイアル導入の必要性を明らかにした。

6. 抗がん剤バイアルの取り扱いに関し、CP や 5-FU ではバイアル表面汚染が汚染していること、さらに、防護策を講じない場合は、取り扱っただけで体内に吸収されることがわかった。なおその汚染に関しては、バイアル表面の十分な洗浄によって除去されることが判明した。

以上のことから、抗がん剤バイアル製剤を **Multidose** としてその残液を複数回使用することは、医療費の観点から非常に有用であり、その導入について十分検討を推し進めることに値する。バイアルの再利用に起因する微生物学的汚染が発生する可能性もあり、その観点から安全性の担保を十分検証された製剤でのみ **Multidose** バイアルとし、分割使用を安易に行うべきではないことを明らかにした。また、ゴム栓に頻回針を刺入することによる液漏れ等の問題の解決のためにクローズドシステム **PhaSeal** が有用であることが証明された。さらに調製時以外にも、抗がん剤バイアル製剤の取り扱いにおいて、曝露対策を実施する必要があることを証明した。

本研究で得られた知見は、医療の現場において、抗がん剤バイアル製剤という医療資源の有効利用とその取り扱い上の安全性に関する適正使用に資する有益な情報であると考えられる。

謝 辞

本研究を進め、本論文をまとめるにあたり、神戸市立医療センター中央市民病院 薬剤部長としてのご在職中から通じて、ご懇篤なるご教示、ご高配を賜りました武庫川女子大学 臨床薬学教育センター 片岡和三郎 教授に深甚なる感謝の意を表します。先生の的確なご助言により、種々の実験、解析、考察を加え、原著論文を作成、投稿し、受理いただくことができました。さらに博士論文作成に際しましても、先生の貴重なお時間を頂戴し、数々のご指導を賜り、ここに完成させることができました。心より御礼申し上げます。

また、本論文をまとめるにあたり、有益なご教示、ご高配を賜りました武庫川女子大学 薬学部 臨床製剤学研究室 内田享弘 教授、武庫川女子大学 薬学部 臨床薬学研究室 岡村昇 教授に深甚なる感謝の意を表します。博士論文の作成に際し、数々の的確なご指導を賜り、本論文を作成することができました。誠にありがとうございました。

本研究活動全般にわたり格別なご指導を賜りました神戸市立医療センター中央市民病院 院長補佐・薬剤部長 橋田亨 先生に深甚なる感謝の意を表します。数々の臨床における課題と継続なるご教示、ご支援を賜りました。また、病院薬剤師として連続したテーマでの原著論文を作成する意義をお示しくくださり、本研究に結びつきました。心より御礼申し上げます。

実験および議論を共にし、本論文を構成する原著論文作成に際して多大なご協力をいただきました神戸市立医療センター中央市民病院 薬剤部 福嶋浩一 先生、副部長代行 北田徳明 先生、主査 平畠正樹 先生、神戸市立医療センター中央市民病院 薬剤部の職員一同の皆様に深く感謝し、厚く御礼申し上げます。

最後に、休日に研究活動に従事することを許し、支えてくれた家族に感謝いたします。

参考文献

- 1) 平成 22 年度国民医療費「医科診療医療費，入院－入院外・年齢階級・傷病分類・性別」
「医科診療医療費構成割合，入院－入院外・年齢階級・傷病分類・性別」，イースタット
政 府 統 計 の 総 合 窓 口 :
(<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/NewList.do?tid=000001020931>), 2013 年 7 月 31 日
アクセス.
- 2) 特定非営利活動法人日本医療政策機構「患者が求めるがん対策 vol.2～がん患者意識調査
2010 年～」(http://ganseisaku.net/impact/reports/gan_ishiki_2010.html), 2012 年 11
月 3 日アクセス.
- 3) 濱宏仁, 平島正樹, 田村昌三, 岩森繁夫, 片岡和三郎, 外来がん化学療法における処方
疑義照会の解析, *医療薬学*, **32**, 816 - 823 (2006).
- 4) 福嶋浩一, 平島正樹, 北田徳昭, 濱宏仁, 橋田亨, 複数規格を有する抗がん剤の規格組み
合わせ最適化プログラムの新規導入における費用対効果の検討, *日本病院薬剤師会雑誌*,
46, 804 - 806 (2010).
- 5) 2011 年度版診療報酬 Q&A, 杉本恵申, 医学通信社 (2011).
- 6) United States Pharmacopeia: USP chapter 797 "Pharmaceutical Compounding
Sterile Preparations" (2008) .
- 7) ミトキサントロン塩酸塩 (ノバントロン®) 注医薬品添付文書 (第 11 版), あすか製薬株
式会社, 2013 年 7 月作成.

