

博士学位論文

閉鎖式薬物移送システムと
抗がん薬バイアルとの適合性に関する研究

令和2年度

昭和薬科大学大学院 薬学研究科

薬学専攻 博士課程

石丸博雅

目次

序 論	3
第 1 章 閉鎖式薬物移送システムと抗がん薬バイアルの適合性試験法の開発	12
緒 言	12
方 法	15
1. 圧力実験装置の作製	15
2. BD PhaSeal™ プロテクタの Expansion bladder の耐圧試験	16
Method 1 : BD PhaSeal™ プロテクタの Expansion bladder の最大耐圧試験	17
Method 2 : BD PhaSeal™ プロテクタの Expansion bladder の耐久試験	17
3. テストバイアルを用いた密封性保持検証試験	18
結 果	19
1. BD PhaSeal™ プロテクタの Expansion bladder の耐圧試験	19
1-1. Method 1 : BD PhaSeal™ プロテクタの Expansion bladder の最大耐圧試験	19
1-2. Method 2 : BD PhaSeal™ プロテクタの Expansion bladder の耐久試験	20
2. テストバイアルを用いた密封性保持検証試験	21
考 察	23
小 括	29
第 2 章 閉鎖式薬物移送システムと各種抗がん薬との適合性の検討	32
緒 言	32
方 法	34
1. 対象薬剤と除外基準	34
2. 抗がん薬とプロテクタとの適合性試験	34
3. 統計解析	35
結 果	41
考 察	51
小 括	58
総 括	61
引用文献	67
謝 辞	70

序 論

本邦において、がんは死亡率第 1 位であり、2018 年にがんで死亡した人は約 37 万人と報告されている¹⁾。また、生涯でがんに罹患する確率は、男性で 65.5%、女性で 50.2% と二人に 1 人が、がんになる時代となった¹⁾。がん医療は、手術療法、放射線療法、薬物療法などを組み合わせて治療が行われる。中でも、近年の薬物療法は、分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬などの新規作用機序を持つ抗がん薬が続々と開発され、めざましい進歩を遂げている。

こうした高度化するがん治療の進歩に伴い、薬剤師の専門性を活かしたより良質かつ安全な医療を提供するという社会的要請に応えるため、2020 年 7 月現在、667 名のがん専門薬剤師と 1026 名のがん薬物療法認定薬剤師が、安全なより良い医療を提供するために精力的に取り組んでいる。がん領域の専門薬剤師の役割として、抗がん薬調製や抗がん薬治療患者の薬剤管理指導、がん薬物治療レジメン採用に関する委員会の委員長など中心的役割としての活動、若手薬剤師や看護師、保険薬局薬剤師に対する抗がん薬の副作用管理等の教育活動、院内の抗がん薬曝露対策活動などが挙げられる。

その中でも、医療従事者の抗がん薬による職業性曝露の問題が注目されている。抗がん薬による職業性曝露への取り組みとして、本邦では、2015 年に日本がん看

護学会と日本臨床腫瘍学会および日本臨床腫瘍薬学会の 3 学会合同で「がん化学療法による職業性曝露対策ガイドライン」が作成され、2019 年には改訂版となる「がん化学療法による職業性曝露対策ガイドライン 2019 年版」が発刊された²⁾。

抗がん薬曝露の危険性については、1935 年イギリスの Haddow が、実験動物で抗がん薬に発がん性があることを報告したことに始まる³⁾。その後、1979 年に Falck らが、抗がん薬を取り扱った看護師の尿中から変異原性物質を Ames 試験で測定し、抗がん薬を取り扱わない事務職員と比較して有意に高いことを報告した⁴⁾。この報告により、抗がん薬の職業性曝露が明らかになった。抗がん薬の職業性曝露が起こす有害な健康被害は、急性症状として、過敏反応や皮膚・粘膜反応、消化器症状、循環器症状、呼吸器症状、神経症状があり、長期的な影響として、悪性腫瘍の発現や生殖への影響が挙げられている²⁾。報告が多い生物学的影響としては、悪性腫瘍や生殖異常の原因となる遺伝子損傷、染色体異常、変異原性が挙げられる。がん治療としてアルキル化薬やトポイソメラーゼ阻害薬による治療を受けた後に発症リスクが上昇する二次性白血病や骨髄異形症候群は、5 番、7 番、11 番染色体異常が多い。McDiarmid らは、アルキル化薬の取り扱いの多い職員、取り扱いが少ない職員と扱っていない職員の 3 群に分けて比較し、アルキル化薬の取り扱いの多い職員は、扱っていない職員と対して、5 番と 7 番染色体両方の異常を起こす incidence rate ratio (IRR) が 6.86 であることを報告している⁵⁾。また、

発がん性に関する報告では、Skov らは、デンマークの調査でがん薬物療法に従事する看護師に急性白血病の相対リスクが 10.65 倍になることを報告し⁶⁾、Hansen らは、抗がん薬を長期間にわたり調製業務に携わった職員は、非ホジキンリンパ腫に罹患するリスクが一般集団より 3.7 倍高いことを報告している⁷⁾。

米国薬局方 第 800 章 (United States Pharmacopeia: USP<800>) 「医療現場における危険薬の取り扱い」では、抗がん薬曝露を起こす原因となりえる業務・作業として抗がん薬調製や抗がん薬投与時、がん薬物治療を受けている患者のケア時など 7 つの業務を挙げている⁸⁾ (Table 1)。この様な場面における抗がん薬曝露の対策として、国内外のガイドラインでは、抗がん薬の職業性曝露による健康被害を軽減するためにヒエラルキー・コントロールの概念を用いた曝露対策を推奨している^{4, 9)}。ISOPP (International Society of Oncology Pharmacy Practitioners) standards and practice では、5 段階のヒエラルキー・コントロールを提唱している⁹⁾ (Fig. 1)。抗がん薬の職業性曝露対策では、Level 1 から 4 まで全ての対策を同時に実施することが理想的な対策である。ヒエラルキー・コントロール上位の対策は抗がん薬による職業性曝露対策に効果が高い手段とされている。しかし、Level 1 は、薬品の除去・置換・代替、すなわち抗がん薬を使用しないことを意味し、臨床では現実的に実行不可能であるため、Level 2 からが実施可能な対策となる。Level 2 は危険物/汚染源の隔離である。抗がん薬調製の場面で

Table 1 USP<800>における抗がん薬曝露が起こりうる機会

業務	起こりうる曝露の機会
受領	<ul style="list-style-type: none"> 薬剤容器、患者ごとにセットされた薬剤、外装容器、作業面又は床上に存在する残留抗がん薬との接触
払い出し	<ul style="list-style-type: none"> 錠剤及びカプセル剤の計数調剤又は小分け調剤 錠剤の粉碎・分割又はカプセル剤の開封 別容器への経口液剤の移し替え 抗がん薬の計量又は混合 散剤抗がん薬の調剤
調製等の操作	<ul style="list-style-type: none"> バイアルからの注射剤抗がん薬の採取又は希釈 注射器からの空気又は抗がん薬の押し出し 個人防護具や衣服に付着している抗がん薬への接触 抗がん薬の汚染区域又は汚染が疑われる区域の不活性化、除染、洗浄及び消毒作業 汚染している可能性のある器具及び機器に対する保守点検業務
投与	<ul style="list-style-type: none"> 各種経路(例:注射、灌注、経口、吸入又は外用)による抗がん薬投与時のエアロゾルの発生 特定の特殊処置(例:術中の腹腔内注射又は膀胱内注入)の実施 輸液セットのプライミング
患者ケア業務	<ul style="list-style-type: none"> 体液(例:尿、便、汗又は吐瀉物)又は体液で汚染した衣服、包帯、リネン類などの生地の取扱い
漏れ	<ul style="list-style-type: none"> 漏れの発生、管理及び廃棄
運搬	<ul style="list-style-type: none"> 医療現場内での抗がん薬の移送 有害廃棄物及び微量汚染廃棄物の回収及び廃棄

USP <800> より引用⁸⁾ 一部改変

は、抗がん薬を隔離できる器具として閉鎖式薬物移送システム (Closed System drug Transfer Devices: CSTDs) がある。この CSTDs を使用することで、調製時に起こり易い陽圧のバイアル内から液体の抗がん薬が噴き出したり (スプラッシュ)、針の先端からの液垂れたりするなどの抗がん薬による曝露を防止できるとされている²⁾。

Level 3 は、換気装置を備えた陰圧調製室内に安全キャビネットや調剤用アイソレーターを設置し、抗がん薬曝露を封じ込めることとされている。このため、安全キャビネットは、クラスII タイプ B2 の100% 外排気型あるいはクラスIIIまたは調剤用アイソレーターが推奨されている²⁾。Level 3B は、抗がん薬曝露の教育と

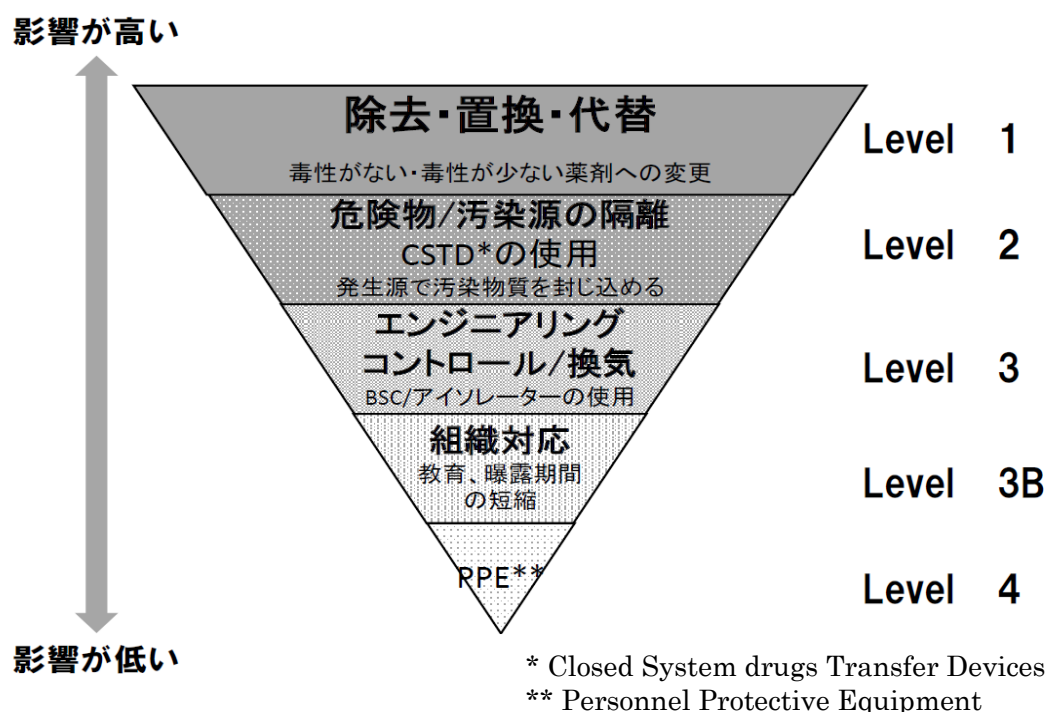


Fig. 1 ISOPP standards and practice ヒエラルキー・コントロールの概念図⁹⁾

著者作成

妊婦の薬剤師への配慮や抗がん薬曝露のリスクが短期間に集中することを避ける人事配置を示し、Level 4 は、マスク、グローブ、ガウン等の個人防護具の使用を示している。

CSTDs の定義は、ISOPP standards and practice によると、「薬剤を移し替える器具であり、外部の汚染物質をシステム内に混入させないと同時に、危険薬がシステムの外に漏れ出すこと、あるいは濃縮ガスが漏れ出すことを機械的に防ぐ器具」とされている⁹⁾。CSTDs を装着する医療用バイアルに関して、海外では ISO 8362-1 により、バイアル容量に対する胴体部の直径、バイアル口の内径及び外径とその誤差範囲などが詳細に定められている。しかし、本邦では医療用バイアルに関する公式なルールが定められていない。そのため、製薬会社が抗がん薬を製造する時、ISO 規格以外の大きさのバイアルや形状のゴム栓を選択することができる。現在、本邦で上市されている CSTDs は 6 種類あり、ISO 規格に当てはまらないバイアルは CSTDs の形状によっては使用できない製品がある。CSTDs が上手くバイアルに嵌らない場合、CSTDs がバイアルに固定できず、バイアルと CSTDs の隙間からバイアル内の抗がん薬あるいはその濃縮ガスが漏れ出る可能性がある。本研究では、本邦で最も頻用されている CSTDs の一つである BD PhaSeal™ System に関して、バイアルとの適合性の検討を行った¹⁰⁾。

BD PhaSeal™ System は、バイアル口径サイズと圧力調整機構（以下、

Expansion bladder) の容量が異なる 7 種類の BD PhaSeal™ Protector (以下、プロテクタ) から適切なサイズのプロテクタを選択しバイアルに嵌め、BD PhaSeal™ インジェクターアーロック N35J (以下、インジェクター) を装着したシリンジによって、バイアル内の抗がん薬をバイアルの外部に飛散させることなく抗がん薬を調製することができる器具である。従来から行われているシリンジと注射針で抗がん薬を調製する場合は、調製者が十分なトレーニングを行っても、抗がん薬の汚染を生じる可能性がある^{11,12)}。BD PhaSeal™ System は、バイアルに嵌めるプロテクタ、注射針の役割を果たすインジェクター、輸液バッグの注入口となる輸液アダプタ、溶解液を採取する時に使用する L コネクタから構成され、誰が操作しても抗がん薬による汚染を防止することができる器具である (Fig. 2)。

