

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

濱 宏仁^{*1}, 黒川 学², 片岡和三郎³

神戸市立医療センター中央市民病院薬剤部¹

神戸市環境保健研究所微生物部², 武庫川女子大学薬学部³

Economic Benefits of Using Residual Anticancer Agents Based on Medical Fee Calculation Procedure And Microbiological Considerations

Koji Hama^{*1}, Manabu Kurokawa² and Kazusaburo Kataoka³

Department of Pharmacy, Kobe Medical Center General Hospital¹

Department of Microbiology, Kobe Institute of Health²

School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Mukogawa Women's University³

[Received April 2, 2008
Accepted October 27, 2008]

Though the use of residual anticancer-agents in vials reduces drug costs, the vials may be subject to bacterial contamination. With this in mind, we examined the extent of bacterial contamination in reused vials and estimated the resulting reduction in drug costs. The anticancer agent vial formulations studied were those of Etoposide(ETP), Paclitaxel(PTX), Irinotecan(CPT-11), Vinorelbine(VNR), Cisplatin(CDDP), and Carboplatin(CBDCA).

Vials containing residual anticancer agents were placed in sterilized ointment containers in a safety cabinet and then stored at room temperature for 14 days outside a safety cabinet. We then performed sterility tests based on the methods specified in the Japanese Pharmacopoeia to test for the presence of bacterial contamination. Furthermore, in order to simulate actual contamination, we added *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *A. niger*, and *C. albicans* to the vials, and performed preservative efficacy tests.

All vials tested negative in the sterility tests, and no bacterial contamination was observed. In the antimicrobial preservative efficacy tests, except for CPT-11 when *C. albicans* was added and VNR when *A. niger* was added, viable bacteria counts decreased to zero or were reduced to less than 1/1000 of the inoculated level. Most of the tested anticancer agents were therefore considered to possess antimicrobial properties.

Between January and December 2007, for 2,313 preparations of ETP, PTX, CDDP and CBDCA, we estimated the extent of the reduction in medical costs when they were used as residual drugs, and found there was a saving of 2,549 yen per preparation. These agents were selected as they are considered to be appropriate for residual drug use due to their preservative properties.

The results of this study indicate that residual drug use is possible for ETP, PTX, CDDP and CBDCA if stored under specific conditions, and that such use will reduce drug costs.

Key words — residual anticancer-agents, drug costs, vial's storage conditions, microbiological test

緒 言

近年、抗がん剤の新規開発により化学療法でがんが完全に治癒するケースが増加してきており、がん治療における化学療法に対する期待は急速に高まっている¹⁾。そのがん化学療法で使用される注射抗がん剤は、高価な薬剤が多く、医療経済的観点からも重要な薬剤と位置づけられている。また、導入施設が増加しつつある診療報酬包括化では、薬剤業務の合理化・効率化を図って薬剤費

を節約する必要がある²⁾。

そこで、薬剤師として病院経営の費用削減に貢献するため、注射抗がん剤の薬剤経費削減について検討を行った。同一製剤の異なった規格の適切な選択や後発品の導入等も有効な対策とされるが、抗がん剤の分割使用も経費削減の方法の一つと考えられる。

日本の抗がん剤では、唯一、市販製剤のミトキサントロン(MIT)にのみ分割投与が認められている³⁾。抗がん剤の混合調製で、バイアルの分割使用は細菌や真菌による汚染(Contamination)が問題となるが、MITでは防腐剤の

* 兵庫県神戸市中央区港島中町 4-6 ; 4-6, Minatojima-Nakamachi, Chuo-ku, Kobe-shi, Hyogo, 650-0046 Japan

添加はなく、メーカー社内安定性試験(米国薬局方(United States Pharmacopeia; USP)21 版 Antimicrobial preservatives-Effectiveness に準じた試験方法)によって、4 週間の抗菌的な効果があることが確認されている³⁾。他の抗がん剤の製剤でも、防腐剤は含有していないが、同様に細菌が混入する可能性が完全に否定されない場合であっても Contamination が起こらないことが確認されることにより、分割投与ができる可能性があると考えそれを検討した。