- 8) 杉浦伸一, 谷村学, 中西弘和, 中山季昭, 橋田亨, 濱敏弘, 林誠, 宮川真澄, 森健司, 日本病院薬剤師会学術委員会学術第 3 小委員会, 注射剤の安全使用に関する研究ーガイドラインの拡充と薬剤師の職業健康被害実態調査ー(最終報告), *日本病院薬剤師会雑誌*, **48**, 926 - 928 (2012).
- 9) 杉浦伸一, 谷村学, 中西弘和, 橋田亨, 濱敏弘, 林誠, 宮川真澄, 森健司, 日本病院薬剤師会学術委員会学術第 3 小委員会, 注射剤の安全使用に関する研究ーガイドラインの拡充と薬剤師の職業健康被害実態調査ー, *日本病院薬剤師会雑誌*, **47**, 946 - 948 (2011).
- 10) 杉浦伸一, 伊東亜紀雄, 谷村学, 中西弘和, 橋田亨, 濱敏弘, 宮川真澄, 森健司, 日本病院薬剤師会学術委員会学術第 3 小委員会, 注射剤の安全使用に関する研究ー抗がん剤調製時の被曝防止に関する研究ー, *日本病院薬剤師会雑誌*, **46**, 998 - 1001 (2010).
- 11) 杉浦伸一, 伊東亜紀雄, 谷村学, 中西弘和, 橋田亨, 濱敏弘, 宮川真澄, 森健司, 日本病院薬剤師会学術委員会学術第 3 小委員会, 注射剤の安全使用に関する研究ー抗がん剤調製時の被曝防止に関する研究ー, *日本病院薬剤師会雑誌*, **46**, 23 - 24 (2010).
- 12) 杉浦伸一, 伊東亜紀雄, 谷村学, 中西弘和, 濱敏弘, 宮川真澄, 森健司, 日本病院薬剤師会学術委員会学術第 3 小委員会, 無菌調製ガイドラインの配布と抗がん剤の調製に関するガイドライン策定を(抗がん剤の被曝回避に関する提言), *日本病院薬剤師会雑誌*, **45**, 1007 - 1011 (2009).
- 13) 杉浦伸一, 伊東亜紀雄, 谷村学, 中西弘和, 濱敏弘, 宮川真澄, 森健司, 日本病院薬剤師会学術委員会学術第 3 小委員会, 無菌調製ガイドラインの配布と抗がん剤の調製に関するガイドラインの策定(抗がん剤被曝回避に関する提言), *日本病院薬剤師会雑誌*, **45**, 17 - 19 (2009).

- 14) 鍋島俊隆, 東海林徹, 杉浦伸一, 谷村学, 中尾誠, 中西弘和, 加藤勝義, 日本病院薬剤師会学術委員会学術第 3 小委員会, 無菌調製ガイドラインの配布と抗がん剤の調製に関するガイドライン策定(抗がん剤の被曝回避に関する提言, *日本病院薬剤師会雑誌*, **44**, 18 - 20(2008).
- 15) 鍋島俊隆, 東海林徹, 杉浦伸一, 谷村学, 中尾誠, 中西弘和, 橋田亨, 日本病院薬剤師会学術委員会学術第 3 小委員会, 抗がん剤の調製ガイドラインの普及と抗がん剤の取り扱いに関する意識調査および汚染状況の実態に関するパイロット研究, *日本病院薬剤師会雑誌*, **43**, 997 - 1000 (2007).
- 16) 鍋島俊隆, 加藤勝義, 東海林徹, 杉浦伸一, 谷村学, 中尾誠, 中西弘和, 橋田亨, 山下博民, 日本病院薬剤師会学術委員会学術第 3 小委員会, 抗がん剤の調製ガイドラインの普及と抗がん剤の取り扱いに関する意識調査および汚染状況の実態に関するパイロット研究—抗がん剤無菌調製ガイドライン概要と抗がん剤調製状況の実態調査—, *日本病院薬剤師会雑誌*, **43**, 22 - 25 (2007).
- 17) 杉浦伸一, 浅野美香, 木下邦則, 山内一信, 我が国における抗がん剤の取り扱いの現状と諸外国との比較, *現代医学*, **56**, 555 - 562 (2009) .
- 18) 河崎陽一, 横山紀子, 松香直行, 出石通博, 川島理恵子, 岡田健男, 千堂年昭, 五味田裕, 抗悪性腫瘍薬調製時の安全キャビネット内無菌性保持の検討, *医療薬学*, **32**, 1261 - 1266 (2006).
- 19) Mora J.S., Cevallos V., Whitcher J.P., Risk of microbial contamination with multiple use of 5-fluorouracil vials, *J. Glaucoma*, **5**, 371 - 374 (1996).
- 20) Plott R.T., Wagner R.F. Jr., Tyring S.K., Iatrogenic contamination of multidose vials in

simulated use. A reassessment of current patient injection technique, *Arch. Dermatol.*, **126**, 1441 - 1444 (1990).