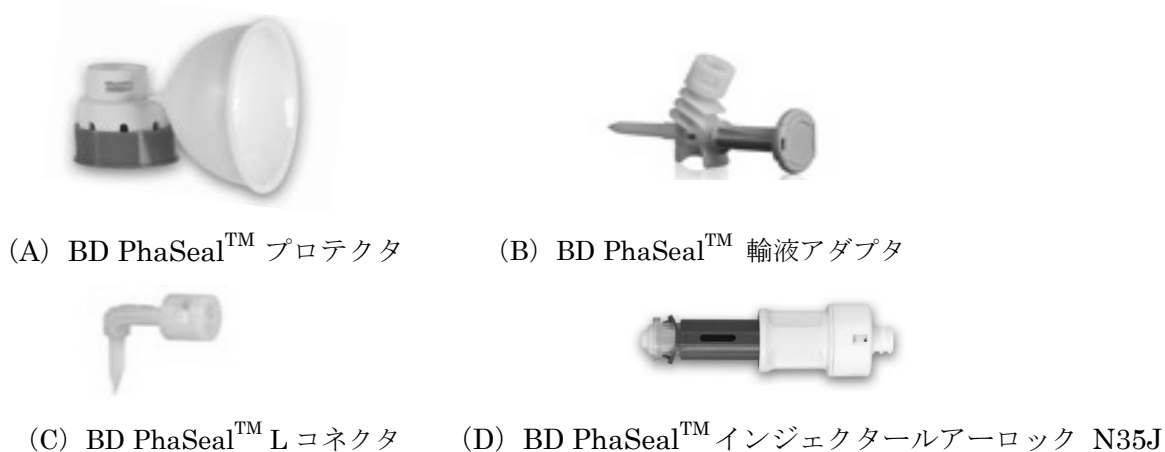


Fig. 2 BD PhaSeal™ System 構成器具一覧

(A) BD PhaSeal™ プロテクタは、バイアルの容量やアルミキャップのサイズにより、7 種類のプロテクタから選択して使用する。(A) ~ (D) とバイアル、シリンジ、輸液ボトルを組み合わせて使用する

抗がん薬調製を開始する時、まず、バイアルに合うプロテクタを選択する。プロテクタの選択は、バイアルのアルミキャップの直径と高さのサイズおよびバイアルの容量を合わせる必要がある。プロテクタには、バイアルのアルミキャップの直径 20 mm 用に P21J、P50J、P55 が販売されており、直径 13 mm 用に P14J、直径 15 mm 用に P15J、直径 32 mm 用に P53J と P53P があり、バイアルのアルミキャップの直径だけでなく、バイアルの容量およびアルミキャップの高さにより使い分けされている。バイアルのサイズに関しては、抗がん薬の添付文書等には何も記載されていない。そのため、薬剤師は、抗がん薬に使用すべきプロテクタの選択に、その直径と高さおよびバイアルの容量から適切なプロテクタを推察して選択する。しかし、選択したプロテクタの密封性に関する情報が乏しいうえ、選択したプロテクタから抗がん薬が漏れているかどうかを確認する術も存在しない現状がある。

そこで、本研究では、薬剤師が安全に抗がん薬調製業務に従事するために、プロテクタと抗がん薬バイアルの適合性試験法を開発し、本邦で頻用されるレジメンに用いられる抗がん薬とプロテクタとの適合性について試験を実施することを計画した。これにより、抗がん薬調製時に CSTDs を用いるエビデンスを構築し、これらの結果をデータベース化することで曝露対策として臨床に還元していくことを目的とした。

第 1 章において、プロテクタと抗がん薬バイアルとの適合性試験法について、薬剤師が特別な技術や機器を必要とせず、市中の医療機関で実施可能であり、かつ適合性を定量できる試験法の開発を行った。第 2 章では、この試験法を国内で上市されている抗がん薬に対して実施し、本邦の抗がん薬と BD PhaSeal™ System の適合性についてデータベース化し、エビデンスの構築と考察を行った。

第1章 閉鎖式薬物移送システムと抗がん薬バイアルの適合性試験法の開発

緒言

抗がん薬は、がん患者に適切に投与される場合は有益性の大きい治療薬となる。しかし、それに対して細胞毒性を持つ抗がん薬に医療従事者が曝露することに有益性は無く、急性毒性・長期毒性など、医療従事者にとって抗がん薬は毒である。薬剤師は抗がん薬調製業務で抗がん薬に曝露される場合が多く、複数種の抗がん薬を少量ずつであるが長期にわたり曝露されることが多いため、発がん性や不妊症など健康被害が懸念される。欧米では、1970 年後半から抗がん薬を取り扱う医療従事者の職業性曝露の危険性が報告されている^{3, 7, 13-16}。1990 年 ASHP (American Society of Health System Pharmacists) は、①発がん性、②催奇形性、③生殖毒性、④低用量での臓器障害、⑤遺伝毒性の 5 項目のうちいずれかを持つ化学物質を Hazardous Drugs と定義した¹⁷。この定義は、2004 年に NIOSH (National Institute of Occupational Safety and Health) により、⑥既存の Hazardous Drugs に類似した化学構造および毒性プロファイルの項目が追加、改定された¹⁸。このような Hazardous Drugs に医療従事者が曝露しやすい業務の一つに抗がん薬調製業務がある。Fig. 3 に抗がん薬調製時に発生する抗がん薬の汚染状況を視覚的に確認するため、抗がん薬の代わりに強い蛍光物質であるフルオレセインを



Fig. 3 バイアル内が陽圧時の内容物のスプラッシュの可視化

抗がん薬の代わりに強い蛍光色素であるフルオレセインを用いて模擬調製を行った後、UVランプを照射して飛散した蛍光反応を見る。①陽圧となったバイアルから針を抜いたときに発生した飛び跳ねの発生状況、② 調製経験が浅い薬剤師の調製後の手袋の汚染状況、③ 調製経験 10 年のベテラン薬剤師の調製後の手袋の汚染状況

用いて汚染状況を可視化した写真を示す。抗がん薬調製では、十分に注意を払っても、手袋に蛍光反応が確認でき、抗がん薬が飛散していることが分かる。抗がん薬による曝露対策を考える時、ヒエラルキー・コントロールの概念で実行可能な対策では Level 2 にあたる CSTDs の使用が最も曝露対策の効果が大きいとされており⁹⁾、CSTDs の使用は抗がん薬による職業性曝露を軽減するために有用な器具であることが示されている^{11, 19, 20)}。バイアルに嵌めたプロテクタが CSTDs としての性能を発揮しているのであれば、CSTDs の定義にあるように、「系の中に何も入らず、系から何も出ない」、つまり、「密封の状態」であることを意味する。

本研究では、本邦で頻用されている CSTDs の一つである BD PhaSeal™ System を対象として、適合性の検討を行った¹⁰⁾。BD PhaSeal™ System のプロテクタと抗がん薬バイアルの適合性に関して中山らは、バイアルのアルミキャップ

の直径と高さを調べ、バイアルにプロテクタを嵌めて適切に嵌めることができるかどうかを調査している²¹⁾。また、Jorgenson らは、四塩化チタンから発生する smoke を使って、CSTDs から smoke の漏れを調査している²²⁾。smoke の漏れを判断することは主観的な判断となるだけでなく、微量の smoke の視認は困難であることが推察され、smoke の漏れの見逃しの恐れがある。このように、これまで CSTDs の適合性を定量できる試験法を検討した報告はない。

本研究では、プロテクタと抗がん薬バイアルとの適合性試験法について、薬剤師が特別な技術や機器を必要とせず、市中の医療機関で実施可能であり、かつ適合性を定量できる試験法の開発を目的とした。

方法

1. 圧力実験装置の作製

圧力実験装置の概略図を Fig. 4 に示す。ルアーロック式シリンジ 50 mL (TERUMO, SS-50LZ) とインジェクターを直線となるようにテルフュージョン® 三方活栓 (TERUMO, TS-TR2A) に接続した。さらに圧力計 (GC66, NAGAO KEIKI CO., LTD) に外径 6 mm の耐圧チューブを接続し、もう一端をメスーメス耐圧延長チューブ (Argon Medical Devices PT06M, 15 cm, Lot;405745) に繋げた。さらに、メスーメス耐圧延長チューブのもう一端を三方活栓に接続して圧力

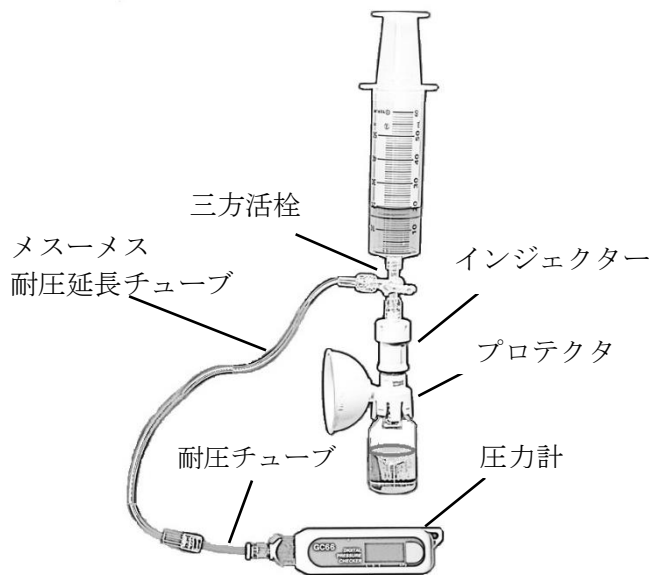


Fig. 4 圧力実験装置の概略図

三方活栓に一直線となるようにシリンジとインジェクターを取り付け、三方活栓の混注部に耐圧延長チューブと耐圧チューブを介して圧力計を接続した

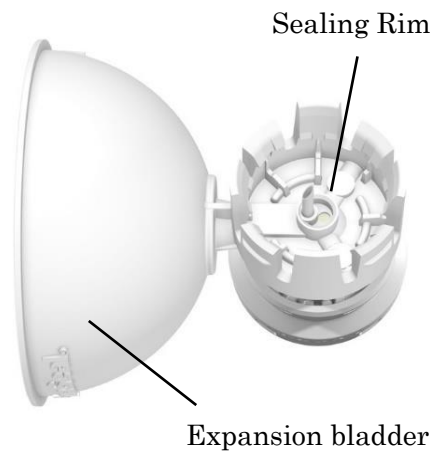


Fig. 5 BD PhaSeal プロテクタ (裏面)

実験装置を作製した。圧力計の仕様は、差圧レンジ：0～500 kPa、精度：±（1.0% F.S. + 1 digit）、表示周期は 2 回/秒である。この圧力計の精度から、この圧力計の誤差は最大 ±6 kPa になる。

この研究では、アルミキャップの手締めによる締め付け圧力の不均一と不具合による圧力変動を無くするため、バイアルのアルミキャップは機械締めされている注射用水バイアル（共創未来ファーマ）をテストバイアルに選択した。

2. BD PhaSeal™ プロテクタの Expansion bladder の耐圧試験

プロテクタの添付文書は、プロテクタの Expansion bladder (Fig. 5) の耐圧について、仕様の項目で「20 kPa の圧を加えた時に漏れを認めない」と記述されており、20 kPa 以上の圧をかけた時の耐圧性と耐久性は不明である。しかし、プロテクタが耐えられる最大の圧力を掛けることで、誤差と小さな漏れを区別して検知できるように、バイアル内の圧力を可能な限り高く設定する必要がある。本章では、20 kPa 以上の圧力に対する Expansion bladder の耐圧性（以下、Method 1）と耐久性（以下、Method 2）について検討した。

Method 1 : BD PhaSeal™ プロテクタの Expansion bladder の最大耐圧試験

プロテクタを装着したバイアル内に空気を注入すると、バイアルの圧力調整機構として働く Expansion bladder が膨らみ始める。Expansion bladder が最大まで膨張した時点からバイアル内の圧力が上昇し始め、ある圧力で Expansion bladder が破損すると考えられる。適合性試験で最も適切な圧力に加圧するために Expansion bladder が耐えられる圧力を調査した。試験方法は、プロテクタ (P50J、Lot.1603017) を嵌めたバイアルに圧力実験装置を用いて、手動でバイアル内をプロテクタが破損するまで空気を注入し加圧した。これを 5 回計測した。なお、この時の破損とは、Expansion bladder の破裂あるいはバイアル内を加圧できなくなった状態とした。

Method 2 : BD PhaSeal™ プロテクタの Expansion bladder の耐久試験

テストバイアルにプロテクタを装着し、圧力実験装置と接合した。Method 1 から得られた Expansion bladder の耐圧値から、バイアルを加圧する圧力を 120 kPa 群、110 kPa 群、100 kPa 群、90 kPa 群、80 kPa 群の 5 群に分けた。各群の指定された圧力で加圧したテストバイアルを各 5 バイアルずつ準備し、24 時間後のプロテクタの Expansion bladder の破損の有無の観察とバイアル内の圧力を測定した。

