

がん薬物療法における **曝露対策** 合同ガイドライン

編集

一般社団法人 日本がん看護学会

公益社団法人 日本臨床腫瘍学会

一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会

2015
年版

金原出版株式会社

がん薬物療法における曝露対策合同ガイドライン 作成委員一覧

ワーキンググループおよび編集担当者

- ◎神田 清子 群馬大学大学院保健学研究科看護学講座
- 飯野 京子 国立看護大学校看護学部
- 平井 和恵 東京医科大学医学部看護学科
- 安井 久晃 京都医療センター腫瘍内科・日本臨床腫瘍学会認定がん薬物療法専門医
- 野村 久祥 国立がん研究センター東病院薬剤部・日本医療薬学会認定がん専門薬剤師

ワーキンググループ(五十音順)

- 市川 智里 国立がん研究センター東病院看護部・がん看護専門看護師
- 岩本寿美代 公益財団法人がん研究会有明病院看護部・がん化学療法看護認定看護師
- 狩野 太郎 群馬県立県民健康科学大学看護学部
- 日浦寿美子 東邦大学医療センター大橋病院薬剤部・日本病院薬剤師会認定がん薬物療法認定薬剤師
- 満間 綾子 名古屋大学大学院医学系研究科がん薬物療法学・日本臨床腫瘍学会認定がん薬物療法専門医
- 森田 智子 国立がん研究センター東病院薬剤部・日本病院薬剤師会認定がん薬物療法認定薬剤師

専門委員

- 河合富士美 聖路加国際大学学術情報センター図書館・司書(ヘルスサイエンス情報専門員(上級))
- 山崎むつみ 静岡県立静岡がんセンター医学図書館・司書(ヘルスサイエンス情報専門員(上級))

評価委員(五十音順)

- 荒尾 晴恵 大阪大学大学院医学系研究科看護実践開発科学講座
- 菅野かおり 公益社団法人日本看護協会神戸研修センター教育研修部
- 武田 晃司 大阪市立総合医療センター臨床腫瘍科・日本臨床腫瘍学会認定がん薬物療法専門医
- 中山 季昭 埼玉県立がんセンター薬剤部
- 室 圭 愛知県がんセンター中央病院薬物療法部
- 山本 弘史 長崎大学病院臨床研究センター

協力委員

- 佐野 慶行 国立がん研究センター東病院薬剤部

◎委員長 ○副委員長

ガイドライン刊行によせて

一般社団法人 日本がん看護学会

理事長 小松 浩子

この度、日本臨床腫瘍学会 (JSMO)、日本臨床腫瘍薬学会 (JASPO)、日本がん看護学会 (JSCN) の3学会により、「がん薬物療法における曝露対策合同ガイドライン」を発刊できますことに心より感謝申し上げます。

がん薬物療法に関する職業性曝露対策の重要性は広く認識されてきました。欧米では1980年代頃より、医療従事者の抗がん薬曝露防止のためのガイドラインが開発され、標準的な曝露対策が波及しています。しかし、日本においては、明確な基準がないまま各施設で欧米のガイドライン等を参考に曝露対策を実施している実情があります。

一般社団法人 日本がん看護学会では、ガイドライン委員会を中心に、がん薬物療法における曝露対策ガイドラインの策定を検討してきました。がん薬物療法における曝露は、調製時のみではなく、投与管理、患者の排泄物や環境汚染等も含めた総合的な対策が重要となります。そのため、ガイドライン策定にあたっては、看護師のみならず、医師・薬剤師等の医療従事者が組織的に、施設、地域を視野に入れた対策を講じることが必要となると考えます。

今回、日本臨床腫瘍学会、日本臨床腫瘍薬学会との協働により、「がん薬物療法における曝露対策合同ガイドライン」を策定できたことは、がん薬物療法がより安全に実施できる環境作りにつながるものと考えます。

がん医療における安全性に対する社会の要請は極めて高いものです。このような要請のもと、医師、看護師、薬剤師などを中心とした多職種チームから成る「抗がん剤曝露対策協議会」が設立されています(2014年4月30日)。さらには、厚生労働省労働基準局安全衛生部・化学物質対策課長名で、関係団体に対し通達が出され、抗がん剤ばく露対策のための安全キャビネットの設置、閉鎖式接続器具の使用、ガウン・テクニックの徹底等が示されました(2014年5月29日付)。組織的な曝露対策の進展が今まさに必要とされています。

本ガイドラインががん薬物療法に携わるわが国の医療従事者に広く使用され、エビデンスに基づく曝露対策を進展させ、それにより、がん患者が安全を保証された環境で安心して治療を受けることに役立つことを願っています。

本ガイドラインは今後も3学会の協働のもと、新たなエビデンスを集積するとともに医療従事者はもとより、患者や家族の皆様のご意見を反映しつつ改版を重ねて参ります。どうぞ忌憚のないご意見を賜りますようお願い申し上げます。

