

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

臨床薬学教育研究センター 実践薬学部門 石丸 博雅

【緒言】

抗がん薬曝露は、抗がん薬調製時にバイアル内が陽圧化し、抗がん薬の飛び跳ねや注射針の先端からの液垂れによる汚染など様々な要因で起こる。この様な抗がん薬調製時の曝露を低減するために CSTDs (Closed System drug Transfer Devices: 閉鎖式薬物移送システム) が国内外のガイドラインで推奨されている。この CSTDs の中で多くの病院で使用されている閉鎖系薬物移送システムの一つに BD PhaSeal System がある。BD PhaSeal System は、抗がん薬曝露を防止する器具であり、プロテクタをバイアルに嵌めてインジェクターをシリンジに装着してバイアル内の抗がん薬を採取する。その際、プロテクタの圧力調整機構がバイアル内の圧力を等圧に保ち、抗がん薬調製時に起こる抗がん薬の飛び跳ねを軽減させる。プロテクタが CSTDs として機能するためには、バイアルのゴム栓と密着する必要がある、バイアル口径と高さとの形状が CSTDs として機能するための重要なファクターとなる。しかし、プロテクタと抗がん薬のバイアルとの適合性を判断する情報はほとんどなく、臨床の薬剤師が抗がん薬調製の際に、プロテクタから抗がん薬の漏れがあるかどうかを確認する術が存在しない。そこで、臨床の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を定量できる試験法を開発した。そして、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し、その結果を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、これらの曝露対策として臨床に還元していくことを目的とした。

【研究内容】

第 1 章 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試験の開発

プロテクタと抗がん薬バイアルの接合部から漏れを検知するためにバイアル内の圧力変化を測定した試験法を考案した。この試験法を実用化するため、圧力実験装置を作成し 3 つの実験を行った。実験装置は、ルーアロック式シリンジ 50 mL とインジェクターが直線となるように三方活栓で接続した。三方活栓の他方に外径 6 mm の耐圧チューブを接続し、圧力計の圧力導入口に接続して圧力実験装置を作成した (Fig. 1)。

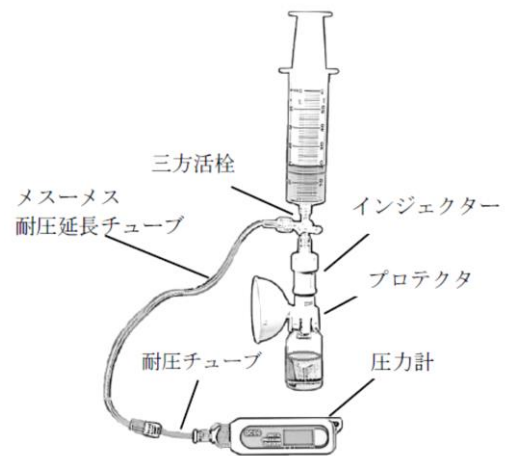


Fig. 1. 圧力実験装置

1. Expansion bladder の最大耐圧試験

バイアル内の微量の漏れでも検知できるように圧力を可能な限り高く設定する必要がある。そこで、圧力実験装置の気密性を検証すること、Expansion bladder が耐えられる適切な圧力を求めることを目的としてプロテクタの耐圧試験を行った。その結果、134 ~ 142 kPa で破裂もしくは空気漏れが確認され、その平均値は 138 ± 3 kPa であった。

2. Expansion bladder の耐久試験

プロテクタの適合性試験の最も適切な圧力を決定するため、Expansion bladder の加圧を 120 kPa 群、110 kPa 群、100 kPa 群、90 kPa 群、80 kPa 群の 5 群に分け、それぞれ手動で加圧を行った。24 時間後の Expansion bladder の破損の有無の観察とバイアル内圧を測定した。その結果、120 kPa 群では、5 バイアル中 4 バイアルで破損を認め、圧力推移も -81.2% と顕著に大きかった (Fig. 2)。また、110 kPa から 80 kPa 群では、大きな差は認められなかった。