3. テストバイアルを用いた密封性保持検証試験

バイアルとプロテクタの密封性について、バイアルのゴム栓とプロテクタ裏面の Sealing Rim (Fig. 5) の密封性が重要な役割を果たしていると言われ、この Sealing Rim を破損させた「Sealing Rim 破損群」と破損させていない「Sealing Rim 非破損群」を各 5 バイアルずつ準備した。Method 2 の結果から、適合性試験では抗がん薬を扱うことから、実施者の安全性を考慮した安全な圧力を選択し、圧力実験装置を用いて 5 秒間隔でインジェクターの接続と接続解除を 10 回繰り返し、バイアル内の圧力変化を測定した。

結 果

1. BD PhaSeal™ プロテクタの Expansion bladder の耐圧試験

1-1. Method 1 : BD PhaSeal™ プロテクタの Expansion bladder の最大耐圧試験

バイアル内を加圧しプロテクタの破損が認められた圧力を Table 2 に示す。試験を 5 回行った結果、バイアル内の圧力が 134 ~ 142 kPa でプロテクタが破損し、その時の平均圧力と標準偏差 (standard deviation: SD) は、138 ± 3 kPa であった。プロテクタに発生した事象は、Expansion bladder の「破裂」が 1 件、「空気漏れ」は 4 件であった。「空気漏れ」の 4 件はいずれも Expansion bladder のビニール部分が歪な形に膨らみ、Expansion bladder のフレームとビニールの接着部分の一部に剥がれを認めていた。

Table 2 Expansion bladder の最大耐圧試験結果

						平均	SD.
破損時の圧力 (kPa)	134	136	138	139	142	138	3
事象	空気漏れ	破裂	空気漏れ	空気漏れ	空気漏れ		

1-2. Method 2 : BD PhaSeal™ プロテクタの Expansion bladder の耐久試験

プロテクタの Expansion bladder の耐久試験の結果を Fig. 6 に示す。バイアル内の圧力が 120 kPa 群では、5 バイアル中 4 バイアルに明らかな「破損」を認めた。そして、24 時間後のバイアル内の圧力低下は、110 kPa 群では、14.1% であったが、100 kPa 群、90 kPa 群、80 kPa 群の圧力低下率は、10.7%、9.7%、6.8% であり、バイアル内の圧力低下率に大きな差はなかった。以上の結果から、適合性試験法では、抗がん薬に適用することから、試験者の安全を考慮して、適合性試験の推奨圧力を 2 段階下げた 100 kPa とした。

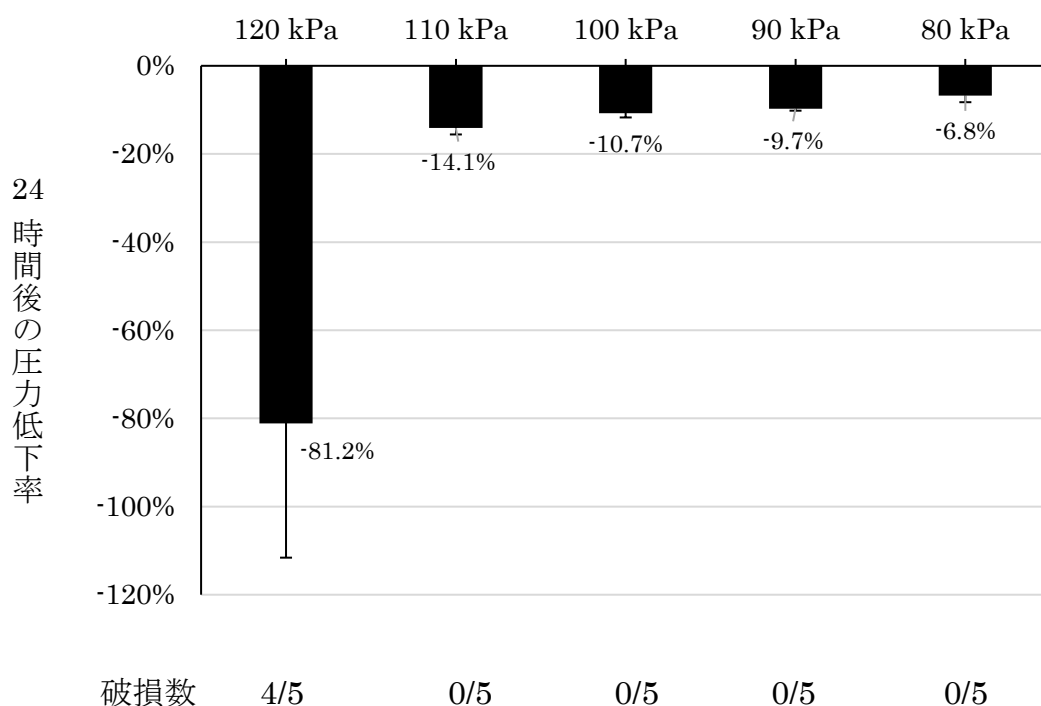


Fig. 6 Expansion bladder の耐久試験結果

Expansion bladder の最大耐圧試験結果より、バイアル内を加圧する圧力を 120 kPa 群 ~ 80 kPa 群に設定し、24 時間後の Expansion bladder の破損の有無とバイアル内の圧

2. テストバイアルを用いた密封性保持検証試験

1-2. の結果から、プロテクタの適合性試験の最も安全な最大圧力を 100 kPa とした。プロテクタの密封性は、プロテクタ裏面にある Sealing Rim とゴム栓との密封性にあることを証明するため、密封性保持検証試験では、Sealing Rim を破損させた「Sealing Rim 破損群」と破損させていない「Sealing Rim 非破損群」を各 5 バイアルずつ準備した。「Sealing Rim 非破損群」と「Sealing Rim 破損群」のバイアル内を 100 kPa 加圧した。インジェクターの接続と接続解除の操作を 10 回繰り返し、各接続時のバイアル内の圧力低下率を測定した (Fig. 7)。

その結果、「Sealing Rim 非破損群」のバイアル内の圧力低下率は、接続 2 回目

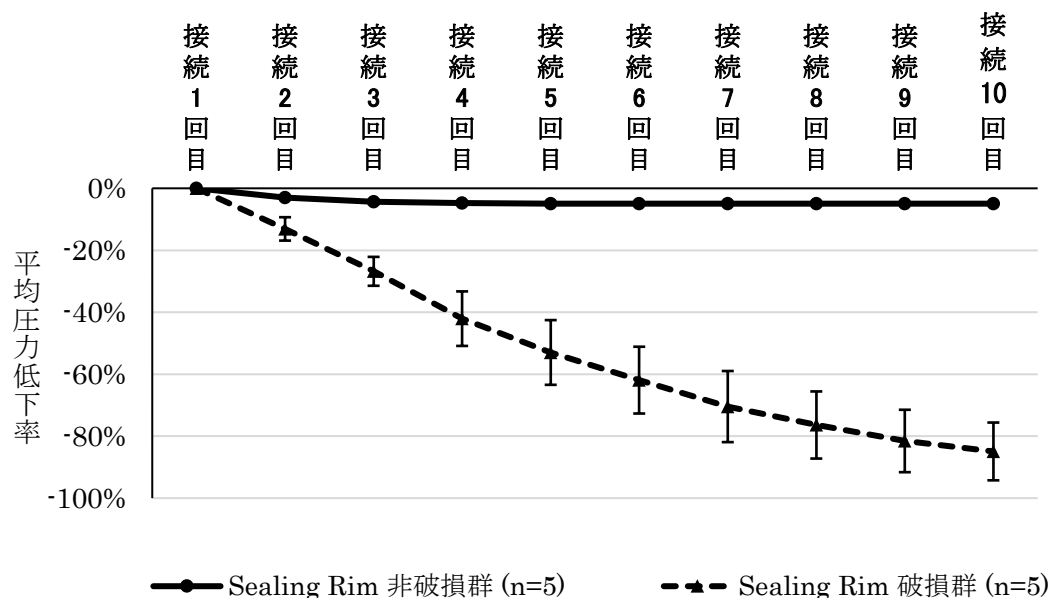


Fig. 7 密封性保持検証試験結果

バイアルのゴム栓とプロテクタの密封性を試験するため、Sealing Rim を破損させた「Sealing Rim 破損群」と破損させていない「Sealing Rim 非破損群」を作製し試験を行った

と 3 回目に僅かな低下を認めた。接続 4 回目以降の平均圧力低下率は、横ばいであり、接続 10 回目の平均圧力低下率は $4.95 \pm 0\%$ であった。一方、「Sealing Rim 破損群」のバイアル内の圧力低下率は、接続 2 回目より低下を認め、接続 10 回目の平均圧力低下率は、 $84.95 \pm 9.33\%$ と大きな低下を認めた。

考 察

本章では、プロテクタと抗がん薬バイアルとの適合性試験法の開発を目的とし、薬剤師が特別な技術や機器を必要とせず、市中の医療機関で実施可能であり、かつ適合性を定量できる試験法を開発することができた。

海外のバイアル規格は ISO 8362-1 で規定されており、その規定では、バイアルの容量、形状、ガラスの厚さ、誤差範囲など詳細に定められている。しかし、本邦では、医療用バイアルの規格に ISO 規格が採用されていない。そのため、プロテクタを用いるバイアルが ISO 規格以外のバイアルの場合、ISO 規格で製造されているプロテクタが上手くバイアルに固定できない可能性がある。本試験法では、プロテクタとバイアルが適合しない場合は、バイアル内の圧力が大きく低下し、適合する場合は、バイアル内の圧力が変化しないという結果を得ている。この「適合する場合は圧力が変化しない」ことは、NIOSH や ISOPP による CSTDs の定義^{9, 18)}である「何も入らない、何も出ない」のうち「何も出ない」を証明していると言える。この「何も出ない」ということは、薬剤師が抗がん薬を調製する際、抗がん薬の曝露対策として CSTDs を使用する大きな意味を持つ。

これまでのプロテクタと抗がん薬バイアルとの適合性は、バイアルのアルミキヤップのサイズによる検討が報告されている²¹⁾。しかし、その報告は、プロテクタ

を嵌めたバイアルから抗がん薬の漏出を検討したものではない。Jorgenson らは、四塩化チタンの smoke を利用して、CSTDs からの smoke の漏出を視覚的に検証している²²⁾。この試験では、主観的判断であるものの、BD PhaSeal™ System から smoke の漏出を認めなかった結果を得ており、この結果は、本研究の結果と合致する。

本章で用いた試験法は、圧力計を準備するだけで、特別な技術や機器を必要としないため、医療機関にある医療用器具を使用して圧力実験装置を作製できる。そのため、薬剤師が自施設でプロテクタと抗がん薬バイアルとの適合性について試験できる方法であり、汎用性が高いと考える。また、試験するバイアルは、プロテクタが嵌り、バイアル内を 100 kPa まで加圧できるバイアルであれば、プロテクタとの適合性試験が可能である。本章で使用した圧力計は、臨床で薬剤師が扱いやすい様、簡易圧力計を使用している。このような圧力計をできるだけ高感度に、誤差と小さな漏れを区別して検知できるようにするため、安全な範囲でバイアル内の圧力をできるだけ高く設定することを考えた。

安全な範囲でバイアル内の圧力をできるだけ高く設定することは、プロテクタを嵌めたバイアルの圧力を上げた時、プロテクタの Expansion bladder が破損しないことが重要である。Expansion bladder が耐える最大の圧力で検出することが出来れば、良好な感度でバイアル内の圧力の変化を観察することができる。しか

し、日本のプロテクタの添付文書では、Expansion bladder の安全性に関しては、20 kPa までの記述しかなく、20 kPa を超える圧力に対する安全性に関しては不明である。そのため、安全に適合性試験が実施できる圧力を明らかにする目的で Method 1 と Method 2 を行った。Method 1 では、Expansion bladder が破損した時の圧力を 5 回測定し、その結果、平均圧力と SD は、 138 ± 3 kPa であった。これにより、Expansion bladder が破損しない安全な圧力を 120 kPa と推測し、Expansion bladder の耐久試験 (Method 2) を行った。しかし、安全な圧力と考えた 120 kPa 群では、加圧 24 時間後に 5 バイアル中 4 バイアルで Expansion bladder の明らかな破損を認めた。一方、110 kPa 群から 80 kPa 群では、加圧 24 時間後、Expansion bladder の明らかな破損は認めず、4 群間のバイアル内の圧力低下率に大きな差は無かった。このことから、適合性試験法では、抗がん薬に適応することを考慮し、抗がん薬バイアルを加圧する推奨圧力をより安全な 100 kPa とすることが妥当であると考えた。

通常、抗がん薬調製では、バイアル内を等圧からやや陰圧に保ったまま調製を行う。100 kPa という圧力は、意図した強い力で押さなければ発生しない圧力であり、臨床の通常の抗がん薬調製では起こりえない圧力であり、過酷条件と言える。また、バイアルのゴム栓に複数回穿刺することでゴム栓に穴が開き、圧力がもれる可能性が懸念される。通常、臨床では 1 調製で 1 バイアル当たりの針を刺す回数