神戸市立医療センター中央市民病院(以下、当院と略す)では、外来での注射薬のバイアル製剤の診療報酬算定方法は、その一部を使用した場合は使用量に相当する薬剤料のみ算定するという原則^{4,5)}どおり行っており、バイアルの残量を使用する予定がなく残量廃棄した場合や保存不能の場合のやむを得ない措置として認められている全量の算定は、入院を除き行っていない。それゆえ、バイアルに残液が生じる処方指示があった場合には、治療を行うたびに病院負担の薬剤費が発生してしまう場合がある。そこで、Contamination 以外にも複数回の穿針による薬液漏出・コアリング等の可能性を考慮する必要はあるものの、分割使用が可能であれば経済的な長所が得られる可能性は十分考えられ、それは診療報酬包括化を導入している施設でも同様である。そこで、バイアル製剤を分割投与とした場合の薬剤費の削減効果についても試算を行ったので、あわせて報告する。

材料および方法

1. 注射抗がん剤

市販の注射抗がん剤の中で溶解後の安定性を考慮する必要がない液状の製剤を対象とした。また、当院のがん化学療法で使用本数が多く、調製機会の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)、ビノレリビン(VNR)、シスプラチン(CDDP)およびカルボプラチン(CBDCA)の 6 製剤を選択した。

ETP はラステット®注(日本化薬(株); 製造番号 561430)、PTX はタキソール®注 100 mg(ブリストル・マイヤーズ(株); 製造番号 6J14766)、CPT-11 はトポテシン®注 40 mg(第一三共(株); 製造番号 EPADG 65)、VNR はナベルピン®注 40 mg(協和醗酵キリン(株); 製造番号 056 AFA)、CDDP はブリプラチン®注 10 mg(ブリストル・マイヤーズ(株); 製造番号 6 F 12354)、CBDCA はパラプラチン®注 150 mg(ブリストル・マイヤーズ(株); 製造番号 6H11279)を検討試料とした。対照として、生理食塩液(NS)注および混入菌が発育すると白濁する R2A プロス(日本製薬(株))を、当院薬剤部の安全キャビネット内での無菌調製操作によって滅菌バイアルに分注したものをを用いた。

これらの製剤について、各成分の安定性および穿針後のバイアルでは空気の影響が少なからず考えられるた

め、バイアル内の窒素置換等について各製剤のインタビューフォームを調査し、窒素置換製剤ではその理由もあわせて調査した。

2. 保存中の薬剤に対する微生物学的試験

安全キャビネット内での薬剤師による無菌混合調製業務(以下、無菌調製と略す)を前提としたバイアルの分割使用の検討であるが、一度使用した薬剤を再利用するまで、安全キャビネット外の調製室で保管することを想定した。

無菌調製後のバイアル内残液への微生物汚染の可能性を減少させるために、調製残液があるバイアルのゴム栓穿針部分をアルコール消毒し、使い捨て滅菌軟膏容器(軟膏容器滅菌済 M 型容器 H-6 号、(株)エムアイケミカル)に入れてフタをして、調製室(室温約 23℃)で 14 日間、プラスチック製引き出しの中で保管した。なお、滅菌軟膏容器の滅菌包装は、安全キャビネット内で開封した。また、当院の抗がん剤調製室の空調設備は、通常の院内空調設備であり、特に HEPA フィルターなどの特別な空調設備は有していない。