2015年6月

ガイドライン刊行によせて

公益社団法人 日本臨床腫瘍学会

理事長 大江裕一郎

近年の抗がん薬開発の進歩はめざましく、毎年多くの抗がん薬が市販されています。人口の高齢化にともないがん患者さんも急増しており、抗がん薬の使用量も急増しています。抗がん薬を安全に使用するには患者さんに対して副作用を適正に管理することはいうまでもありませんが、医師、薬剤師、看護師などへの抗がん薬曝露を避けることも非常に重要です。

しかし、日本では最近まで抗がん薬曝露対策はあまり系統立てて行われていませんでした。私が研修医をしていた約30年前には、抗がん薬も他の薬剤と同じように病棟で研修医が調製していました。当時から抗がん薬によりヒトのリンパ球に姉妹染色分体交換(sister chromatid exchange : SCE)などの変化が引き起こされることが報告されており、がん患者さんのみならず医療従事者に対する発がんの問題が懸念はされていましたが、それに対する対策は十分とはいえない状況にありました。現在では多くの病院で安全キャビネットの使用、防護服の着用などのもとに薬剤師による抗がん薬調製が行われていますが、投薬の現場や近年増加している経口抗がん薬などに対する対策は十分とは言えません。さらに患者さんの家族や環境に対する曝露対策も重要な課題と考えられます。

このような状況のなか日本がん看護学会の小松浩子理事長より、日本臨床腫瘍学会に対して「がん薬物療法における曝露対策合同ガイドライン」を合同で作成するお話をいただきました。非常に重要な取り組みであり話を進めさせていただき、ご返事しましたが、看護師、医師のみではなく薬剤師の協力も必須であると感じました。日本臨床腫瘍学会にも薬剤師の会員は少なくありませんが、やはりがん薬物療法を専門にする薬剤師の学会にも協力していただく必要があると考え、日本臨床腫瘍薬学会の遠藤一司理事長にも協力の依頼をさせていただきました。幸いにも遠藤理事長よりご快諾をいただき、3学会合同でのガイドラインの作成がスタートしました。

この領域は高いエビデンスが多く存在する領域ではなく、3学会から参加されたガイドライン作成委員の先生方もご苦労が多かったものと察しますが、この度、無事に刊行することができました。まずはガイドライン作成委員の先生方に、心より御礼を申し上げたいと思います。本ガイドラインが適正に使用され、医師、薬剤師、看護師などへの抗がん薬曝露が適切にコントロールされることを期待しております。

2015年6月

ガイドライン刊行によせて

一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会

理事長 遠藤 一司

このたび、日本臨床腫瘍学会および日本がん看護学会とともに、抗がん薬を安全に取り扱うためのガイドラインがとりまとめられたことには、歴史的に高い意義があります。

抗がん薬には、高い細胞毒性が避けられず、健康人に作用すれば、造血器障害や消化管障害などの急性毒性だけでなく、相当な期間を経てからの悪性新生物の罹患、次世代への生殖遺伝毒性などのリスクを有することは古くから知られており、医療従事者には常識となっているともいえます。しかしながら、専門家であるがゆえに、抗がん薬に対して医療従事者等を防護するという体系的取組は、欧米の医療従事者における取組みや他産業従事者の場合に比較して大きく遅れ、昨年5月ようやく労働安全衛生当局から通達が発せられたばかりの段階にあります。

薬剤師関連団体のこの問題への取組みは、主として、診療報酬における諸基準という形で取り組まれてきました。現在、多くの医療機関や一部の保険薬局に、抗がん薬調剤のための安全キャビネットが整備されるに至っているのは、診療報酬の施設基準によるところが大きかったといえます。近年では、診療報酬における閉鎖式接続器具の加算について、当学会の関係者もエビデンスの創出などに積極的に取り組み、2010年の診療報酬改定でこれが実現したことは、我が国の抗がん薬曝露対策を大きく進歩させました（西垣ら、抗がん薬による被曝防止を目的とした閉鎖式混合調製器具の有用性の検討。日本病院薬剤師会雑誌。2010；46（1）：113-7.）。我が国で、抗がん薬曝露に対する対策をより高めるために、本ガイドラインの果たすべき役割はきわめて大きいと考えます。

がん医療も抗がん薬もきわめて早い速度で進歩しており、本ガイドラインも、不断の見直しが必要になることは免れません。しかしながら、現時点において得られる最善の情報がとりまとめられており、これによって我が国のがん医療の安全性が、より高い水準になることが期待できると考えられ、ぜひ、広く活用されることを期待します。