は、1回から多くて3回程度の針刺し回数で調製を行うため、10回の針刺しをすることも過酷条件と言える。密封性保持検証試験において、「Sealing Rim 非破損群」の10回目の接続時のバイアル内の圧力低下率は、 $4.95\% \pm 0\%$ であった。

これに対し、「Sealing Rim 破損群」の10回目の接続時のバイアル内の圧力低下率は、 $84.95 \pm 9.33\%$ と顕著なバイアル内の圧力低下を認めている。これは、実際の抗がん薬調製時にはバイアル内の薬剤や濃縮ガスが外部へ漏出する可能性を示している。このことから、プロテクタのCSTDsとしての機能は、プロテクタとバイアルのサイズの一致に加え、プロテクタとゴム栓との密封性に強く影響を受けることが示唆された。バイアルのアルミキャップの直径がISO規格と異なる場合だけでなく、ゴム栓表面が凹んでいたりするとSealing Rimとゴム栓との間に隙間が空く可能性がある。その際、インジェクターをプロテクタに接続および接続解除する時に、インジェクターの針先がゴム栓との隙間を通過する際に針の内部と耐圧チューブ内の圧力が逃げたと考えられる。このように、ゴム栓とプロテクタの間に隙間が空くとBD PhaSeal™ Systemを使用しても本来の機能が発揮できないと考えられる。一方、ゴム栓とプロテクタの密封性が保たれている場合は、バイアル内の圧力の低下率は、 $4.95 \pm 0\%$ と僅かである。このバイアル内の圧力が4.95%下がる原因としては、バイアル内が加圧された時点ではインジェクターの針が収納されるケースの内部は加圧されていない状態であるが、インジェクターと

プロテクタの接続を解除すると、耐圧チューブ内の圧力がインジェクターの針からインジェクター内部に逃げるため、圧力が低下すると考えられる。再度、プロテクタとインジェクターを接続するとバイアル内の圧力により、圧力計までの耐圧チューブ内が再び加圧される。そして、インジェクターとプロテクタの接続と接続解除を繰り返すことで圧力が平衡状態となる。このため、インジェクター内部が加圧される 2 回目と 3 回目の接続までにバイアル内の圧力は 4.95% 低下し、その後は定常状態になったものと考えられる。

本章では、本邦で最もよく使用されている CSTDs である BD PhaSeal™ System において、抗がん薬バイアルとプロテクタとの適合性試験に関して検討を行った。この試験法は、圧力実験装置内を「閉鎖された系」としなければならないため、圧力調整機構にフィルターを使用している CSTDs には適応できない可能性が高い。また、BD PhaSeal™ System のように、シリンジとバイアルの間に圧力計を組み込むことができ、かつ完全に「閉鎖された系」を維持できる CSTDs には応用できる可能性があるが、CSTDs の接続部とシリンジが一体化されているような CSTDs では、圧力計を組み込むための部品等を別途作製する必要があり、臨床応用には向いていない。また、本章で測定した圧力は、バイアル内の薬剤の動きを確認しているのではなく、バイアル内の圧力の動きを確認したものであり、本研究の限界と考える。

プロテクタとバイアルが ISO 規格である場合でも、規格内の誤差による不適合が発生する可能性も考えられる。このため、臨床において、使用する抗がん薬のバイアルが ISO 規格であっても、プロテクタと抗がん薬バイアル間の適合性試験を実施する必要があると考える。しかし、本試験法は、1 薬品につき 5 回の測定で約 15 分程度の時間を要することから、抗がん薬調製の中で、本試験法を用いて適合性を調べることは現実的ではない。そのため、適合性試験を実施したデータを公開して、臨床で広く活用してもらおうことを考えている。

本研究では、抗がん薬による曝露対策に使用される CSTDs の一つである BD PhaSeal™ System と抗がん薬バイアルとの適合性を定量的に示すことができる試験法を開発した。目に見えない抗がん薬曝露は、抗がん薬を取り扱う医療従事者にとって身近な問題であり、無自覚に様々な健康被害を起こすリスクがある。本試験法は、医療機関の薬剤師が実施可能であり、特別な技術や機器を必要としない、かつ適合性を定量できる試験法であり、今後の抗がん薬曝露対策に寄与できると考える。

小 括

薬剤師が抗がん薬調製を行う際、CSTDs と抗がん薬バイアルとの適合性に関する情報が無いうえ、CSTDs から抗がん薬が漏れているかどうかを確認する術が存在しない。本章では、本邦で最も使用されている CSTDs である BD PhaSeal™ System を用いて、抗がん薬曝露のリスクを回避するための適合性試験法として、薬剤師が特別な技術や機器を必要とせず、市中の医療機関で実施可能であり、かつ適合性を定量できる試験法の開発を行った。

海外のバイアル規格は ISO 8362-1 で規定されており、バイアルの容量、形状、ガラスの厚さ、誤差範囲などが詳細に規定されている。しかし、本邦では、医療用バイアルの規格に ISO 規格が採用されていない。そのため、ISO 規格以外のバイアルの場合、ISO 規格で製造されているプロテクタが上手くバイアルに固定できない可能性がある。そこで、バイアル内を加圧し、インジェクターの接続と接続解除を繰り返した時のバイアル内の圧力変動を測定し、プロテクタと抗がん薬バイアルとの密封性を試験する方法を考案した。しかし、プロテクタの Expansion bladder 加圧に関しては、プロテクタの添付文書に「20 kPa の圧を加えた時に漏れを認めない」と記述されており、20 kPa 以上の圧をかけた時の耐圧性と耐久性は不明である。そのため、プロテクタが耐えられる安全で可能な限り高い圧力を掛

けることで、誤差と小さな漏れを区別して検知できると考え、本章では、20 kPa 以上の圧力に対する Expansion bladder の耐圧性（以下、Method 1）と耐久性（以下、Method 2）について検討した。また、プロテクタと抗がん薬バイアルの密封性の要因を検討するため、密封性保持検証試験を実施した。

Method 1 は、適合性試験で最も安全で適切な圧力に加圧するために Expansion bladder が耐えられる圧力を検討した。その結果、Expansion bladder が破損した時の圧力を 5 回測定した時の平均圧力とSDは、138 ± 3 kPa であり、発生した破損の事象として、破裂 1 件、空気漏れ 4 件を認めた。この結果から、この適合性試験法では抗がん薬を扱うことを考慮し、Expansion bladder が破損しない安全な圧力を 120 kPa と推測し、それ以下の圧力も用いて Expansion bladder の 24 時間加圧耐久試験 (Method 2)を行った。しかし、安全な圧力と考えた 120 kPa 群では、5 バイアル中 4 バイアルで Expansion bladder の明らかな破損を認めた。また、110 kPa 群から 80 kPa 群では、Expansion bladder の明らかな破損は認めず、バイアル内の圧力低下に大きな差はなかった。このことから、適合性試験では抗がん薬を適応することを考慮し、抗がん薬バイアルを加圧する推奨圧力を 100 kPa とし密封性保持検証試験を実施することとした。

テストバイアルを用いた密封性保持検証試験では、プロテクタと抗がん薬バイアルとの密封性は、バイアルのゴム栓とプロテクタの Sealing Rim との密封性が

重要な役割を果たしている」と仮説し、これを証明するため、**Sealing Rim** を破損させたプロテクタを装着した「**Sealing Rim** 破損群」と破損させていないプロテクタを装着した「**Sealing Rim** 非破損群」を各 5 バイアルずつ準備し、圧力実験装置を用いてバイアル内を 100 kPa 加圧した。5 秒間隔でインジェクターとプロテクタの接続と接続解除を 10 回繰り返し、バイアル内の圧力低下率を測定した。10 回目の接続時のバイアル内の圧力低下率は、「**Sealing Rim** 非破損群」では 4.95 ± 0% であった。これに対し、「**Sealing Rim** 破損群」の圧力低下率は、84.95 ± 9.33% と顕著なバイアル内の圧力低下を認めた。これは、バイアル内の圧力が外部へ漏出したことを示している。このことから、プロテクタの **CSTDs** としての機能は、プロテクタとバイアルのサイズの一致とプロテクタとゴム栓との密封性に強く影響を受けることが示唆された。

以上、本章では、抗がん薬による曝露対策に使用される **CSTDs** の一つである **BD PhaSeal™ System** と抗がん薬バイアルとの適合性について、市中の医療機関でも実施可能であり、同時に、定量的に示すことができる試験法を開発した。目に見えない抗がん薬曝露は、抗がん薬を取り扱う医療従事者にとって身近な問題であり、無自覚に様々な健康被害を起こすリスクがある。

本試験法は、特別な技術や機器を必要とせず、かつ適合性を定量できる試験法であり、今後、臨床の抗がん薬曝露対策に寄与できると考える。

第2章 閉鎖式薬物移送システムと各種抗がん薬との適合性の検討

緒言

抗がん薬は、がん細胞に対しては殺細胞作用がある反面、変異原性や催奇形性、発がん性が認められているものも多く、医療従事者の職業性曝露が問題視されている^{3,5)}。この問題に対応するため、厚生労働省や各学会から抗がん薬曝露対策の通達文書やガイドラインなどが発行された^{4,9,24)}。抗がん薬汚染は、CSTDs を使用して抗がん薬を調製することで、調製室内やその周辺の環境汚染を低減させることができることが複数報告されている^{20,25-29)}。しかし、CSTDs が抗がん薬をバイアル内に封じ込めているかどうかを検証した報告は無い。

本邦で頻用されている CSTDs の一つである BD PhaSeal™ System は、バイアルのアルミキャップに適切なサイズのプロテクタを嵌め、インジェクターを装着したシリンジを使って、プロテクタ上部に接続させて抗がん薬を飛散させることなく調製することを可能にする器具である。しかし、本邦のようにバイアルの形状規格に ISO 規格を採用していない国では、アルミキャップの直径や高さに ISO 規格以外のサイズが用いられることがある。このため、本邦では、アルミキャップの直径と高さ Expansion Bladder の容量が異なる 7 種類のプロテクタが上市されている。

プロテクタと抗がん薬バイアルとの適合性は、ゴム栓とプロテクタの Sealing

Rim の密封性が重要である³⁰⁾。密封性が損なわれると、抗がん薬をバイアルから抜き取る際にゴム栓とプロテクタの隙間から抗がん薬や濃縮ガスが漏出し、抗がん薬汚染を生じる可能性がある。そのため、プロテクタの添付文書の注意事項に「プロテクタがバイアルに完全に装着されていることを確認すること。」との記載があり、バイアルに適合する適切なプロテクタを選択する必要がある。しかし、実際の抗がん薬バイアルとプロテクタとの密封性に関する情報は無い。このため、薬剤師は、抗がん薬調製を行う際、プロテクタと抗がん薬バイアルとの適合性が不適合であった場合の抗がん薬曝露のリスクを常に懸念している。

そこで、第 1 章では、薬剤師が安全に抗がん薬調製に従事できるようにするために、プロテクタと抗がん薬バイアルとの適合性を定量できる試験法を開発した³⁰⁾。また、抗がん薬バイアルとプロテクタとの密封性について、プロテクタの裏面の Sealing Rim とバイアルのゴム栓の密封性が保持できないバイアルでは、接続 10 回目のバイアル内の圧力が 84.95% まで低下するとした知見が得られた³⁰⁾。

本章では、この試験法を本邦で頻用されるレジメンに用いられる抗がん薬バイアルに対して実施し、試験結果から抗がん薬バイアルとプロテクタとの適合性についてデータベース化することで、抗がん薬調製時に CSTDs を用いるエビデンスを構築し、それらを曝露対策として臨床に還元していくことを目的とした。

方 法

1. 対象薬剤と除外基準

対象薬剤は、NIOSH list of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings 2016（以下、NIOSH Hazardous Drugs list 2016）に掲載されている抗がん薬のうち、本邦の主要なレジメンで用いられる抗がん薬とした。除外基準として、プロテクタが固定できない薬剤とプロテクタを嵌めた状態でバイアル内を加圧できない薬剤は対象から除外した。19 薬品 71 種類の抗がん薬が対象薬剤となり、それぞれ 5 バイアルずつ試験した。対象薬剤を Table 3 に示す。

なお、今回使用した一部の抗がん薬は、協和キリン株式会社、日本イーライリリー株式会社、日医工株式会社、沢井製薬株式会社、株式会社ヤクルト本社、東和薬品株式会社、持田製薬株式会社、日本化薬株式会社、塩野義製薬株式会社から提供を受けた。その他の薬剤および BD PhaSeal™ 関連器具とその他の器具は、JASPO（Japanese Society of Pharmaceutical Oncology）研究助成金および大学研究費で購入した。

2. 抗がん薬とプロテクタとの適合性試験

プロテクタを適切に嵌めるために、各抗がん薬のバイアルのアルミキャップの直径と高さからプロテクタ（P50J、P14J、P53J）を選択した。また、専用のアッセンブリーフィクスチャーを用いて、バイアルにプロテクタを嵌めた。