1) バイアル内容の無菌試験

上記の方法で保管した抗がん剤バイアル製剤の調製残液(各 n=1)、および陰性対照(生理食塩水、R2A プロス)(各 n=1)を試験に供した。抗がん剤およびそれに添加される保存剤などの微生物発育への影響は未知であるために、バイアルから無菌的に取り出した薬剤を 10,000×g、10 分間遠心して可能な限り上清を除いた残渣部分を 2 回、0.1% ペプトン加滅菌生理食塩水で洗浄し、薬剤を取り除いた。次に日本薬局方の無菌試験法に従って、洗浄後のサンプルを 5 本の無菌試験用チオグリコレート培地(TGC 培地、日本製薬(株))の深部から上層部にかけてピペットを用いて静かに接種し、35℃/14 日培養後に微生物の発育を観察した。

2) バイアルゴム栓穿針部分および滅菌軟膏容器内の細菌汚染状況

上記の抗がん剤 6 バイアル、および対照 2 バイアル、合計 8 バイアル(各 n=6)について、ゴム栓穿針部分、バイアルの保管に使用した滅菌軟膏容器のフタ内側・容器内部を、滅菌生理食塩水を浸した滅菌綿棒でふきとり、このしぼり液を上記の TGC 培地 1 本に穿刺し、上記と同じ条件で培養して、微生物の発育を観察した。

3. 微生物限度試験(添加回収試験)

薬剤の無菌試験と同時に調製した、抗がん剤 6 製剤(各 n=1)および対照の NS(n=5)に、日本薬局方で指定された *Escherichia coli* NCTC 12923, *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 12924, *Staphylococcus aureus* NCTC 10788, *Aspergillus niger* NCPF 2275, *Candida albicans* NCPF 3179 の 5 菌種をバイアル内に接種し(表 2)、室温条件である 25℃で、USP で分割使用の保存期間⁶⁾として指定されてい

る28日間の培養を行った。次に、バイアル内容液をポリソルベート80を0.5 w/v%含む滅菌生理食塩水で 10^{-1} ～ 10^{-5} 倍に希釈した。*Aspergillus niger*を添加したバイアルはサプロー寒天培地(日水製薬(株))に、その他についてはトリプチケースソイ寒天培地(BD)に0.1 mLずつ添加してコンラージ棒で培地表面に塗抹した。*Aspergillus niger*については25℃、3～5日間、その他の菌については35℃、1～2日間培養して、発育コロニー数を計測した。

4. 分割使用導入による削減可能な薬剤費

平成19年の1月から12月の1年間の外来および入院がん化学療法で無菌混合調製を薬剤部にて実施した注射処方せんを調査し、上記試験結果から分割使用が可能と考えられた薬剤を対象に、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。当院の薬剤費の算定方法は緒言で述べたが、診療報酬包括化の例の場合も含めて検討するため、試算は外来および入院の処方をあわせて検討した。試算方法は、処方箋の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生じるさらな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(V)の薬剤を削減できたとした。1カ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。ただし、残液は1回限り次回の同じ薬剤の調製時に使用するとし、残液使用後にさらに同じバイアル内に残液が生じた場合には廃棄すると仮定した。具体的には、ETP(100 mg/5 mL)120 mgの処方の場合は6 mLに相当し、2 Vでは4 mLの残液が生ずる。次にETP 120 mgの処方を調製するときに、この4 mLと処方箋の2 Vのうち新しい1 Vから2 mLを使用することにより、1 Vが余りさらに残液が3 mL生ずる。これを余剰バイアル本数1として集計した。なお、当院のオーダーシステム上、複数規格採用されている薬剤(CDDP・CBDCA・PTX)では、別々の薬剤と認識され最安価の組合せとなるようには自動的にオーダーされないため、調製時にはその組合せとなるように変更し調製しており、今回の試算もそれに従った。また、同一薬剤で複数の規格の処方

があった場合には、原則、規格の大きいほうを先に採取するとして試算した。さらに、規格mg数どおりの処方では残液は生じないため、残液を生じるような処方がある、調査対象の注射処方せんどの程度あったのかを一つの目安として調査した。