- 21) エトポシド (ラステット®) 注医薬品インタビューフォーム (改訂第1版), 日本化薬株式会社, 2006年12月作成.
- 22) パクリタキセル (タキソール®) 注医薬品インタビューフォーム (第4版), ブリストル・マイヤーズ株式会社, 2005年8月作成.
- 23) 塩酸イリノテカン (トポテシン®) 注医薬品インタビューフォーム (第5版), 第一三共株式会社, 2007年4月作成.
- 24) 酒石酸ビノレルビン (ナベルビン®) 注医薬品インタビューフォーム, 一協和発酵キリン株式会社, 2005年8月作成.
- 25) シスプラチン (ブリプラテン®) 注医薬品インタビューフォーム (第2版), ブリストル・マイヤーズ株式会社, 2005年12月作成.
- 26) カルボプラチン (パラプラチン®) 注医薬品インタビューフォーム, ブリストル・マイヤーズ株式会社, 2007年6月作成.
- 27) 薬品添加剤協会編, “医薬品添加物規格”, 薬事日報社, pp. 610 (2003).
- 28) 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).
- 29) Package Insert of TAXOL® INJECTION (paclitaxel), Bristol-Myers Squibb Co., Revised, July 2007.
- 30) Package Insert of PLATINOL®-AQ (cisplatin), Bristol-Myers Squibb Co., Revised,

April 2006..

- 31) Package Insert of PALAPLATIN® INJECTION (carboplatin), Bristol-Myers Squibb Co., Revised January 2004.
- 32) Package Insert of ETOPOPHOS® (etoposide phosphate) for INJECTION, Bristol-Myers Squibb Co., Revised March 2005.
- 33) Package Insert of CAMPTOSAR® (irinotecan hydrochloride), Pharmacia & Upjohn Co., Revised August 2007.
- 34) Package Insert of NAVELBINE® (vinorelbine tartrate) Injection, PIERRE FABRE PHARMACEUTICALS Inc., Revised July 2006.
- 35) 樋口則英, 小嶺嘉男, 濱本知之, 北原隆志, 河浪梨恵, 西田孝洋, 中村純三, 中嶋幹郎
一川暢宏, 佐々木均, 高カロリー輸液無菌調製における異物混入の原因.に関する調査解
析, *医療薬学*, **31**, 211 - 216 (2005).
- 36) Yoshida J., Tei G., Mochizuki C., Masu Y., Koda S., Kumagai S., Use of a closed
system device to reduce occupational contamination and exposure to antineoplastic
drugs in the hospital work environment, *Ann. Occup. Hyg*, **53**, 153 - 160 (2009).
- 37) Sessink P.J., Connor T.H., Jorgenson J.A., Tyler T.G., Reduction in surface
contamination with antineoplastic drugs in 22 hospital pharmacies in the US
following implementation of a closed-system drug transfer device, *J. Oncol. Pharm.
Pract.*, **17**, 39 - 48 (2011).
- 38) Siderov J., Kirsa S., McLauchlan R., Reducing workplace cytotoxic surface
contamination using a closed-system drug transfer device, *J. Oncol. Pharm. Pract.*,

- 16, 19 - 25 (2010).
- 39) Tanimura M., Yamada K., Sugiura S., Mori K., Nagata H., Tadokoro K., Miyake T., Hamaguchi Y., Sessink P., Nabeshima T., An environmental and biological study of occupational exposure to cyclophosphamide in the pharmacy of a Japanese community hospital designated for the treatment of cancer, *J. Health Sci.*, **55**, 750 - 756 (2009).
- 40) Favier B., Labrosse H., Gilles-Afchain L., Cropet C., Perol D., Chaumard N., Latour JF, Hild P., The PhaSeal® system: impact of its use on workplace contamination and duration of chemotherapy preparation, *J. Oncol. Pharm. Pract.*, **18**, 37 - 45 (2012).
- 41) Spivey S., Connor T.H., Determining sources of workplace contamination with antineoplastic drugs and comparing conventional IV drug preparation with a closed system, *Hosp. Pharm.*, **38**, 135 - 139 (2003).
- 42) Sessink P.J., Rolf M.E., Ryden N.S., Evaluation of the PhaSeal® hazardous drug containment system, *Hosp. Pharm.*, **34**, 1311 - 1317 (1999).
- 43) Vandenbroucke J., Robays H., How to protect environment and employees against cytotoxic agents, the UZ Ghent experience, *J. Oncol. Pharm. Pract.*, **6**, 146 - 152 (2001).
- 44) Connor T.H., Anderson R.W., Sessink P.J., Spivey S.M., Effectiveness of a closed-system device in containing surface contamination with cyclophosphamide and ifosfamide in an i.v. admixture area, *Am. J. Health-Syst. Pharm.*, **59**, 68 - 72 (2002).
- 45) JIS T 3210 : 2011 : 滅菌済み注射筒, 日本工業標準調査会 (JISC) :

(<http://www.jisc.go.jp/app/pager?id=24438>) , 2012 年 12 月 3 日 アクセス.