プロテクタを嵌めた対象薬剤を第 1 章で作製した圧力実験装置を用いて、手動でバイアル内を 100 kPa 加圧した。プロテクタを嵌めたバイアルとインジェクターとの接続と接続解除を 5 秒間隔で 10 回繰り返し、操作毎のバイアル内の圧力を測定した。これを薬剤毎に 5 回実施し、接続 10 回目時のバイアル内の平均圧力低下率と SD を求めた。得られた結果の適合性の判定は、圧力計の仕様では誤差が最大 6 kPa であることから、バイアル内を 100 kPa 加圧したときに誤差として最大 6 kPa の圧力低下が起こる可能性があるため、圧力低下が 6% 以下であれば「適合」と定義して行った。

さらに、抗がん薬バイアル内の圧力が低下する要因を検討するため、(A) バイアルの容量の違いによる圧力低下率との関連性について、バイアル容量を 10 mL 未満 (< 10) 群、10 mL 以上 20 mL 未満 (10 ~ 20) 群、20 mL 以上 30 mL 未満 (20 ~ 30) 群、30 mL 以上 (30 <) 群の 4 群に分けて層別解析を行った。また、(B) 製剤の剤形の違い (液剤と凍結乾燥剤) による圧力低下率との関連性、(C) 製剤のアルコール含有の有無による圧力低下率との関連性、(D) 先発薬と後発薬の違いによる圧力低下率との関連性について層別解析を行った。

3. 統計解析

(A) バイアルの容量の違いによる圧力低下率との関連性の層別解析では、Kruskal-Wallis 検定と多重比較 (Steel-Dwass 検定) を用いた。(B) 製剤の剤

形の違い（液剤と凍結乾燥剤）による圧力低下率との関連性と（C）製剤のアルコール含有の有無による圧力低下率との関連性、（D）先発薬と後発薬の違いによる圧力低下率との関連性には、Mann–Whitney U 検定を用いた。いずれも $p < 0.05$ を統計学的有意差ありとして判定した。統計ソフトは、BellCurve for Excel ver.3.21（Social Survey Research Information Co., Ltd.）を用いた。

Table 3 試験対象薬剤

薬品名	商品名	製薬会社
アムルピシン塩酸塩	カルセド®注射用 20 mg	大日本住友製薬株式会社
イホスファミド	注射用イホマイド® 1 g	塩野義製薬株式会社
イリノテカン塩酸塩	イリノテカン塩酸塩点滴静注液 100 mg 「日医工」	日医工株式会社
	イリノテカン塩酸塩点滴静注液 40 mg 「日医工」	
エピルピシン塩酸塩	エピルピシン塩酸塩注射液 10 mg/5 mL 「サワイ」	沢井製薬株式会社
	エピルピシン塩酸塩注射液 50 mg/25 mL 「サワイ」	
オキサリプラチン	オキサリプラチン点滴静注液 100 mg/20 mL 「サワイ」	沢井製薬株式会社
	オキサリプラチン点滴静注液 200 mg/40 mL 「サワイ」	
	オキサリプラチン点滴静注液 50 mg/10 mL 「サワイ」	
オキサリプラチン	オキサリプラチン点滴静注液 100 mg/20 mL 「ホスピーラ」	ファイザー株式会社
	オキサリプラチン点滴静注液 200 mg/40 mL 「ホスピーラ」	
	オキサリプラチン点滴静注液 50 mg/10 mL 「ホスピーラ」	
オキサリプラチン	エルプラット®点滴静注液 100 mg	株式会社ヤクルト本社
	エルプラット®点滴静注液 200 mg	
	エルプラット®点滴静注液 50 mg	
オキサリプラチン	オキサリプラチン点滴静注 100 mg 「トーワ」	東和薬品株式会社
	オキサリプラチン点滴静注 200 mg 「トーワ」	
	オキサリプラチン点滴静注 50 mg 「トーワ」	
オキサリプラチン	オキサリプラチン点滴静注液 100 mg 「日医工」	日医工株式会社

Table 3 試験対象薬剤(続き)

薬品名	商品名	製薬会社
オキサリプラチン	オキサリプラチン点滴静注液 200 mg 「日医工」	日医工株式会社
	オキサリプラチン点滴静注液 50 mg 「日医工」	
	オキサリプラチン点滴静注液 100 mg 「NK」	日本化薬株式会社
	オキサリプラチン点滴静注液 200 mg 「NK」	
	オキサリプラチン点滴静注液 50 mg 「NK」	
カルボプラチン	カルボプラチン点滴静注液 150 mg 「サワイ」	沢井製薬株式会社
	カルボプラチン点滴静注液 450 mg 「サワイ」	
	カルボプラチン点滴静注液 50 mg 「サワイ」	
	バラプラチン®注射液 50 mg	ブリストル・マイヤーズ スクイブ 株式会社
	カルボプラチン注射液 150 mg 「日医工」	日医工株式会社
	カルボプラチン注射液 450 mg 「日医工」	
	カルボプラチン注射液 50 mg 「日医工」	
	カルボプラチン点滴静注液 150 mg 「NK」	日本化薬株式会社
	カルボプラチン点滴静注液 450 mg 「NK」	
	カルボプラチン点滴静注液 50 mg 「NK」	
ゲムシタビン塩酸塩	ゲムシタビン点滴静注用 1 g 「日医工」	日医工株式会社
	ゲムシタビン点滴静注用 200 mg 「日医工」	
	ジェムザール®注射用 1 g	日本イーライリリー株式会社
	ジェムザール®注射用 200 mg	
	ゲムシタビン点滴静注用 1 g 「NK」	日本化薬株式会社
ゲムシタビン点滴静注用 200 mg 「NK」		

Table 3 試験対象薬剤(続き)

薬品名	商品名	製薬会社
シクロホスファミド塩酸塩	注射用エンドキサン® 100 mg	塩野義製薬株式会社
	注射用エンドキサン® 500 mg	
シスプラチン	シスプラチン注 10 mg 「日医工」	日医工株式会社
	シスプラチン注 25 mg 「日医工」	
	シスプラチン注 50 mg 「日医工」	
ドキシソルピシン塩酸塩	アドリアシン®注用 10 mg	アスペンジャパン株式会社
	アドリアシン®注用 50 mg	
ドセタキセル	ワンタキソテール®点滴静注 20 mg/1 mL	サノフィ株式会社
	ドセタキセル点滴静注液 120 mg/12 mL 「ホスピーラ」	ファイザー株式会社
	ドセタキセル点滴静注液 20 mg/2 mL 「ホスピーラ」	
	ドセタキセル点滴静注液 80 mg/8 mL 「ホスピーラ」	
	ドセタキセル点滴静注 20 mg/1 mL 「ヤクルト」	株式会社ヤクルト本社
	ドセタキセル点滴静注 80 mg/4 mL 「ヤクルト」	
	パクリタキセル	タキソール®注射液 30 mg
パクリタキセル点滴静注液 100 mg/16.7 mL 「ホスピーラ」		ファイザー株式会社
パクリタキセル点滴静注液 30 mg/5 mL 「ホスピーラ」		
パクリタキセル注 100 mg/16.7 mL 「NK」 パクリタキセル注 30 mg/5 mL 「NK」		日本化薬株式会社
ビノレルビン酒石酸塩	ナベルビン®注 10	協和キリン株式会社
	ナベルビン®注 40	
ビンデシン硫酸塩	注射用フィルデシン® 1 mg	日医工株式会社

Table 3 試験対象薬剤(続き)

薬品名	商品名	製薬会社
フルオロウラシル	5-FU注® 1000 mg	協和キリン株式会社
	フルオロウラシル注 1000 mg 「トーワ」	東和薬品株式会社
	フルオロウラシル注 250 mg 「トーワ」	
ペメトレキセドナトリウム水和物	アリムタ®注射用 100 mg	日本イーライリリー株式会社
	アリムタ®注射用 500 mg	
マイトマイシン C	マイトマイシン注用 10 mg	協和キリン株式会社
	マイトマイシン注用 2 mg	
メトトレキサート	メトトレキサート®点滴静注液 200 mg	ファイザー株式会社
ラムシルマブ	サイラムザ®点滴静注液 100 mg	日本イーライリリー株式会社
	サイラムザ®点滴静注液 500 mg	

結 果

プロテクタと抗がん薬バイアルとの適合性試験における接続 10 回目時の平均圧力低下率と SD および適合性結果を Table 4 に示す。平均圧力低下率が最も大きかった薬剤は、ドセタキセル点滴静注液 20 mg /2 mL「ホスピーラ」で 5.16 ± 0.42% であった。また、平均圧力低下率が最も小さかった薬剤は、シスプラチン注 25 mg「日医工」であり、その平均圧力低下率は 1.59 ± 1.01% であった。このことより、今回試験を実施した全ての抗がん薬の圧力低下率が 6% 以下であり、全ての抗がん薬がプロテクタに適合することが示された。

また、対象薬剤の圧力低下の要因を検討するため、(A) バイアルの容量の違いによる圧力低下率との関連性、(B) 製剤の剤形の違い（液剤と凍結乾燥剤）による圧力低下率との関連性、(C) 製剤のアルコール含有の有無による圧力低下率との関連性、(D) 先発薬と後発薬の違いによる圧力低下率との関連性について層別解析を行った (Fig. 8)。その結果、(A) バイアルの容量の違いによる圧力低下率との関連性では、< 10 群、10 ~ 20 群、20 ~ 30 群はほぼ同等の圧力低下率だったのに対し、30 <群はそれらの群よりも有意に低かった。また、(B) 製剤の剤形の違い（液剤と凍結乾燥剤）では、凍結乾燥剤より液剤の方が、圧力低下率が有意に大きいことが判明した。(C) 製剤のアルコール含有の有無では、アルコール含有の有の方が、圧力低下率が有意に大きいことが示された。しかし、(D) 先発薬と後発薬の違いによ

って圧力低下率に統計学的有意差は認められなかった。

Table 4 抗がん薬バイアルとプロテクタとの適合性試験結果 (n=5)

薬品名	商品名	Lot.	Protector	平均圧力低下率 ±SD (%)	適合性
アムルピシン 塩酸塩	カルセド®注射用 20 mg	470010	P50J	1.98 ± 0.63	○
イホスファミド	注射用イホマイド® 1 g	4143	P50J	2.18 ± 0.74	○
イリノテカン塩 酸塩	イリノテカン塩酸塩点 滴静注液 100 mg 「日医工」	LR0502	P50J	3.76 ± 0.97	○
	イリノテカン塩酸塩点 滴静注液 40 mg 「日医工」	LR0705	P50J	2.59 ± 0.48	○
エピルピシン 塩酸塩	エピルピシン塩酸塩 注射液 10 mg/ 5 mL 「サワイ」	16401	P50J	2.39 ± 0.48	○
	エピルピシン塩酸塩 注射液 50 mg/ 25 mL 「サワイ」	15Z01	P50J	2.58 ± 0.48	○
オキサリプラチ ン	オキサリプラチン点 滴静注液 100 mg/ 20 mL 「ホスピーラ」	B025354AB	P50J	3.17 ± 0.40	○
	オキサリプラチン点 滴静注液 200 mg/ 40 mL 「ホスピーラ」	C015357AA	P50J	2.78 ± 0.39	○
	オキサリプラチン点 滴静注液 50 mg/ 10 mL 「ホスピーラ」	D015353AA	P50J	3.37 ± 0.49	○

Table 4 抗がん薬バイアルとプロテクタとの適合性試験結果（続き）（n=5）

薬品名	商品名	Lot.	Protector	平均圧力低下率 ±SD (%)	適合性
	エルプラット®点滴静注液 100 mg	XJABEA	P50J	3.37 ± 0.79	○
	エルプラット®点滴静注液 200 mg	XHBJGA	P50J	2.97 ± 0	○
	エルプラット®点滴静注液 50 mg	XGADBA	P50J	2.78 ± 0.39	○
オキサリプラチン	オキサリプラチン点滴静注液 100 mg/20 mL「サワイ」	15301	P50J	2.78 ± 0.39	○
	オキサリプラチン点滴静注液 200 mg/40 mL「サワイ」	15401	P50J	2.57 ± 0.79	○
	オキサリプラチン点滴静注液 50 mg/10 mL「サワイ」	15502	P50J	3.18 ± 0.41	○
	オキサリプラチン点滴静注 100 mg「トーワ」	D008	P50J	4.21 ± 0.82	○*
	オキサリプラチン点滴静注 200 mg「トーワ」	D002	P50J	2.39 ± 0.50	○
	オキサリプラチン点滴静注 50 mg「トーワ」	D002A	P50J	3.56 ± 0.79	○
	オキサリプラチン点滴静注液 100 mg「日医工」	BG1700	P50J	3.39 ± 0.81	○
	オキサリプラチン点滴静注液 200 mg「日医工」	BG1600	P50J	2.18 ± 0.40	○