2015年6月

「がん薬物療法における曝露対策合同ガイドライン」の利益相反事項の開示について

本ガイドラインは、日本がん看護学会 (Japanese Society of Cancer Nursing ; JSCN) ・日本臨床腫瘍学会 (Japanese Society of Medical Oncology ; JSMO) ・日本臨床腫瘍薬学会 (Japanese Society of Pharmaceutical Oncology ; JASPO) が合同して、JSMOが定めた「利益相反の取り扱いに関する規程 (第3版)」に準拠した上で作成された。

報告対象とする企業等 (以下、報告対象企業等とする) は、医薬品・医療機器メーカー等医療関係企業一般並びに医療関係研究機関等の企業・組織・団体とし、医学研究等に研究資金を提供する活動もしくは医学・医療に関わる活動をしている法人・団体等も含めた。

＜利益相反事項開示項目＞

1. 本務以外に役・職員を務めている (兼務) 報告対象企業等
2. 本務・兼務以外に継続的収入として、年間100万円以上受領している報告対象企業等
3. 株式・持分等から得られた利益の企業別の合計額が100万円以上となる報告対象企業等
4. 講演料として、年間50万円以上受領している報告対象企業等
5. 原稿料・報酬など一時的な収入として、年間50万円以上受領している報告対象企業等
6. 年間200万円以上の研究助成金を受領している報告対象企業等
7. 年間200万円以上の委受託研究費を受領している報告対象企業等
8. 専門的な証言・鑑定・助言等の報酬として、年間100万円以上受領している報告対象企業の名称

＜利益相反の開示＞

氏名 (所属機関)		利益相反開示項目			
		開示項目1	開示項目2	開示項目3	開示項目4
		開示項目5	開示項目6	開示項目7	開示項目8
作成委員	飯野京子 (国立看護大学校)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	市川智里 (国立がん研究センター東病院)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	岩本寿美代 (がん研有明病院)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	狩野太郎 (群馬県立県民健康科学大学)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	神田清子 (群馬大学大学院)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	野村久祥 (国立がん研究センター東病院)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	日浦寿美子 (東邦大学医療センター大橋病院)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	平井和恵 (東京医科大学)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	満間綾子 (名古屋大学大学院)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし

作成委員	森田智子 (国立がん研究センター東病院)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	安井久晃 (京都医療センター)	該当なし	該当なし	該当なし	株式会社メディコン
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
専門委員	河合富士美 (聖路加国際大学学術情報センター)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	山崎むつみ (静岡県立静岡がんセンター)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
協力委員	佐野慶行 (国立がん研究センター東病院)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
評価委員	荒尾晴恵 (大阪大学大学院)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	菅野かおり (日本看護協会神戸研修センター)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	武田見司 (大阪市立総合医療センター)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	協和発酵キリン, 大日本住友製薬, 大鵬薬品工業, 中外製薬, 日本ベーリンガーインゲルハイム, 西日本がん研究機構, メルクセローノ, ヤクルト本社	該当なし
	中山季昭 (埼玉県立がんセンター)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	室 圭 (愛知県がんセンター中央病院)	該当なし	該当なし	該当なし	メルクセローノ, 大鵬薬品工業, 中外製薬, 武田薬品工業, ヤクルト本社
		該当なし	該当なし	日本イーライリリー, ファイザー, 日本ベーリンガーインゲルハイム, 大塚製薬, 中外製薬, アストラゼネカ, エーザイ, 大鵬薬品工業, プリストル・マイヤーズ, 第一三共, クインタイルズ・トランスナショナル・ジャパン	該当なし
	山本弘史 (長崎大学病院 臨床研究センター)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし

注) 敬称略, 五十音順に記載

2015年1月11日現在

目 次

第 1 章	ガイドラインの概要	1
I	開発の背景	1
II	重要な用語の定義	2
III	目的	3
IV	対象集団	4
V	利用者	4
VI	使用上の注意事項および特徴	5
VII	作成の方法、過程	5
1	概要	5
2	背景知識	6
3	クリニカルクエスション (CQ)	6
4	系統的文献検索とスクリーニング	6
5	エビデンスレベルと推奨の強さ	6
6	妥当性の検証	7
VIII	今後の改訂	8
IX	利益相反	8
第 2 章	背景知識と推奨・解説	9
I	がん薬物療法における Hazardous Drugs (HD) の定義	9
1	危険性の高い医薬品に関する用語	9
2	海外のガイドラインにおける HD の定義	11
II	HD の職業性曝露による健康への影響	14
1	HD 曝露による有害事象と影響を与える要因	14
2	生物学的影響	14
3	健康への有害な影響	15
4	曝露予防の影響	17
cq1	HD の職業性曝露による妊孕性への影響に対して配慮することが推奨されるか	25
III	曝露の経路と機会	27
1	HD 曝露の経路	27
2	曝露の機会	27
IV	曝露予防対策	30
1	ヒエラルキーコントロール	30
2	推奨される環境・物品等	33
1)	生物学的安全キャビネット/アイソレーター	33
cq2	HD 調製時に安全キャビネットの使用が推奨されるか	37
2)	閉鎖式薬物移送システム (CSTD)	39