結 果

1. 注射抗がん剤のバイアル内の穿針による影響の文献調査

各製剤とも成分自体は安定であるものの、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”はないことが確認できた⁷⁻¹²⁾。また、PTXのバイアル製剤の窒素置換は、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るとの調査結果を得たが、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としては「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¹³⁾。PTX製剤の安定性自体は、インタビューフォームによると苛酷試験でも3カ月で5～7%程度の含量低下と記載されている⁸⁾。VNRではメーカー社内資料から、窒素置換とそうでない場合には、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の調査結果が得られた。

2. 保存中の薬剤に対する微生物学的試験

今回検討した6薬剤のバイアル内容液、バイアル上部のゴム栓および保存容器内側は無菌状態が保たれていた(表1)。

3. 微生物限度試験(添加回収試験)

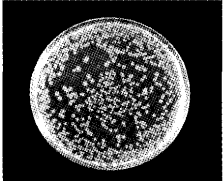
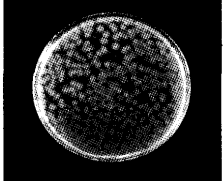
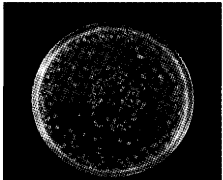
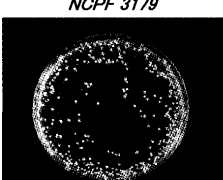
5種類の菌を添加して25℃、4週間培養後のETP、PTX、CPT-11、VNR、CDDPおよびCBDCAの6薬剤のほとんどが、添加した微生物が死滅または1/1,000以下に減少し、抗菌的な効果が認められた(表2)。しかしながら、*Candida albicans*を添加したCPT-11は外観が白濁し、顕微鏡下でも多く発育菌を認め(図1)、残存率から約8倍に増殖したことがわかった(表2)。また、*Asper-*

表1. 保存後の抗がん剤の無菌試験、バイアルゴム栓および保管容器の細菌試験の結果

試験薬剤	細菌学的試験			
	抗がん剤バイアル内 溶液の無菌試験(n=1)	バイアルゴム栓 拭き取り(n=6)	滅菌軟膏容器 フタ内側(n=6)	滅菌軟膏容器 内部(n=6)
ラステット ^R ETP	(陰性)	(陰性)	(陰性)	(陰性)
タキソール ^R PTX	(陰性)	(陰性)	(陰性)	(陰性)
トボテシン ^R CPT-11	(陰性)	(陰性)	(陰性)	(陰性)
ナベルピン ^R VNR	(陰性)	(陰性)	(陰性)	(陰性)
プリブラチン ^R CDDP	(陰性)	(陰性)	(陰性)	(陰性)
パラブラチン ^R CBDCA	(陰性)	(陰性)	(陰性)	(陰性)
生理食塩液 ^{*1} NS	(陰性)	(陰性)	(陰性)	(陰性)
R2Aブロス ^{*1}	(陰性)	(陰性)	(陰性)	(陰性)