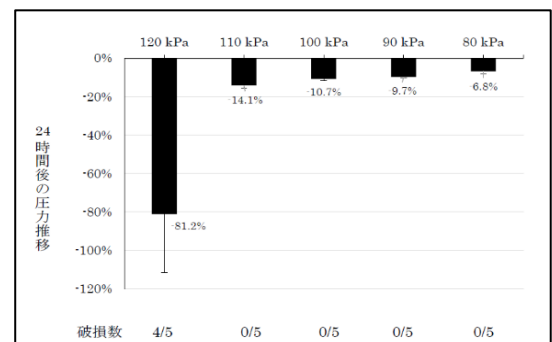


Fig. 2 Expansion bladder の耐久試験結果

3. プロテクタとバイアルの密封性保持検証試験

プロテクタとバイアルの適合性は、プロテクタ裏面の sealing rim とゴム栓との密封性が必要であると仮説を立てた。密封性保持検証試験では、sealing rim 破損群 (n=5) と sealing rim 非破損群 (n=5) のバイアル内を 100 kPa 加圧して、5 秒毎にプロテクタとインジェクターの接続と接続解除を 10 回行い、接続毎のバイアル内圧を測定した。その結果、sealing rim 非破損群の圧力推移は -4.95% とわずかであったのに対し、sealing rim 破損群では -84.95% と大きな圧力低下を認め、その差は 80% に及んだ (Fig. 3)。これは、圧力差 80% に相当するバイアル内の薬剤や濃縮ガスが外部に漏れ出たことを意味する。以上より、プロテクタとバイアルの密封性が保持できない場合、プロテクタを使用しても抗がん薬が漏れる可能性があることが示唆された。

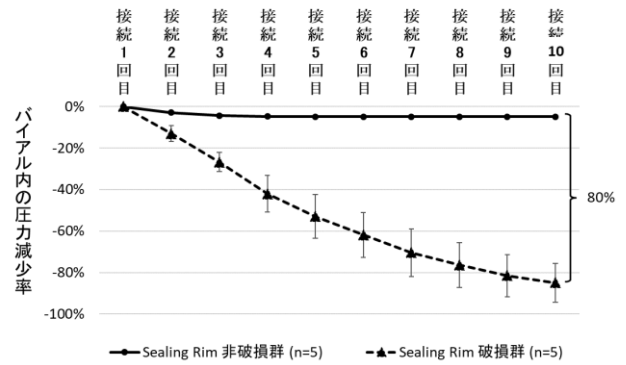


Fig. 3 プロテクタとバイアルの密封性保持検証試験結果

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

対象薬剤は、NIOSH から公表されている Hazardous drug 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 19 薬品 71 種類の抗がん薬をそれぞれ 5 バイアルずつ試験した。抗がん薬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。第 1 章と同様の圧力実験装置を用いて、手でバイアル内の差圧を 100 kPa に加圧した。プロテクタを嵌めたバイアルとインジェクターの接続と取り外しを 5 秒間隔で 10 回行い、操作毎のバイアル内圧を測定、これを薬剤毎に 5 回実施し、中央値を求めた。得られた結果は、圧力計の誤差が 6% であることから、抗がん薬バイアルの 10 回目の接続時の圧力変動が 6% 以内の場合を「適合」と定義し、プロテクタとバイアルの適合性の判定を行った。その結果、各種抗がん薬 5 バイアルの接続 10 回目時の圧力低下率の中央値は、1.98% から 4.95% であり、全ての薬剤の圧力低下率が 6% 以内であった。このことから試験を行った薬剤全てがプロテクタに適合することが明らかとなった。また、得られた結果の要因を検討するため、バイアルの容積の違いによる圧力低下率など層別化解析を行った結果、バイアルの容量の違いと製剤の剤形の違い (液剤と凍結乾燥剤)、製剤のアルコール含有の有無が圧力低下率に影響を及ぼすことが示唆された。

【考察】

本研究は、抗がん薬と CSTDs の一つである BD PhaSeal プロテクタとの適合性を検討し、抗がん薬とのデータベースを作成することで、抗がん薬調製時に曝露対策として CSTDs を使用するエビデンスを構築することを目的で実施した。その結果、71 種類の全ての抗がん薬との適合性を確認することができた。本研究の試験方法は、抗がん薬バイアルとプロテクタの適合性について、特別な技術や測定機器を持たない医療機関の薬剤師でも可能である。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。曝露対策として CSTDs の使用は国内外のガイドラインで強く推奨されている。しかし、これまで CSTDs により系の閉鎖性が保たれているかどうか検証する術はなかった。このデータベースは抗がん薬の曝露対策として CSTDs の使用を検討する時の根拠となりうる。本検討で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、本検討で試験できなかった薬剤の適合性に関して試験を行い、データベースを充実し広く公表することは、実臨床の曝露対策の観点から重要であると考えられる。

【本研究の誌上発表】

1. 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.
2. Ishimaru H, Tsuda Y, Kage H, Kawano T, Takayama S, Morimoto Y, Goto K, Watanabe K, Pressure compatibility test of closed system drug transfer devices for 71 anticancer drugs, YAKUGAKUZASSHI, 141(1), 143-150, 2021.