cq3 HD 調製時に閉鎖式薬物移送システム (CSTD) の使用が推奨されるか	41
3) 個人防護具 (PPE)	43
cq4 HD 調製時に個人防護具 (PPE) の着用が推奨されるか	47
cq5 HD 調製時のマスクは N95 または N99 が推奨されるか	49
3 各場面における曝露対策	51
1) 調製時 (注射・内服) の曝露対策	51
cq6 HD の外装に触れる際は個人防護具 (PPE) の着用が推奨されるか	54
2) 運搬・保管時の曝露対策	56
3) 投与管理時の曝露対策	57
cq7 HD の投与管理の際は個人防護具 (PPE) の着用が推奨されるか	62
4) 廃棄時の曝露対策	64
5) 投与中・投与後の患者の排泄物・体液/リネン類の取り扱い時の曝露対策	66
6) HD がこぼれた時 (スピル時) の曝露対策	68
cq8 HD の不活性化に次亜塩素酸ナトリウムが推奨されるか	70
V 職員が HD に汚染した時	71
VI 在宅における HD 投与患者のケア	72
1 在宅における HD 投与患者のケアのための知識	72
VII メディカルサーベイランス	74
VIII 職員の管理・教育・研修	76
資料 1 文献検索式	79
資料 2 医療現場における Hazardous Drugs リスト (NIOSH, 2014)	86
資料 3 経口 HD の排泄率	94
資料 4 FDA 胎児危険度分類	97
資料 5 IARC 発がん性リスク分類	97
索引	98

クリニカルクエスチョン (CQ) 一覧

	CQ	推奨度	頁
cq1	HD の職業性曝露による妊孕性への影響に対して配慮することが推奨されるか	弱い	25
cq2	HD 調製時に安全キャビネットの使用が推奨されるか	強い	37
cq3	HD 調製時に閉鎖式薬物移送システム (CSTD) の使用が推奨されるか	強い	41
cq4	HD 調製時に個人防護具 (PPE) の着用が推奨されるか	強い	47
cq5	HD 調製時のマスクは N95 または N99 が推奨されるか	強い	49
cq6	HD の外装に触れる際は個人防護具 (PPE) の着用が推奨されるか	強い	54
cq7	HD の投与管理の際は個人防護具 (PPE) の着用が推奨されるか	強い	62
cq8	HD の不活性化に次亜塩素酸ナトリウムが推奨されるか	弱い	70

I 開発の背景

がん薬物療法の主体である抗がん薬は開発が急激に進められ、今日では集学的治療として多様な治療に用いられている。また近年、治療の場は入院から外来、そして経口抗がん薬の増加により生活の場へと拡大を見せている。

抗がん薬には人間への発がん性があることが知られている。1935年イギリスの Haddow が「実験動物で抗がん剤には発がん性がある」ことを報告し、その後、抗がん薬による健康影響への関心が高まっていった。1978年スウェーデンでは「抗がん剤の安全な取り扱い指針」、米国では1986年に労働安全衛生庁 (Occupational Safety and Health Administration : OSHA)、1990年に米国医療薬剤師会 (American Society of Health-System Pharmacists : ASHP) および労働安全衛生局、2003年に米国がん看護学会 (Oncology Nursing Society : ONS)、2004年に米国国立安全衛生研究所 (National Institute for Occupational Safety and Health : NIOSH)、2007年に国際がん薬剤学会 (International Society of Oncology Pharmacy Practitioners : ISOPP) がガイドラインを策定、その遵守を勧告している。その後、2011年 ONSでは「Safe Handling of Hazardous Drugs 第2版」を公表している。このように国際的には国家レベルおよび学会レベルでのガイドラインが公表されている。これらにおいては、抗がん薬をはじめ、医療関係者の健康にも影響を及ぼす薬剤を Hazardous Drugs (HD) と定義し、適切な取り扱いを推奨している。

一方、日本においては1991年に日本病院薬剤師会が「抗悪性腫瘍剤の院内取扱い指針」を策定し、2004年には日本看護協会が「看護の職場における労働安全衛生ガイドライン」、2005年には日本病院薬剤師会が「抗がん剤調製マニュアル」で曝露対策を示した。その後2008年、日本病院薬剤師会より「注射剤・抗がん薬無菌調製ガイドライン」および「抗悪性腫瘍剤の院内取扱い指針 抗がん薬調製マニュアル第2版(2009年)」が公表され、2014年には第3版に改訂され、抗がん薬の取り扱い危険度や調製環境の整備状況を個別に評価できる組織での取り組みを推進する内容が網羅されてきている。さらに、抗がん薬の安全な取り扱いに関する指針の作成に向けた調査・研究も公表されるなど活発な動きが見られている。