*プロテクタ破損のため n=4

Table 4 抗がん薬バイアルとプロテクタとの適合性試験結果（続き）（n=5）

薬品名	商品名	Lot.	Protector	平均圧力低下率 ±SD (%)	適合性
オキサリプラチン	オキサリプラチン 点滴静注液 50 mg 「日医工」	BG1200	P50J	3.76 ± 0.97	○
	オキサリプラチン点 滴静注液 100 mg 「NK」	X60200	P50J	3.17 ± 0.40	○
	オキサリプラチン点 滴静注液 200 mg 「NK」	760060	P50J	2.97 ± 0	○
	オキサリプラチン点 滴静注液 50 mg 「NK」	860070	P50J	2.97 ± 0	○*
カルボプラチン	パラプラチン®注射液 50 mg	AAU8186	P50J	2.98 ± 0.01	○
	カルボプラチン点滴 静注液 150 mg 「サワイ」	15Y01	P50J	2.99 ± 0.01	○
	カルボプラチン点滴 静注液 450 mg 「サワイ」	15902	P50J	1.98 ± 0.63	○
	カルボプラチン点滴 静注液 50 mg 「サワイ」	15601	P50J	2.98 ± 0.63	○
	カルボプラチン 注射液 150 mg 「日医工」	B00100	P50J	2.77 ± 0.40	○
	カルボプラチン 注射液 450 mg 「日医工」	B00300	P50J	2.38 ± 0.79	○
	カルボプラチン注射 液 50 mg 「日医工」	BV0100	P50J	2.97 ± 0	○

*プロテクタ破損のため n=4

Table 4 抗がん薬バイアルとプロテクタとの適合性試験結果（続き）（n=5）

薬品名	商品名	Lot.	Protector	平均圧力低下率 ±SD (%)	適合性
カルボプラチン	カルボプラチン点滴 静注液 150 mg 「NK」	861650	P50J	2.99 ± 0.01	○
	カルボプラチン点滴 静注液 450 mg 「NK」	X61910	P50J	2.78 ± 0.40	○
	カルボプラチン点滴 静注液 50 mg 「NK」	760710	P50J	3.25 ± 0.43	○*
ゲムシタビン塩 酸塩	ゲムシタビン点滴静 注用 1 g 「日医工」	AG2700	P50J	3.37 ± 0.79	○*
	ゲムシタビン点滴静 注用 200 mg 「日 医工」	AG0500	P50J	3.17 ± 0.97	○
ゲムシタビン塩 酸塩	ジェムザール®注 射用 1 g	C574798AA	P50J	1.98 ± 0.63	○
	ジェムザール®注 射用 200 mg	C573111AA	P50J	2.98 ± 0.01	○
シクロホスファミ ド塩酸塩	ゲムシタビン点滴静 注用 1 g 「NK」	960360	P50J	2.78 ± 0.39	○
	ゲムシタビン点滴静 注用 200 mg 「NK」	860170	P50J	2.97 ± 0	○
シクロホスファミ ド塩酸塩	注射用エンドキサン 500 mg	4426	P50J	1.79 ± 0.97	○
	注射用エンドキサン 100 mg	4417	P50J	2.78 ± 0.39	○

*プロテクタ破損のため n=4

Table 4 抗がん薬バイアルとプロテクタとの適合性試験結果（続き）（n=5）

薬品名	商品名	Lot.	Protector	平均圧力低下率 ±SD (%)	適合性
シスプラチン	シスプラチン注 10 mg 「日医工」	B00400	P50J	2.58 ± 0.48	○
	シスプラチン注 25 mg 「日医工」	LR2500	P50J	1.59 ± 1.01	○
	シスプラチン注 50 mg 「日医工」	B00800	P53J	2.57 ± 0.79	○
ドキシソルビシン塩 酸塩	アドリアシン®注用 10 mg	521AFE	P50J	2.97 ± 0.62	○
	アドリアシン®注用 50 mg	037AFF	P50J	2.97 ± 0.62	○
ドセタキセル	ワンタキソテール® 点滴静注 20 mg/ 1 mL	8D024A	P50J	3.22 ± 0.43	○
	ドセタキセル点滴静 注液 120 mg/ 12 mL 「ホスピーラ」	C022264AA	P50J	4.75 ± 0.40	○
	ドセタキセル点滴静 注液 20 mg/ 2 mL 「ホスピーラ」	C032262AA	P50J	5.16 ± 0.42	○
	ドセタキセル点滴静 注液 80 mg/ 8 mL 「ホスピーラ」	C042263AA	P50J	4.95 ± 0	○
	ドセタキセル点滴静 注 20 mg/ 1 mL 「ヤクルト」	DKAAKA	P50J	4.17 ± 0.74	○
	ドセタキセル点滴静 注 80 mg/ 4 mL 「ヤクルト」	DLABAA	P50J	4.55 ± 0.79	○

Table 4 抗がん薬バイアルとプロテクタとの適合性試験結果（続き）（n=5）

薬品名	商品名	Lot.	Protector	平均圧力低下率 ±SD (%)	適合性
パクリタキセル	パクリタキセル点滴 静注液 100 mg/ 16.7 mL「ホスピー ラ」	D096874AA	P50J	4.21 ± 0.82	○*
	パクリタキセル点滴 静注液 30 mg/ 5 mL「ホスピーラ」	D016875AA	P50J	4.16 ± 0.40	○
	タキソール®注射液 30 mg	AAV8329	P50J	3.37 ± 0.49	○
	パクリタキセル注 100 mg/ 16.7 mL「NK」	965430	P50J	4.55 ± 0.49	○
	パクリタキセル注 30 mg/5 mL「NK」	961970	P50J	4.73 ± 0.42	○*
ビノレルビン酒 石酸塩	ナバルビン®注 10	505AEI	P14J	4.16 ± 0.97	○
	ナバルビン®注 40	137AEG	P14J	4.75 ± 0.40	○
ビンデシン硫酸 塩	注射用フィルデシン® 1 mg	4045	P14J	1.99 ± 0.01	○
フルオロウラシル	5-FU注® 1000 mg	18303LF	P50J	1.78 ± 0.39	○
	フルオロウラシル注 1000 mg 「トーワ」	D043	P50J	3.18 ± 0.39	○
	フルオロウラシル注 250 mg 「トーワ」	D013A	P50J	2.78 ± 0.39	○
ペメトレキセドナ トリウム水和物	アリムタ®注射用 100 mg	C558076AA	P50J	3.37 ± 0.49	○
	アリムタ®注射用 500 mg	C566187AA	P50J	2.38 ± 0.79	○

*プロテクタ破損のため n=4

Table 4 抗がん薬バイアルとプロテクタとの適合性試験結果（続き）（n=5）

薬品名	商品名	Lot.	Protector	平均圧力低下率 ±SD (%)	適合性
マイトマイシン C	マイトマイシン注用 10 mg	130AFE	P50J	3.17 ± 0.40	○
	マイトマイシン注用 2 mg	580AFD	P50J	3.37 ± 0.49	○
メトトレキサート	メソトレキセート®点滴 静注液 200 mg	16M01A	P50J	3.37 ± 0.79	○
ラムシルマブ	サイラムザ®点滴静注 液 100 mg	C435648AF	P50J	3.96 ± 0.99	○*
	サイラムザ®点滴静注 液 500 mg	C435647CC	P50J	3.78 ± 0.40	○

*プロテクタ破損のため n=4

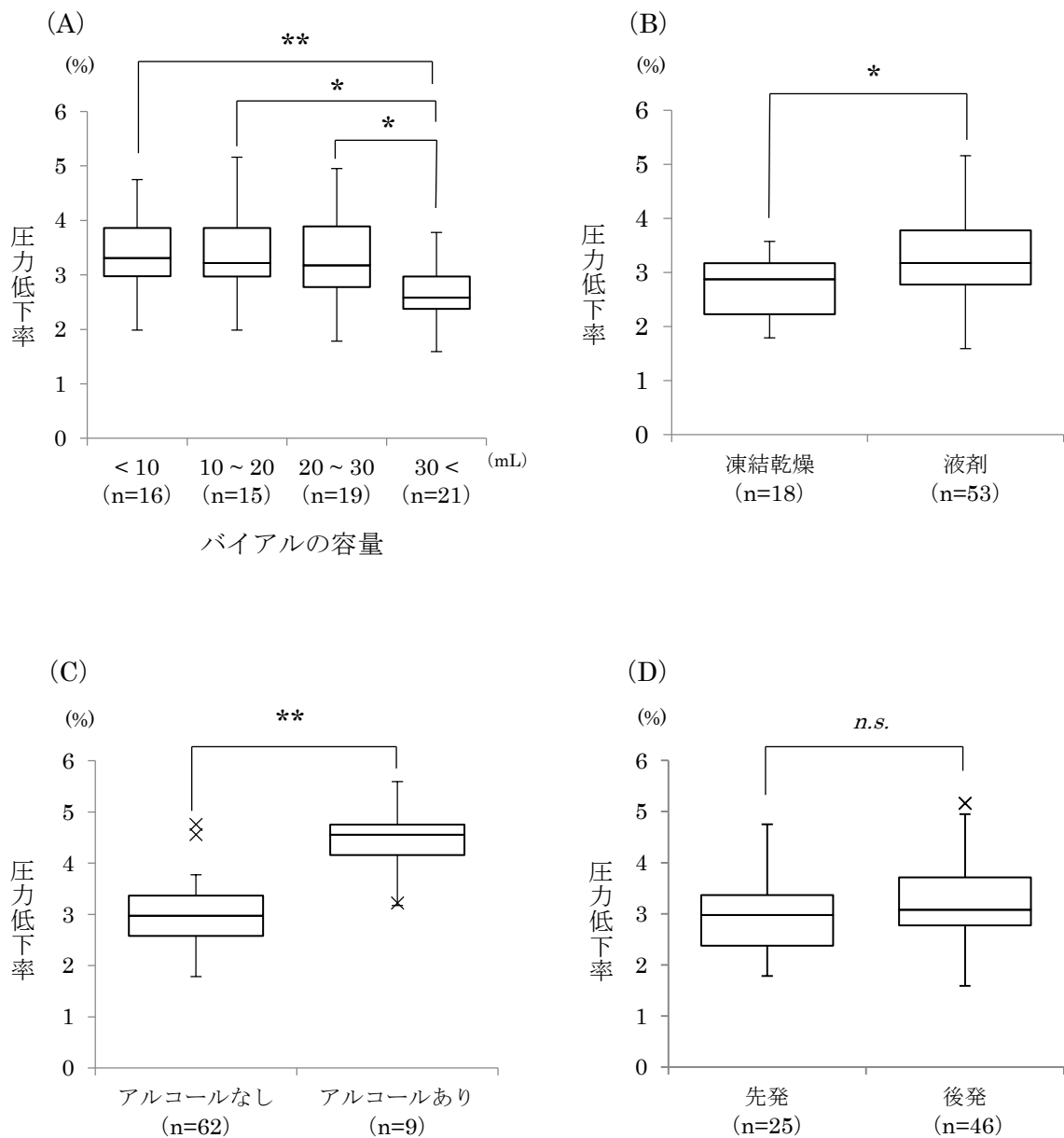


Fig. 8 抗がん薬バイアルの圧力低下の要因分析

(A) バイアルの容量の違いによる圧力低下率、(B) 製剤の剤形の違い（液剤と凍結乾燥剤）による圧力低下率、(C) 製剤のアルコール含有の有無による圧力低下率、

(D) 先発薬と後発薬の違いによる圧力低下率について層別解析を行った

(** : $p < 0.01$ 、* : $p < 0.05$ 、n.s. : not significant)

考 察

本章では、本邦で頻用されるレジメンに用いられる抗がん薬バイアルとプロテクタとの適合性について試験を実施し、試験結果から抗がん薬バイアルとプロテクタとの適合性についてデータベース化することで抗がん薬調製時に CSTDs を用いるエビデンスを構築し、これらを曝露対策として臨床に還元していくことを目的とした。

今回、試験を実施した抗がん薬は、19 薬品 71 種類であった。プロテクタとこれらの抗がん薬との適合性試験の結果、全ての抗がん薬において、「適合」の定義である 6% 以下であり、全て適合することが確認できた。

本邦における最近の CSTDs の使用状況は、2015 年度に日本病院薬剤師会が実施した病院薬剤部門の現状調査によると、500 床以上を有する医療施設において、揮発性が高いシクロホスファミド、イホスファミド、ベンダムスチンの 3 薬剤に対する CSTDs の使用状況は約 70 % であるのに対し、これら以外の抗がん薬に対する CSTDs の使用状況は、わずか 6.4% に過ぎない結果であった³¹⁾。一方、米国では、NIOSH Hazardous Drugs list 2016 では、抗がん薬 115 種類（本邦未承認薬を含む）と抗がん薬以外の薬剤 102 種類（本邦未承認薬を含む）を Hazardous Drugs として公表し、USP<800> において曝露対策を行うことを義

務付けている^{8, 32)}。また、曝露対策のヒエラルキー・コントロールでは、Level 2の対策として CSTDs を使用することが記されている⁹⁾。本邦においても、少なくとも NIOSH Hazardous Drugs list 2016 に掲載されている薬剤を調製する時は、医療従事者の曝露防止の観点から曝露対策を施すべきである。しかし、本邦では CSTDs のコストの問題で、シクロホスファミド、イホスファミド、ベンダムスチンの 3 薬剤のみに使用している施設が多い³¹⁾。CSTDs を使用した際のメリットは、注射針を使用する従来の調製方法に比べ、CSTDs を適切に使用することで抗がん薬調製の経験に関係なく高い水準で曝露を抑制した調製ができる点が挙げられる^{11,12)}。また、調製時間においても注射針を使用した従来の方法に比べ CSTDs を使用した方が短縮できるとした報告もある^{33, 34)}。さらに、プロテクタに複数回の穿刺を繰り返すことによるピンホールの形成について懸念されるが、Hama らはプロテクタ・ソーラスを用いて、穿刺回数 30 回まで蛍光色素の漏出が無かったことを報告しており、穿刺回数が 30 回まではピンホール形成は起こらないことが示唆されている³⁵⁾。そして、本章では、実施者による操作上のバイアスを排除するため、専用のアッセンブリーフィクスチャーを用いてプロテクタをバイアルに嵌めて試験を行った。その結果、今回試験した 71 種類の抗がん薬バイアルでは、接続 10 回目時の平均圧力低下率が最も大きかった薬剤は、ドセタキセル点滴静注液 20 mg /2 mL 「ホスピーラ」で $5.16 \pm 0.42\%$ であった。また、平均圧力低