*1 滅菌バイアルに安全キャビネット内で分注したもの

表 2. 微生物限度試験の結果

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> NCTC 12923 	3.0×10^6	0	0
タキソール ^R PTX			0	0
トポテシン ^R CPT-11			0	0
ナベルピン ^R VNR			0	0
プリプラチン ^R CDDP			0	0
パラプラチン ^R CBDCA			0	0
生理食塩液 NS			1.2×10^6	39.7
ラステット ^R ETP	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 12924 	3.9×10^7	0	0
タキソール ^R PTX			0	0
トポテシン ^R CPT-11			3.0×10	0.00008
ナベルピン ^R VNR			0	0
プリプラチン ^R CDDP			0	0
パラプラチン ^R CBDCA			0	0
生理食塩液 NS			2.7×10^7	69.7
ラステット ^R ETP	<i>Staphylococcus aureus</i> NCTC 10788 	5.2×10^6	0	0
タキソール ^R PTX			0	0
トポテシン ^R CPT-11			0	0
ナベルピン ^R VNR			0	0
プリプラチン ^R CDDP			0	0
パラプラチン ^R CBDCA			0	0
生理食塩液 NS			5.3×10^3	0.1
ラステット ^R ETP	<i>Aspergillus niger</i> NCPF 2275 	1.7×10^5	0	0
タキソール ^R PTX			0	0
トポテシン ^R CPT-11			1.2×10^3	0.7
ナベルピン ^R VNR			1.0×10^2 ^{*1}	0.06
プリプラチン ^R CDDP			5.5×10^2	0.3
パラプラチン ^R CBDCA			0	0
生理食塩液 NS			2.2×10^3	1.3
ラステット ^R ETP	<i>Candida albicans</i> NCPF 3179 	1.3×10^5	0	0
タキソール ^R PTX			0	0
トポテシン ^R CPT-11			1.0×10^6 ^{*2}	776.9
ナベルピン ^R VNR			2.4×10^2	0.2
プリプラチン ^R CDDP			0	0
パラプラチン ^R CBDCA			4.0×10	0.03
生理食塩液 NS			7.4×10^4	56.9

*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)
すべて n=1 で試験した

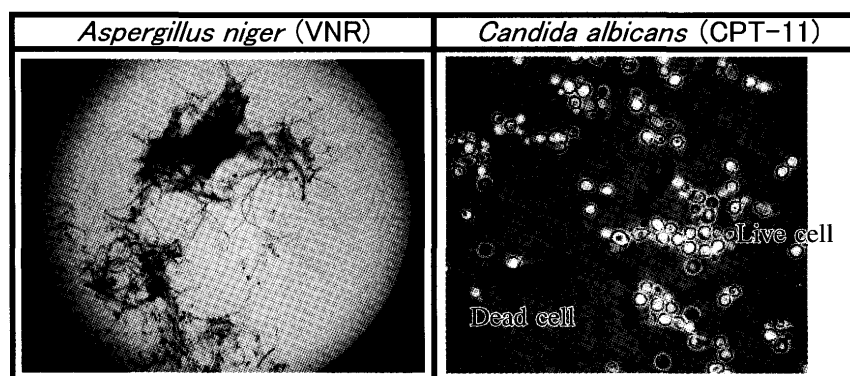


図 1. 微生物限度試験において抗がん剤中で発育を認めた微生物

gillus niger を添加した VNR は、残存率では 0.06% と 1,000 倍以上の減少を示したが(表 2), 薬液の顕微鏡観察において菌糸を伴って発育する像が観察された(図 1)。これは発育集落数から生菌数を求める現行試験法を真菌に応用したゆえの限界であり、発育陽性と判定した。

4. 分割使用導入による削減可能な薬剤費

平成 19 年の 1 年間にがん化学療法の無菌調製を実施した ETP, PTX, CDDP および CBDCA の注射処方せんを対象に、各抗がん剤を 14 日以内に一度に限り分割使用が可能と判断して調製した場合、1 年間の上記 4 製剤をそれぞれ含む、述べ処方せん枚数 2,313 枚に対して、薬価で 5,895,752 円の薬剤費が節約できると試算された(表 3)。対象の処方せんのなかで、ETP の処方の 12.1%, PTX 40.6%, CDDP 70.4% および CBDCA 52.4% は、バイアル規格 mg 数の整数倍となる処方で、残液が生じなかった。一方で、全体の 56.1% はバイアル規格から必ず残液が生じる半端な mg 数を指示した処方であった。

考 察

われわれは抗がん剤の分割使用にあたり、穿針後に残液のあるバイアルの保管条件と、その期間中に微生物汚染が起こったと仮定した場合の薬剤の安全性を微生物学的見地から検討を行った。穿針した後の安定性試験は実施しておらず正確には不明であるが、調査によって、PTX・VNR を除いた製剤では、バイアル内の気体は製