しかし日本においては、HDという概念が普及しておらず、曝露対策に関する明確な基準がないまま各施設で欧米のガイドライン等を参考に曝露対策を実施し、その実態は施設格差があり中小の病院ではまだまだ不十分な状況である。これまでの抗がん薬の曝露に関する実態調査においては、点滴交換時の防護用具の不備¹⁾、個々人の医療者の認識により個人防護具の使用が統一されていない²⁾、排泄物取り扱いでの防護³⁾や廃棄方法が正しくされていない²⁾ことが明らかにされている。

医師・看護師・薬剤師をはじめとする医療関係者の基礎教育課程ではHDの曝露対策教育はほとんどされておらず、卒後教育に任されている。また、日本病院薬剤師会の院内取扱い指針の内容は主に調製に焦点が当てられている。実際はHDにおける曝露は、調製時のみではなく、投与管理や環境保護等も含めた総合的な対策が重要であり、医師・看護師・薬剤師等、医療関係者がチームとなり地域も含め対策を講じることが必要になっている。日本においては、曝露対策として2010年から悪性腫瘍に対して用いる注射剤に閉鎖式接続器具を使用し調製した場合の診療報酬加算「無菌製剤処理料1」として100点が設定された。2012年には、特に揮発性の高い薬剤にさらなる加算が追加された。

このように厚生労働省において抗がん薬曝露対策の重要性が認識されたが、いずれも調製時の対策に限られている。2014年5月29日、厚生労働省労働基準局安全衛生部・化学物質対策課長名で抗がん剤ばく露対策のための安全キャビネット設置、閉鎖式接続器具等の活用、ガウンテクニックの徹底、取り扱いに関わる作業手順を策定し、関係者への周知徹底等の取り組みへの通達がなされた。同時期に特定非営利活動法人抗がん剤曝露対策協議会が発足し、医療関係者の安全を守ることへの関心が高まりつつある。しかしガウンやマスクなどは診療報酬加算にはならず使用施設がその費用を負担している。このことは曝露対策を阻害する要因になっている。2014年9月には日本病院薬剤師会より「抗がん薬安全取り扱いに関する指針の作成に向けた調査・研究(最終報告)」が出され、初めてHDの概念に基づく指針が示された。

このように、がん薬物療法における曝露対策についてのガイドラインの作成は、がん薬物療法に関わる医師・看護師・薬剤師などすべての医療関係者の職業性曝露を予防し、安全に働く環境を提供するために急務の課題である。

そこで今回、日本がん看護学会(Japanese Society of Cancer Nursing: JSCN)、日本臨床腫瘍学会(Japanese Society of Medical Oncology: JSMO)、日本臨床腫瘍薬学会(Japanese Society of Pharmaceutical Oncology: JASPO)が合同して委員会を立ち上げ本ガイドラインの作成に取り組んだ。

Ⅱ 重要な用語の定義

がん薬物療法

がん細胞の生存や分裂・増殖に必須の代謝経路や標的物質を阻害することにより抗腫瘍効果を発揮する薬物(抗がん薬)を用いた治療のこと。広義の抗がん薬には、殺細胞性薬剤、分子標的治療薬、ホルモン療法薬、免疫療法薬が含まれる⁴⁾(図1)。

Hazardous Drugs (HD)

曝露によって健康障害をもたらすか、または疑われる薬品をいう(表1)。本ガイドラインでは、ヒトまたは動物に対して ①発がん性、②催奇形性または発生毒性、③生殖毒性、④低用量での臓器毒性、⑤遺伝毒性、⑥上記基準によって有害であると認定された既存の薬剤に類似した化学構造および毒性プロファイル(NIOSHの定義)を示し、①～⑥の項目のうち、1つ以上に該当するものとする。

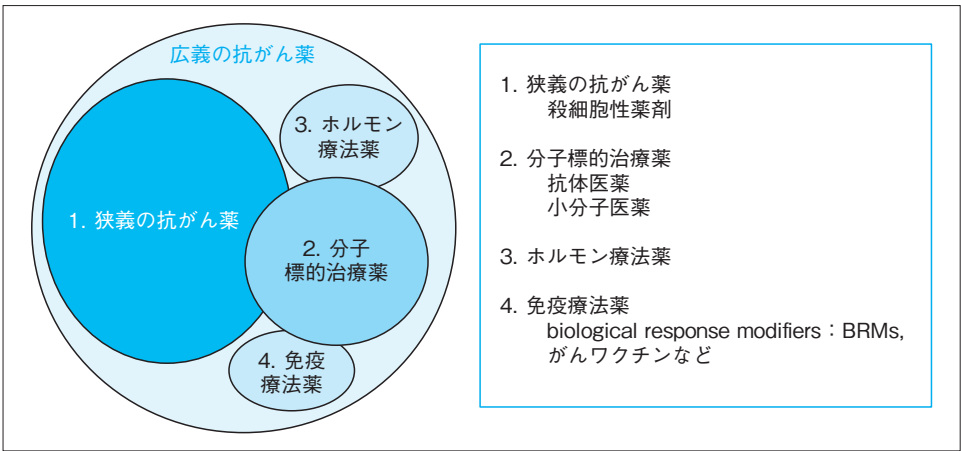


図1 抗がん薬の概念図
(制吐薬適正使用ガイドライン，一般社団法人日本癌治療学会，2010，p7より作成)