下率が最も小さかった薬剤は、シスプラチン注 25 mg「日医工」であり、その平均圧力低下率は $1.59 \pm 1.01\%$ であった。

バイアル内の圧力が 1.59% から 5.16% 低下したことについての要因として、圧力実験装置からのバイアル内の抗がん薬や濃縮ガスの漏れによるものではなく、加圧されていないインジェクター内部に圧力が逃げたためと考えている。1 回目の接続時は、インジェクターの針が収納されるケースの内部は加圧されていない状態である。インジェクターとプロテクタの接続を解除すると、圧力計に繋がっている耐圧チューブ内の圧力がインジェクター内部に逃げると考えられる。そして、再びプロテクタとインジェクターを接続するとバイアル内の圧力が耐圧チューブ内を再度加圧するため、バイアル内の圧力がわずかに低下する。これを繰り返すことで、インジェクター内部と耐圧チューブ内とバイアル内の圧力が平衡状態となる。このため、今回の場合もバイアル内の圧力が若干低下したと考えられる。今回、試験を行った多くのバイアルで、インジェクター内部の圧力が平衡状態になったと考えられる 3 回目までバイアル内の圧力低下を認め、接続 4 回目以降のバイアル内の圧力は横ばいとなる現象を確認している。

バイアル内の圧力低下は、10 mL 以下の小さなバイアルほど、バイアルの圧力低下率が大きいと仮説を立てていた。ある一定容量が漏れた時、容量が小さいバイアルでは、大きいバイアルに比べて失う圧力の割合が大きいと考えたためである。しかし、今

回実施した試験結果から、平均圧力低下率が 2% 未満の圧力低下率が小さかった薬剤のなかに注射用フィルデシン® 1 mg があり、このバイアルの容量は 10 mL 以下の小さなバイアルである。一方で、圧力低下率の大きかったバイアルのなかには、20 mL の比較的大きいバイアルも含まれていた。

そこで、圧力低下の要因を分析する目的で、4 つの要因について層別解析を行った。その結果、(A) バイアルの容量の違いによる圧力低下率との関連性について、バイアルの容量が 10 mL 未満、10 ~ 20 mL、20 ~ 30 mL の間には圧力低下率に差はみられなかったが、それぞれと 30 mL 以上の大きいバイアルとの比較では、バイアル容量が 30 mL 以上で圧力低下率の有意な低下がみられた。次に、(B) 製剤の剤形別による圧力低下率について、剤形が凍結乾燥剤か液剤かの違いと圧力低下率との関連性を検討した。その結果、凍結乾燥剤より液剤の方が、圧力低下率が有意に大きいことが判明した。これは、同容量のバイアルサイズであっても、剤形が液剤の方が、気体が占める体積が小さくなることで、(A) の結果からは容量が 30 mL 未満となった場合は圧力低下率が大きくなる可能性が考えられる。また、バイアル内に圧力をかけることで、液剤の方がバイアル内の気体が溶液中に溶解することでバイアル内の圧力が低下する可能性が考えられる。そして、(C) 製剤のアルコール含有の有無による圧力低下率との層別解析の結果、アルコールありの方が、圧力低下率が大きいことが示された。これは、バイアル内に圧力をかけることで、ア

アルコール含有製剤の方がバイアル内に気化しているアルコールが溶液中に溶解することでバイアル内の圧力が低下する可能性が考えられる。最後に、(D) 先発薬と後発薬の違いによる比較では、圧力低下率に差はみられなかった。以上、層別解析の結果から、バイアル容量が 30 mL より小さく、剤形が液剤であり、アルコールを含有する製剤がより圧力低下を引き起こしやすい製剤である可能性が高いと考えられる。

また、適合性試験の結果から、プロテクタなどの CSTDs を用いて抗がん薬調製する際、専用のアッセンブリーフィクスチャーを用いるなどプロテクタをバイアルに嵌めるなど、CSTDs を正しく、正確に操作を行うことで、抗がん薬を漏出すること無く調製できると考えられ、すなわち、これは、抗がん薬曝露を防止できることが示唆された。このことは、NIOSH と ISOPP standards and practice が定義する CSTDs の定義である「系の中に何も入らず、系から何も出ない」のうちの「系から何も出ない」を示すことができたと考える。

これまで、抗がん薬調製時の抗がん薬曝露は、作業環境や周辺エリアの抗がん薬の汚染濃度を測定し、曝露対策の効果が論じられてきた^{26, 27, 29, 36)}。また、抗がん薬バイアルとプロテクタとの適合性に関しては、バイアルのアルミキャップの直径と高さを計測し、プロテクタの規格内か否かで判断され²¹⁾、調製時の抗がん薬の漏出の有無を検討した報告は無い。本章では、CSTDs の接続および接続解除を繰

り返したとき、すなわちバイアル内の薬液を 10 回抜いたと仮定した時のバイアル内の圧力低下率を測定し、抗がん薬バイアルとプロテクタとの適合性を定量的に試験した。そして、19 薬品 71 種類の薬剤のバイアルとプロテクタとの適合性に関するデータベースを作成した (Table 4)。また、この適合性試験を行う際の操作者の手技によるバイアスは、プロテクタをバイアルに嵌めるとき専用のアッセンブリーフィクスチャーを用いて操作することで、実施者による操作上のバイアスを排除することができると考えられる。このデータベースにより、抗がん薬調製時の曝露対策として CSTDs である BD PhaSeal™ System の使用を検討する時、曝露対策のエビデンスとなると考える。

今回の適合性試験では、本邦で最も使用されている BD PhaSeal™ System を使用した試験法を用いており、他の CSTDs でこの試験法を用いた検討は行っていない。本試験法は、圧力実験装置内を 100 kPa 加圧することから、圧力調整機構にフィルターを使用している CSTDs には不向きな方法と考える。また、圧力計を取り付けできない CSTDs に対しても適用することが難しいと思われる。これは、本研究の限界である。

今回作成したデータベースは、BD PhaSeal™ System を用いた抗がん薬調製時の抗がん薬の漏れの有無を客観的に定量化し、これまでの公表されていた適合性データ²¹⁾より直接的に抗がん薬の漏れの有無を検討したデータと考えられる。

今後の抗がん薬調製時の曝露対策に CSTDs を用いるエビデンスとなるデータであり、有益な情報となると考えられる。

小 括

本章では、第 1 章で開発した適合性試験法を用いて、本邦で頻用される抗がん薬バイアルとプロテクタとの適合性について試験を実施し、その結果を抗がん薬バイアルとプロテクタとの適合性に関するデータベース化することで抗がん薬調製時に CSTDs を用いるエビデンスを構築し、これらを曝露対策として臨床に還元していくことを目的として実施した。

今回の対象薬剤の選定は、NIOSH Hazardous Drugs list 2016 に掲載されている薬剤、つまり、抗がん薬として人や動物に対して、急性毒性、発がん性、遺伝毒性、催奇形性、消化器毒性などを示すことが知られている薬剤のうち、本邦の主要なレジメンで用いられる抗がん薬である 19 薬品 71 種類の抗がん薬を選出した。本研究では、実施者による操作上のバイアスを排除するため、専用のアッセンブリーフィクスチャーを用いてプロテクタをバイアルに嵌めて試験を行った。今回試験した 71 種類の抗がん薬バイアルでは、接続 10 回目時の平均圧力低下率が最も大きかった薬剤は、ドセタキセル点滴静注液 20 mg /2 mL 「ホスピーラ」の 5.16% であった。また、平均圧力低下率が最も小さかった薬剤は、シスプラチン注 25 mg 「日医工」の 1.59% であった。

以上より、今回試験を行った抗がん薬において、接続 10 回目時のバイアル内の平均圧力低下率は、5.16% 以下であり、「適合」の定義である 6% 以下であっ

た。このことから、試験を行った全ての抗がん薬がプロテクタと適合することが示された。

また、今回、全ての抗がん薬において、バイアル内の圧力が 1.59% から 5.16% 低下した結果を得ている。この圧力低下の要因として、圧力実験装置からのバイアル内の抗がん薬や濃縮ガスの漏れによるものではなく、加圧されていないインジェクター内部に圧力が逃げたためと考えている。

さらに、圧力低下の要因を分析する目的で、圧力低下に影響すると考えられた 4 つの要因について層別解析を行った。その結果、(A)バイアルの容量の違いによる圧力低下率との関連性では、バイアルの容量が 10 mL 未満、10 ~ 20 mL、20 ~ 30 mL のバイアルと比べて 30 mL 以上のバイアルでは圧力低下率の有意な低下が認められた。(B)製剤の剤形の違いによる圧力低下率の比較では、凍結乾燥剤より液剤の方が、圧力低下率が有意に大きいことが判明した。(C)製剤のアルコール含有の有無による圧力低下率の比較の結果、アルコール含有の有の方が、圧力低下率が大きいことが示された。(D)先発薬と後発薬の違いによる圧力低下率の差はみられなかった。これらの結果から、バイアル容量が 30 mL より小さく、剤形が液剤であり、アルコールを含有する薬剤がより圧力低下を引き起こしやすい薬剤である可能性が高いと考えられた。

今回試験を実施した 19 薬品 71 種類の薬剤のバイアルとプロテクタとの適合性に関するデータベースを作成することができた (Table 4)。このデータベースにより、抗がん薬調製時の曝露対策として CSTDs である BD PhaSeal™ System の使用を検討する時、曝露対策のエビデンスとなると考える。

今回作成したデータベースは、BD PhaSeal™ System を用いた抗がん薬調製時の抗がん薬の漏れの有無を客観的に定量化し、これまでの公表されていた適合性データ²¹⁾より直接的に抗がん薬の漏れを検討したデータである。今後の抗がん薬調製時の曝露対策に CSTDs を用いるエビデンスとなるデータであり、有益な情報となると考えられる。

総 括

本邦において、がんは国民の二人に 1 人が罹患すると報告されている¹⁾。抗がん薬の開発もめざましく、分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬など新しい作用機序を持つ抗がん薬が続々と開発され、日々進歩を遂げている。一方で、医療従事者の抗がん薬曝露が注目されている。欧米では、1970 年後半から抗がん薬を取り扱う医療従事者の職業性曝露の危険性が報告されてきた^{3,7,13-16)}。ISOPP standards and practice では、抗がん薬調製に抗がん薬を隔離できる CSTDs を使用することで職業性曝露を低減することができるとされている²⁾。抗がん薬のバイアルの規格に関しては、海外では ISO 8362-1 により詳細に定められているが、本邦ではバイアルに関する公式なルールが定められていない。そのため、本邦の抗がん薬バイアルは、ISO 規格以外のバイアルを選択することができ、そのために CSTDs が上手くバイアルに嵌らない可能性がある。CSTDs がバイアルに上手く嵌らない場合、バイアルと CSTDs の隙間からバイアル内の抗がん薬が漏れ出る可能性があり、医療従事者が抗がん薬に曝露するリスクが生じる。

BD PhaSeal™ System は、本邦で最も多く使用されている CSTDs の一つである。抗がん薬調製では、BD PhaSeal™ System はプロテクタとインジェクターを用いて調製業務を行うが、そのプロテクタにはバイアル口径サイズと Expansion Bladder の内容量などが異なる 7 種類のプロテクタがあり、薬剤師は、

7 種類のプロテクタからバイアルに適したサイズを選択する必要がある。しかし、選択したプロテクタの密封性に関する情報が乏しいため、抗がん薬に使用すべきプロテクタの選択に、バイアルの直径、高さおよびバイアルの内容量から推察してプロテクタを選択するが、抗がん薬が漏れているかどうかを確認する術が存在しない。そこで、本研究では、薬剤師が安全に抗がん薬調製に従事するために、プロテクタと抗がん薬バイアルの適合性試験法を開発し、本邦で頻用されるレジメンに用いられる抗がん薬とプロテクタの適合性について試験を実施することを計画した。これにより、抗がん薬調製時に CSTDs を用いるエビデンスを構築し、これらの結果をデータベース化することで曝露対策として臨床に還元していくことを目的とした。

第 1 章では、抗がん薬バイアルとプロテクタの適合性試験法を開発した。まず、薬剤師が圧力計を準備するだけで、特別な技術や機器を必要とせず、医療機関にある医療用器具を使用して抗がん薬バイアルとプロテクタの適合性を定量できる圧力実験装置を作製した。プロテクタの添付文書に記載されている耐圧は 20 kPa であるが、プロテクタが耐えられる最大の圧力を掛けることで、誤差と小さな漏れを区別して検知できるように、バイアル内の圧力を可能な限り高く設定する必要がある。そのため、プロテクタの最大耐圧試験と 24 時間の耐久試験を行い、適合性試験法で抗がん薬を扱うことから、最も適切な安全な加圧圧力を 100 kPa とした。次に、バイアルとプロテクタの密封性について、密封性保持検証試験として Sealing Rim