造時に置換されておらず、穿針操作による変化はバイアル内外の空気の入れ替わりだけであり、PTX では空気によって着色変化の可能性はあるものの、その着色自体は製剤には影響がないことがわかった。ただし、VNR では、製剤の安定性の観点からバイアル内には窒素が充填されており、穿針操作によってバイアル内に空気が流入することによる製剤の品質への影響が懸念されることから、長期間の保管は好ましくないことがわかった。

バイアルのゴム栓に関しては、注射抗がん剤の採取を減圧操作¹⁴⁾で行った場合、一度採取したゴム栓の穿針痕から空気がバイアル内へ流入する現象が観察される製剤が存在するが、今回検討した 6 製剤のなかで ETP にそれが確認された。これは空気中の浮遊細菌が混入する危険性を示唆しており、穿針によって減圧されたバイアルを、そのままの状態で安全キャビネット外の通常環境で保管することは、たとえ無菌試験の結果から問題ないとわかっていても好ましいことではない。日本薬局方では、注射剤用ガラス容器試験法により「ゴム栓は注射針を抜きとったとき、ただちに外部からの汚染を防ぎうるものである」と明記されるだけで、輸液用ゴム栓試験法でもゴム栓の物性試験としての針刺し試験までは規定されていない¹⁵⁾。今回空気のバイアル内への流入現象が確認された ETP も、日本薬局方の基準外のゴム栓であったとは考えにくく、この点では、空気中からの汚染が起こりにくい環境での保管が望ましいと考える。このことから、バイアルの分割使用をする場合には安全キャビネット内等の無菌環境での保管が望ましいが、それは

表 3. 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
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: 最大削減薬剤費		¥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
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	1047
	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: 最大削減薬剤費			¥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
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: 最大削減薬剤費			¥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
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: 最大削減薬剤費			¥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: 最大削減薬剤費		¥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、対象抗がん剤ごと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。

操作上の妨げや他の薬剤調製時の取り違いといったリスクにも繋がる。今回われわれが保管に使用した滅菌軟膏容器は、日常的に薬局で使用されるもので、空気中の細菌の侵入を防ぐ構造ではないが、日本薬局方の気密容器に該当する。14日間の保管後において、バイアルゴム栓部、さらにこのバイアルを保管した滅菌軟膏容器のフタ内側および容器内部のふきとり検査においても細菌陰性であったことから、このような簡易な保管方法でも細菌汚染を防止できることが示された。

また、コアリングに関しても前述のように局方での規定がないこと、および抗がん剤製剤を対象にした研究ではないが、メーカーによってゴム栓の性状は異なり自主改善による耐コアリング性に優れたゴム栓への変更が望まれるとの報告もある¹⁶⁾。そのため、各メーカーに対し各製剤のゴム栓のコアリングに対する耐用強度の目安の調査を行ったところ、いずれも通常の穿針操作であればコアリングは問題がないことは各メーカーで確認されており、その範囲を逸脱するような穿針方法でなければ、分割使用は問題ないと考える。しかし、新しいバイアルから採取したときの操作時に頻回の穿針操作を行った場合等では、分割使用の対象としない配慮は必要であると考える。

一般的に医薬品・化粧品中には防腐剤が添加され、これらの無菌試験にはそれらの不活化剤であるポリソルベート 80 を含む GPLP 培地または SCDLP 培地が常用される¹⁷⁾。われわれの検討では、抗がん剤、すなわち防腐剤を含有しない薬剤を試験対象としたこと、加えて遠心沈殿法を用いた洗浄除去方法で薬剤を 1/10,000 以下にまで除去したサンプルを用いたために、不活化剤を含有する培地を用いることなく無菌試験を実施でき、0.1% 寒天を含有する TGC 培地では、穿刺培養法が可能となり、また嫌気性菌から好気性菌までさまざまな混入菌に対応できるため、今回の検討には有用と考えその培地を選択した。