表1 Hazardous Drugsに位置づけられる薬剤

HD	取り扱いに注意を要する広義の抗がん薬	狭義の抗がん薬	アルキル化薬・抗生物質
			白金製剤
			代謝拮抗薬
			トポイソメラーゼ阻害薬
			微小管作用抗がん薬
			その他の抗がん薬
	分子標的治療薬		
	その他の腫瘍用薬		
	取り扱いに注意を要する抗がん薬以外の薬剤		
主に生殖毒性を有する抗がん薬以外の薬剤			

職業性曝露

物理的因子や化学的因子・作業条件により健康障害が現れる，あるいは疑われる物質や薬品に職業に従事することでさらされること。ここではHDの準備や投与時，排泄物の取り扱いなど職業上HDにさらされること。

医療関係者

広い意味で国民の医療を担当し，届け出が必要な職種を指す。具体的には医師，歯科医師，薬剤師，保健師，助産師，看護師，臨床検査技師，理学療法士，作業療法士，歯科衛生士，歯科技工士，などをいう。

医療関連サービス業者

財団法人医療関連サービス振興会は，このサービス業者は寝具類選択賃貸，検体検査，滅菌・消毒，院内清掃などを扱う者としている。

III

目的

がん薬物療法における曝露は，調製時のみではなく，投与管理，患者の排泄物や使用

した物品の廃棄処理など環境も含めた総合的な対策が重要である。現在、日本において無菌製剤処理料1は、悪性腫瘍に対して用いる薬剤に閉鎖式接続器具を使用して無菌的に調製することで100点算定できる。そして特に揮発性の高い3薬剤（イホスファミド、シクロホスファミド水和物、ベンダムスチン塩酸塩）においては150点となっている。しかし曝露の機会は投与時、薬剤の運搬時、廃棄時など多岐にわたるが、これらの取り扱い時に必要な投与システムや個人防護具等に対する使用は診療報酬に反映されていない。

投与経路を問わずがん薬物療法に用いられるすべてのHDについて、調製から投与、廃棄、体液による曝露への対応も考えることが重要である。日本では外来がん化学療法、経口抗がん薬による治療を受ける患者が急増している。おのずと在宅においてがん薬物療法に関わる医療関係者も増加している。本ガイドラインの目的は、がん薬物療法に関わるすべての医師、薬剤師、看護師、臨床検査技師などの医療関係者と、寝具類洗濯、院内清掃、薬剤の運搬などに関与する医療関連サービス業者と廃棄業者、および訪問看護師や訪問薬剤師など在宅医療関係者、訪問介護者など職業としてのケア提供者などに対してHDに関連する職業性曝露を予防するための指針を提供すること、そして彼らの健康障害リスクを下げることであり、科学的根拠に基づく医療（evidence-based medicine：EBM）を提供するための内容とする。

そのため、NIOSH Alert：Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings (2004)、OSHA Work-practice Guidelines for Personnel Dealing with Cytotoxic (antineoplastic) Drugs (1986)、ISOPP Standards of Practice, Safe Handling of Cytotoxics (2007)、ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs (2006)、ONS Safe Handling of Hazardous Drugs 2nd edition (2011)の海外のガイドラインを参考にしつつ、日本のがん薬物療法の状況に即したガイドラインとする。そしてがん薬物療法に関わる医療関係者、医療関連サービス業者と廃棄業者および訪問看護師や訪問薬剤師など在宅医療関係者、訪問介護者など職業としてのケア提供者の職業性曝露を予防するための指針とする。

Ⅳ 対象集団

本ガイドラインは、医師、薬剤師、看護師をはじめとするがん薬物療法に関わる医療関係者、およびリネンの洗濯、薬剤の運搬、清掃業者などの医療関連サービス業者や廃棄物の処理業者、および在宅でがん薬物療法を受ける患者に医療や看護を提供する医療関係者や、HDを投与している患者の排泄物やリネンを取り扱う訪問介護者など職業としてのケア提供者が対象となり、HDによる職業性曝露の可能性があり、その対策が必要とするすべての者であり、性や年齢を問わない。