の破損の有無で検討した結果、バイアルのゴム栓とプロテクタの Sealing Rim との密封性が重要であることを明らかにした。この検討において、バイアル内を 100 kPa 加圧し、プロテクタとインジェクターの接続と接続解除を 5 秒間隔で 10 回繰り返した時のバイアル内の圧力を測定し、その密封性を圧力の変化で確認する方法を考案し、この方法を適合性の試験法とすることとした。

今回開発した試験法は、薬剤師が自施設でプロテクタと抗がん薬バイアルとの適合性について定量的に試験できる方法であり、今後上市される抗がん薬に対しても適用できるなど汎用性が高い試験法と考える。

第 2 章では、第 1 章で開発した適合性試験法を用いて、NIOSH Hazardous Drugs list 2016 に掲載されている抗がん薬のうち、国内の主要なレジメンで使用される抗がん薬である 19 薬品 71 種類の抗がん薬について 5 バイアルずつ試験を行った。適合性の判定は圧力計の仕様より、誤差が最大 6 kPa であることから、バイアル内を 100 kPa 加圧したときに 6 kPa の圧力低下、すなわち 6% 以下であれば「適合」とした。その結果、各抗がん薬の圧力低下率は、1.59% から 5.16% であり、全てのバイアルの圧力低下が「適合」の定義である 6% 以下であることを満たし、今回試験を実施した抗がん薬は、全てプロテクタに適合すると判断された。

また、バイアル内の圧力低下の要因分析として、4 つの要因との層別解析を行っ

た。(A) バイアルの容量の違いでは、バイアルの容量が 10 mL 未満、10～20 mL、20～30 mLと比べて30 mL以上では圧力低下率の有意な低下が認められた。(B) 製剤の剤形の違い(液剤と凍結乾燥剤)では、凍結乾燥剤より液剤の方が、圧力低下率が有意に大きいことが判明した。(C) 製剤のアルコール含有の有無では、アルコールありの方が、圧力低下率が有意に大きいことが示された。(D) 先発薬と後発薬の違いでは、圧力低下率の差はみられなかった。これらの結果から、バイアル容量が30 mLより小さく、剤形が液剤であり、アルコールを含有する薬剤がより圧力低下を引き起こしやすい薬剤である可能性が高いと考えられた。

抗がん薬曝露対策として CSTDs を導入することは国内外の曝露対策ガイドライン等でも強く推奨されている。しかし、抗がん薬とプロテクタの適合性に問題があった場合、目に見えない抗がん薬曝露は無自覚に様々な健康被害を起こすリスクがあり、抗がん薬を取り扱う医療従事者にとって身近な大きな問題である。

今回開発した適合性試験法を用いて、19 薬品 71 種類の抗がん薬とプロテクタとの適合性に関してデータベースを作成することで、これらの薬剤の調製時に CSTDs を使用するエビデンスを構築することができた。しかし、今回試験を実施できたのは、本邦で上市されている抗がん薬 358 種類のうち 71 種類のみである。今後、本研究で試験できなかった薬剤や今後新たに上市される抗がん薬についても試験を実施し、データベースを充実し広く公表することは、医療従事者の曝露対策

の観点から重要であると考えられた。

本研究で開発し使用した試験法は、プロテクタが嵌ると考えられる抗がん薬バイアルにおいて、プロテクタとの適合性、すなわち密封性を調査するために抗がん薬バイアル内の圧力変化を数値として示すことで、プロテクタとバイアルとの密封性を評価する試験法であり、初めて CSTDs の機能性を評価する試験法として確立したものである。今後、この試験法を用いて臨床で用いられる様々な抗がん薬バイアルとの適合性データを充実させることにより、抗がん薬曝露対策のエビデンス構築に寄与するものとして期待される。

本研究の紙上発表

本学位論文の内容は、下記の原著論文として発表した。

- Ishimaru H, Tsuda Y, Kage H, Kawano T ,Takayama S, Morimoto Y, Goto K, Watanabe K; Development of a simple compatibility inspection method using pressure in a BD PhaSeal™ System and hazardous drug vials, Journal of Oncology Pharmacy Practice, First Published August 27, 2020. doi:10.1177/1078155220952518.
- Ishimaru H, Tsuda Y, Kage H, Kawano T ,Takayama S, Morimoto Y, Goto K, Watanabe K; Pressure compatibility test of closed system drugs transfer devices for 71 anticancer drugs, YAKUGAKUZASSI, 141(1), 143-150, 2021.

引用文献

- 1) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」(最新がん統計) .
(https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html : 2020年8月13日アクセス)
- 2) 日本がん看護学会, 日本臨床腫瘍学会, 日本臨床腫瘍薬学会編: がん薬物療法における職業性曝露対策ガイドライン 2019年版. 金原出版, 東京, 2019.
- 3) Haddow A, Influence of certain polycyclic hydrocarbons on the growth of the jenson rat sarcoma, *Nature* 136: 868-869, 1935.
- 4) Falck K, Grohn P, Sorsa M, Vainio H, Heinonen E, Holsti LR, Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs, *Lancet* 1(8128): 1250-1251, 1979.
- 5) McDiarmid MA, Oliver MS, Roth TS, Rogers B, Escalante C, Chromosome 5 and 7 abnormalities in oncology personnel handling anticancer drugs, *J Occup Environ Med*, 52, 1028-1034, 2010.
- 6) Skov T, Maarup B, Olsen J, Rorth M, Winthereik H, Lynge E, Leukaemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs, *Br J Ind Med* 49(12): 855-861, 1992.
- 7) Hansen J, Olsen JH: Cancer morbidity among Danish female pharmacy technicians. *Scand J Work Environ Health* 20(1): 22-26, 1994.
- 8) U.S. Pharmacopeia. "USP General Chapter 800 Hazardous Drugs - Handling in Healthcare Settings", (<https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/our-work/healthcare-quality-safety/general-chapter-800.pdf>: 2020年7月20日アクセス).
- 9) International Society of Oncology Pharmacy Practitioners: ISOPP standards of practice. Safe handling of cytotoxics, *J Oncol Pharm Pract* 13 Suppl: 1-81, 2007.
- 10) 杉浦伸一, 谷村学, 中西弘和・他: 注射剤の安全使用に関する研究 ガイドラインの拡充と薬剤師の職業健康被害実態調査(最終報告). *日本病院薬剤師会雑誌* 48(8): 926-928, 2012.
- 11) Wick C, Slawson MH, Jorgenson JA, Tyler LS, Using a closed-system protective device to reduce personnel exposure to antineoplastic agents, *Am J Health Syst Pharm* 60(22): 2314-2320, 2003.
- 12) Harrison BR, Peters BG, Bing MR, Comparison of surface contamination with cyclophosphamide and fluorouracil using a closed-system drug transfer device versus standard preparation techniques, *Am J Health Syst Pharm* 63(18): 1736-1744, 2006.
- 13) Sessink PJ, Kroese ED, van Kranen HJ, Bos RP, Cancer risk assessment for health care workers occupationally exposed to cyclophosphamide, *Int Arch Occup Environ Health* 67(5): 317-323, 1995.

- 14) Valanis BG, Vollmer WM, Labuhn KT, Glass AG, Association of antineoplastic drug handling with acute adverse effects in pharmacy personnel, *Am J Hosp Pharm* 50(3): 455-462, 1993.
- 15) McDevitt JJ, Lees PS, McDiarmid MA, Exposure of hospital pharmacists and nurses to antineoplastic agents, *J Occup Environ Med* 35(1): 57-60, 1993.
- 16) Lawson CC, Rocheleau CM, Whelan EA, Lividoti Hibert EN, Grajewski B, Spiegelman D, Rich-Edwards JW, Occupational exposures among nurses and risk of spontaneous abortion, *Am J Obstet Gynecol* 206(4): 327 e321-328, 2012.
- 17) ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs, *Am J Hosp Pharm* 47(5): 1033-1049, 1990.
- 18) Centers for Disease Control and Prevention. NIOSH Alert: Preventing Occupational Exposure to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings. 2004. (<https://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf>:2020年7月20日アクセス)
- 19) Connor TH, Anderson RW, Sessink PJ, Spivey SM, 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(1): 68-72, 2002.
- 20) Siderov J, Kirsa S, McLauchlan R, Reducing workplace cytotoxic surface contamination using a closed-system drug transfer device, *J Oncol Pharm Pract* 16(1): 19-25, 2010.
- 21) 中山季昭, 岩崎文男, 細谷和良: 注射剤飛散防止クローズドシステム(PhaSeal system)と抗がん薬バイアルの適合性調査. *日本病院薬剤師会雑誌* 44(10): 1541-1546, 2008.
- 22) Jorgenson JA, Spivey S, Au C, Canann D, Ritter H, Smith B, Contamination comparison of transfer devices intended for handling hazardous drugs, *Hospital Pharmacy* 43: 5, 2008.
- 23) 富岡公子, 熊谷信二: 抗がん剤を取り扱う医療従事者の健康リスク. *産業衛生学雑誌* 47(5): 195-203, 2005.
- 24) 基安化発 0529 第 1 号 平成 26 年 5 月 29 日 厚生労働省労働基準局安全衛生部 化学物質対策課長 通知, 発がん性等を有する化学物質を含有する抗がん剤等に対するばく露防止策について, (http://tokyoroudoukyoku.jsite.mhlw.go.jp/var/rev0/0137/9769/eiseisyuukan_betten4-1-2.pdf:2020年12月4日アクセス)
- 25) Connor TH, Anderson RW, Sessink PJ, Broadfield L, Power LA, Surface contamination with antineoplastic agents in six cancer treatment centers in Canada and the United States, *Am J Health Syst Pharm* 56(14): 1427-1432, 1999.
- 26) Spivey S, Connor TH: Determining sources of workplace contamination with antineoplastic drugs and comparing conventional IV drug preparation with a closed system, *Hospital Pharmacy* 38(2): 5, 2003.

- 27) 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(2): 153-160, 2009.
- 28) Sessink PJ, Connor TH, Jorgenson JA, Tyler TG, 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(1): 39-48, 2011.
- 29) Miyake T, Iwamoto T, Tanimura M, Okuda M, Impact of closed-system drug transfer device on exposure of environment and healthcare provider to cyclophosphamide in Japanese hospital, *Springerplus* 2(1): 273, 2013.
- 30) Ishimaru H, Tsuda Y, Kage H, Kawano T, Takayama S, Morimoto Y, Goto K, Watanabe K, Development of a simple compatibility inspection method using pressure in a BD PhaSeal™ system and hazardous drug vials, *J Oncol Pharm Pract*, First Published August 27, 2020. doi:10.1177/1078155220952518.
- 31) 日本病院薬剤師会, 病院薬剤部門の現状調査集計結果報告. *日本病院薬剤師会雑誌* 52(7): 761-832, 2016.
- 32) Connor TH MB, DeBord DG, Trout DB, O'Callaghan JP. Cincinnati, OH: NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings 2016, 2016. (<https://www.cdc.gov/niosh/docs/2016-161/pdfs/2016-161.pdf?id=10.26616/NIOSH-PUB2016161> :2020年7月20日アクセス)
- 33) Nurgat ZA, Lawrence M, Elhassan TA, Al Nahedh M, Ashour M, Alaboura D, Al-Jazairi AS, Al-Jedai A, Comparison of closed system transfer devices for turnaround time and ease of use, *J Oncol Pharm Pract* 25(5): 1142-1151, 2019.
- 34) Sanchez-Rubio Ferrandez J, Lozano MC, Iglesias I, Sanchez-Rubio Ferrandez L, Rodriguez Vargas B, Moreno Diaz R, Use of a closed-system drug transfer device (PhaSeal) and impact on preparation time, *Int J Pharm Compd* 16(5): 431-433, 2012.
- 35) 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.
- 36) Connor TH, Anderson RW, Sessink PJ, Spivey SM, 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(1): 68-72, 2002.

謝 辞

稿を終えるにあたり、本研究の遂行および本論文の作成に懇切なる御指導とご鞭撻を賜りました昭和薬科大学 臨床薬学教育研究センター 実践薬学部門 渡部一宏 教授に深甚なる謝意を表すとともに、深く御礼申し上げます。

本論文の主査として、ご審査賜りました昭和薬科大学 薬剤学研究室 宇都口直樹 教授に謹んで深謝の意を表します。本論文の副査として、ご審査賜りました昭和薬科大学 薬品分析化学研究室 唐澤悟 教授、臨床薬学教育研究センター 応用薬物治療部門 濱本知之 教授に謹んで深謝の意を表します。

研究および論文作成を進めていくうえで、多くのご助言を頂きました昭和薬科大学 臨床薬学教育研究センター 実践薬学部門 森元能仁 助教、聖路加国際病院 薬剤部の皆様に深く感謝いたします。

また、日頃よりご指導いただき、研究活動に理解を示して支えてくださった昭和薬科大学 臨床薬学教育研究センター 実践薬学部門 廣原正宜 教授、廣澤伊織 講師、神林弾 助教、山本健 助教に心より感謝申し上げます。