安全キャビネット内で無菌操作を行い、残液のあるバイアルを滅菌軟膏容器に入れて調製室の引き出しに保管した条件下での無菌試験の結果(表 1)がすべて陰性であったことから、検討した 6 製剤すべてにおいて分割使用が可能と考えられた。しかし、安全キャビネット内の無菌環境で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り¹⁸⁾、操作等が原因で無菌調製された製剤の無菌性が保障できない可能性を示唆している。

抗がん剤は細胞毒性を示す薬剤のため、仮にバイアル内に菌の混入があっても、菌を死滅させるイメージがあるが、Mora らは、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を報告しており¹⁹⁾、必ずしも微生物細胞に毒性を有するものではないことを示

している。今回の結果でも、*Aspergillus niger* を添加した VNR ではゆっくりと発育することが確認され、CPT-11 でも *Candida albicans* の発育が確認された。以上のことから、VNR および CPT-11 ではバイアルの分割使用をすることは必ずしも安全であるとは言いがたい。しかしながら n=1 での結果ではあるが、その他の 4 製剤 (ETP, PTX, CDDP, CBDCA) では、添加した微生物に対して残存率がほぼ 0% という結果が得られ、今回の試験では、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、すなわち Contamination からの安全性が確保されるという結果が得られた。なお、USP ではバイアルの分割使用とする場合には 28 日間の保存期間における菌増殖が指定レベル以下であることが必要と勧告している⁶⁾。しかし、日本では推奨されていない抗がん剤の分割使用を検討するにあたり、当院の調製注射処方せん枚数(表 3)から分割使用する場合のその使用頻度を考慮し、また、日本薬局方における無菌試験において、TGC 培地で 14 日以上培養という条件を参考に 14 日間という保管条件を設定した。以上より、ETP, PTX, CDDP, CBDCA では 14 日以内の分割使用による再利用が可能と考えられた。

一方、CPT-11 や VNR のように、製薬メーカー自体が分割使用を想定していない製剤では、その安全性を確保できない製剤も存在することがわかり、さらに分割使用製剤では、医原性の Contamination の問題も指摘されている²⁰⁾。さらに、減圧操作時にゴム栓の穿針痕からの空気のバイアル内への流入現象が確認されたことは、その反対にバイアル内から外への気体の移動も考えられ、分割使用によって調製時の被曝リスクが増す可能性もある。よって、経済面に先走ったバイアルの分割使用を安易に行うべきではないことは確かである。

また、われわれの検討結果を踏まえて、今回の対象薬剤の米国における販売事情を調査したところ、以下のことが判明した。具体的な理由は明らかではないが、米国では PTX, CDDP, CBDCA の液状製剤が分割使用が可能で Multidose vial として販売され²¹⁻²³⁾、一方で、VNR と CPT-11 の液状バイアル製剤は Single use とされており^{24,25)}、このことは今回得られた結果と一致した。ETP については以前には液状の Multidose vial 製剤が販売されていたが、現在は粉末の注射製剤のみの販売であり Single use となっている²⁶⁾。

今回の検討により分割使用が可能であると考えられた 4 製剤は、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、われわれの試算では 1 調製ごとに 2,549 円、1 年間では薬剤費の 589 万 5,752 円が削減可能であり、これは、薬剤師の 1 名分の人件費(超過労働時間も含め平均年収 515 万 2,300 円)以上に相当する^{**}。本研究では、保管場所についても特に HEPA フィルターな

^{**} 賃金構造基本統計調査、平成 16 年第 4 表「職種別決まって支給する現金給与額、所定内給与額及び年間賞与その他特別給与額」、http://www.dbtk.mhlw.go.jp/toukei/kouhyo/indexkr_4_7_3.html 参照、厚生労働省

どの特別な空調設備が整備された場所や冷所に保管しなくても十分問題がないことがわかったが、今回の保管条件として設定した条件に伴う費用は、滅菌軟膏容器のおよそ 100 円程度の経費が別途必要であった。