Ⅴ 利用者

本ガイドラインの利用者は、がん薬物療法に携わる医師、薬剤師、看護師などの医療関係者およびリネンの洗濯、薬剤の運搬、清掃業者などの医療関連サービス業者や廃棄

物の処理業者および在宅でがん薬物療法を受ける患者に医療や看護を提供する医療関係者やHDを投与している患者の排泄物やリネンを取り扱う訪問介護者などケア提供者である。さらに医療関係者などを雇用し、職員の健康保護の責任者である事業主も含む。

VI

使用上の注意事項および特徴

本ガイドラインは、がん薬物療法における曝露対策の指針を示している。投与経路を問わず、HDを取り扱っているすべての医療関係者、およびリネンの洗濯、薬剤の運搬、清掃業者などの医療関連サービス業者や廃棄物の処理業者および在宅でがん薬物療法を受ける患者に医療や看護を提供する医療関係者やHDを投与している患者の排泄物やリネンを取り扱う訪問介護者など職業としてのケア提供者は曝露を受ける可能性がある。曝露の機会は調製時、投与時、廃棄時、薬剤の運搬時、体液の取り扱い時など多岐に渡る。そのため調製に携わる医療関係者はもちろんであるが、投与や廃棄そして排泄物の処理に係る職種においても曝露対策が必要であり、それらの取り扱いを網羅していることが特徴である。

さらに日本では外来がん化学療法、経口抗がん薬による治療を受ける患者が急増しており、施設内および在宅を問わず適用できる内容とする。

ガイドライン使用に際しては、施設の状況や物的資源（使用機器など）に合わせて整備のための費用が発生する。ガイドラインの適用の阻害要因には曝露対策に関する関連職種の知識不足に加え、経済的な側面が考えられる。逆に、促進要因はヒエラルキーコントロールにより労働上の職業性曝露対策がとられること、投与時の閉鎖式薬物移送システムや個人防護具などが診療報酬に反映することであると考える。

曝露対策の責任やその対策から生じる結果は事業者にあり、本ガイドラインの使用およびその結果に関しては、3学会および本委員会は責任を負わない。

VII

作成の方法、過程

1 概要

日本がん看護学会(JSCN)、日本臨床腫瘍学会(JSMO)、日本臨床腫瘍薬学会(JASPO)の3学会合同委員会を組織し、「Minds診療ガイドライン作成の手引き」2007年版および2014年版を参考に、ガイドライン作成のための手順(SCOPE)および構成案を作成した。主要な5ガイドラインの記載内容を確認し、背景知識の整理に着手した。同時に3学会各々で収集した臨床疑問(クリニカルクエスション, clinical question: CQ)案を、委員会で検討した。特定非営利活動法人日本医学図書館協会(JMLA)診療ガイドライン作成支援事業に文献検索を依頼し、検索結果から、各委員が基準を満たす該当文献を抽出した。これを委員会で検討し、CQを確定、CQに対する解説および推奨度の原案を作成した。原案はデルファイ法に従い確定した。さらに3学会の評価委員によりAppraisal of Guidelines Research & Evaluation II (AGREE II)に基づく評価を受け、3学会各々でパブリックコメントを収集、最終版を完成させた。

2 背景知識

NIOSH Alertに明記されている，OSHA，ASHP，ONSの各ガイドラインおよびHDの取り扱いに関するガイドラインを提示している薬学関連学会としてISOPPを含めた以下の5ガイドラインを選択した。

- ・ NIOSH (National Institution of Occupational Safety and Health) : NIOSH Alert. (2004)
- ・ ONS (Oncology Nursing Society) : Safe handling of hazardous drugs 2nd edition. (2011)
- ・ OSHA (Occupational Safety and Health Administration) : OSHA work-practice guidelines for personnel dealing with cytotoxic (antineoplastic) drugs. (1986)
- ・ ASHP (American Society of Health-System Pharmacists) : ASHP guidelines on hazardous drugs. (2006)
- ・ ISOPP (International Society of Oncology Pharmacy Practitioners) : Standards of practice : Safe handling of cytotoxics. (2007)

3 クリニカルクエスチョン (CQ)

各学会で，臨床的に起こっている疑問を収集したCQ案から，当初22件のCQについて，特定非営利活動法人日本医学図書館協会診療ガイドライン作成支援事業に文献検索を依頼した。検索結果から，該当文献を抽出し精読した結果，適切な文献がなかった13件のCQを削除，5件の表現を変更，5件を新たに追加し，再検索を依頼した。再検索結果をもとに最終的に8件のCQを採用した。