- 46) Hama K., Kitada N., Fukushima K., Hashida T., Kataoka K., Investigation on residual-related error and the effect of solution properties using protective devices for the reconstitution of cytotoxic agents in actual situations, *J. Oncol. Pharm. Pract.*, **17**, 55 - 60 (2011).
- 47) Prijck K.D., D'Haese E., Vandenbroucke J., Coucke W., Robays H., Nelis H.J., Microbiological challenge of four protective devices for the reconstitution of cytotoxic agents, *Lett. Appl. Microbiol.*, **47**, 543 - 548 (2008).
- 48) 池田賢二, 村田充弘, 勝浦正人, 郡孝子, 山本克己, 片岡和三郎, 黒川信夫, 本院薬剤部製剤室の環境管理における消毒法の評価と消毒剤の残存効果に関する検討, *防菌防黴*, **27**, 217 - 222 (1999).
- 49) 一幡良利, 村上淳子, 柏倉健太郎, 筑波技術短期大学附属診療所の微生物学的汚染度について, *筑波技術短期大学テクノレポート*, **7**, 191 - 195 (2000).
- 50) 中西 陽子, 桜井 直美, 小池 和子, 院内感染対策を目的とした大学病院開院初期の細菌学的検討, *茨城県立医療大学紀要*, **3**, 59 - 65 (1998).
- 51) 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).
- 52) 福嶋浩一, 濱 宏仁, 橋田亨, 抗がん薬バイアルと閉鎖式混合デバイス「PhaSeal®ソーラス™」との適合性評価, *医療薬学*, **36**, 906 - 912 (2010).
- 53) Sessink P.J., Kroese E.D., van Kranen H.J., Bos R.P., Cancer risk assessment for

- health care workers occupationally exposed to cyclophosphamide, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **67**, 317 - 323, (1995).
- 54) Hama T., Aoyama T., Shirai T., Higuchi S., Yokokawa T., Sugimoto Y., Environmental contamination due to preparation of cyclophosphamide and exposure of pharmacists to it, *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **35**, 693 - 700 (2009).
- 55) Fransman W., Vermeulen R., Kromhout H., Occupational dermal exposure to cyclophosphamide in Dutch hospitals: a pilot study, *Ann. Occup. Hyg.*, **48**, 237 - 244 (2004).
- 56) Connor T.H., Sessink P.J., Harrison B.R., Pretty J.R., Peters B.G., Alfaro R.M., Bilos A., Beckmann G., Bing M.R., Anderson L.M., Dechristoforo R., Surface contamination of chemotherapy drug vials and evaluation of new vial-cleaning techniques: results of three studies, *Am. J. Health-Syst. Pharm.*, **62**, 475 - 484 (2005).
- 57) 藪中裕美, 坂口史明, 小林由佳, 中西弘和, 注射用エンドキサン[®]の揮発性に関する調査, *医療薬学*, **36**, 343 - 346 (2010).
- 58) Sessink P.J., Boer K.A., Scheefhals A.P., Anzion R.B., Bos R.P., Occupational exposure to antineoplastic agents at several departments in a hospital. Environmental contamination and excretion of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of exposed workers, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **64**, 105 - 112 (1992).
- 59) 濱宏仁, 杉浦 伸一, 福嶋 浩一, 吉田 仁, 橋田 亨, 国内民間分析機関によるシクロホスファミド拭き取り試験の包括的評価, *医療薬学*, **37**, 607 - 610 (2011).

- 60) シクロホスファミド(注射用エンドキサン)医薬品インタビューフォーム(改訂第8版),
塩野義製薬株式会社, 2013年4月作成.
- 61) Naito T., Osawa T., Suzuki N., Goto T., Takada A., Nakamichi H., Onuki Y., Imai K.,
Nakanishi K., Kawakami J., Comparison of contamination levels on the exterior
surfaces of vials containing platinum anticancer drugs in Japan, *Biol. Pharm. Bull.*
35, 2043 - 2049 (2012).
- 62) Hama K., Fukushima K., Hirabatake H., Hashida T., Kataoka K., Verification of
surface contamination of Japanese cyclophosphamide vials and an example of
exposure by handling, *J. Oncol. Pharm. Pract.*, **18**, 201 - 206 (2012).
- 63) Hama K., Hashida T., Kataoka K., Verification of external surface contamination of
Japanese 5-fluorouracil vials and removal of contamination by washing the vials,
Jpn. J. Pharm. Health Care Sci., **39**, 451 - 456 (2013).