分割使用を行うにあたり、通常と同じ調製操作であれば要する時間は特にかわりない。抗がん剤調製時の被曝回避に関する提言のあることも考慮し²⁷⁾、分割使用時にクロードシステムの使用等を行う場合には、これに要する経費および時間の増加に伴う人件費の経費増は考慮しなくてはならない。

そのうえで、クリーンな環境下で調製を行う薬剤師による抗がん剤の無菌混合調製でバイアル製剤を分割使用することは、薬剤費の合理化・効率化の方法の一つとして十分検討に値すると考える。

引用文献

- 1) 北川知行, がん治療はどこまで進むか, 月刊薬事臨時増刊号, **44**, 684-687 (2002).
- 2) 北條泰輔, DPC と薬剤業務, 月刊薬事, **47**, 1419-1425 (2005).
- 3) 塩酸ミトキサントロン(ノバントロン®)注射液 10 mg/20 mg 添付文書, ワイス株式会社, 2006 年 12 月改訂第 6 版.
- 4) 杉本恵申, “2007 年版診療報酬 Q&A”, 医学通信社, 2007, pp.197-198.
- 5) “医科診療報酬 Q&A 平成 13 年版”, 社会保険研究所, 2001, p.186.
- 6) Antimicrobial Effectiveness Testing, “United State Pharmacopeia 30, National Formulary 25”, 2007, pp.79-81.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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, 協和発酵キリン株式会社, 2005 年 8 月作成.
- 11) シスプラチン(プリプラチン®)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.
- 12) 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.
- 13) 薬品添加剤協会編, “医薬品添加物規格”, ポリオキシエチレンヒマシ油, 薬事日報社, 2003, p 610.
- 14) 日本病院薬剤師会監修, “抗悪性腫瘍剤の院内取扱い指針改訂版抗がん剤調製マニュアル”, じほう, 2005, pp.28-37.
- 15) 7.01 注射剤用ガラス容器試験法/7.03 輸液用ゴム栓試験法, “第十五改正日本薬局方解説書”, 廣川書店, 2006, pp.B-610-614/B-640-64.
- 16) 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).
- 17) 内服液剤および X 線造影剤の菌数の限度および試験法について, 厚生省薬務局長通知, 薬発第 297 号, 昭和 51 年 4 月 1 日.
- 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, 抗悪性腫瘍剤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) J.S. Mora, V. Cevallos, J.P. Whitcher, Risk of Microbial Contamination with Multiple Use of 5-Fluorouracil Vials., *Journal of Glaucoma*, **5**, 371-374 (1996).
- 20) R.T. Plott, R.F. Wagner, S.K. Tying, Iatrogenic Contamination of Multidose Vials in Simulated Use, *Arch Dermatol*, **126**, 1441-1444 (1990).
- 21) Package Insert of TAXOL® (paclitaxel) INJECTION, Bristol-Myers Squibb Co, Revised July 2007.
- 22) Package Insert of PLATINOL®-AQ(cisplatin injection), Bristol-Myers Squibb Co, Revised April 2006.
- 23) Patient Package Insert of PARAPLATIN® (carboplatin aqueous solution) INJECTION, Bristol-Myers Squibb Co, Revised January 2004.
- 24) Package Insert of NAVELBINE® (vinorelbine tartrate) Injection, PIERRE FABRE PHARMACEUTICALS Inc, Revised July 2006.
- 25) Package Insert of CAMPTOSAR® (irinotecan hydrochloride injection), Pharmacia & Upjohn Co, Revised August 2007.
- 26) Package Insert of ETOPOPHOS® (etoposide phosphate) for INJECTION, Bristol-Myers Squibb Co, Revised March 2005.
- 27) 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(抗がん剤被曝回避に関する提言), 日本病院薬剤師会雑誌, **44**, 18-20 (2008).