4 系統的文献検索とスクリーニング

CQとそれに関連するキーワード，代表する既知論文に基づき検索式を作成し文献検索を行った。主題であるHDについては漏れのないようシソーラスとテキストワードを組み合わせた検索語を作成し，HD[JMLA]という略語で表記した（巻末の[資料1](#)：p79参照）。文献データベースはPubMed，CINAHL，医中誌 Webとした。さらに介入研究についてはThe Cochrane LibraryのCochrane Central Register of Controlled Trials：CCTRも検索対象とした。エビデンスが少ない領域であるため検索期間は制限しなかった。また，会議録は除外した。文献リストから明らかにCQに適合していない文献，研究論文ではない文献を一次スクリーニングで除外した。二次スクリーニングではフルテキストを入手し，構造化抄録を作成して担当者が選定，さらに委員会で検討後，採用文献を決定した。各CQに対する検索式は巻末に掲載した（[資料1](#)：p79参照）。

5 エビデンスレベルと推奨の強さ

本ガイドラインは，委員会で作成した基準（[表2～4](#)）に則り，エビデンスレベルおよび推奨度の判定を行った。なお，HD曝露に関しては，人を対象とした介入研究は行えない害の領域であり，ほとんどの文献は，エビデンスレベルCの知見となる。そのため，得られたエビデンスに加えて既存のガイドラインも利用し，職業性曝露を最小限にする

表2 エビデンスレベル

A (高い)	結果はほぼ確実であり、今後研究が新しく行われたとしても結果が大きく変化する可能性は少ない。
B (中程度)	結果を支持する研究があるが十分ではないため、今後研究が新しく行われた場合に結果が大きく変化する可能性がある。
C (低い)	結果を支持する質の高い研究がない。

表3 エビデンスレベルの参考とした研究デザイン

A	質の高い、かつ、多数の一致した結果の無作為化比較試験/無作為化比較試験のメタアナリシス
B	不一致な結果の無作為化比較試験/質に疑問のある、または、少数の無作為化比較試験/非無作為化比較試験 ^{*1} /多数の一致した結果の前後比較試験や観察研究 ^{*2}
C	少数の前後比較試験や観察研究/症例報告/専門家の意見

^{*1}クロスオーバー比較試験を含む

^{*2}無作為化比較試験の治療群、または、対照群を前後比較試験や観察研究として評価したものを含む

表4 推奨の強さ

強い推奨	推奨によって得られる利益が大きく、かつ生じうる害や負担を上まわると考えられる。
弱い推奨	推奨によって得られる利益の大きさは不確実である、または生じうる害や負担と拮抗していると考えられる。

ために実施可能な方法であることを加味して委員会内でコンセンサスを検討し、推奨度の判定を行った。益と害のバランスを評価することを重視したため、エビデンスレベルが低くても「強い推奨」である場合がある。

なお、CQを検討する際の根拠とした文献は、エビデンス・テーブルとして一般社団法人日本がん看護学会のホームページ (<http://jscn.or.jp/>) 上で開示する。

6 妥当性の検証

第1段階 確定したCQに対する構造化抄録、解説および推奨度の原案を委員会内で検討した。

第2段階 第1段階で修正された原案を、委員会内でデルファイ法に従い確定した。

① 解説および推奨の妥当性について、4件法(1. 適切でない 2. あまり適切でない 3. やや適切である 4. 適切である)で、委員の2/3以上が3または4に投票することにより決定することを全員で合意した。

② 無記名投票の結果、すべてのCQについて、1回目の投票で上記基準を満たし、決定した。

第3段階 学会の評価委員により AGREE II に基づく評価を受けた。また、3学会各々でパブリックコメントを収集した。外部評価で得られた意見は委員会内で慎重に検討し、最終案を作成した。

第4段階 3学会の各理事会で承認を得た。

VIII

今後の改訂

本ガイドラインは、新たな知識の創出や製品の開発に合わせて今後改訂を行う。最初の改訂は、3年後をめどに行う予定であり、改訂責任者は合同ガイドライン委員会委員長とする。

IX

利益相反

本ガイドラインの作成にかかる費用は、日本がん看護学会 (JSCN)、日本臨床腫瘍学会 (JSMO)、日本臨床腫瘍薬学会 (JASPO) の3学会が拠出した。ガイドライン作成に関わる委員の活動・作業はすべて無報酬で行われた。委員全員の利益相反に関する開示は別表の通りであり、ガイドラインで取り扱われている内容から利害関係を生じうる団体からの資金提供を受けていない。

文献

- 1) 小野裕紀, 萬年琢也, 結城正幸, 他. がん診療連携拠点病院の看護師に対する抗がん剤曝露に関する実態調査. 日病薬師会誌. 2009; 45 (11) : 1505-8.
- 2) 野村和江, 西田直子. 看護師の抗がん剤曝露予防行動の実態調査-年齢, 経験年数, 看護基礎教育との関連. 京都市病紀. 2012; 32 (2) : 66-71.
- 3) 菊地 真, 前田郁彦. 山形県内における看護師による抗がん剤取り扱いの実態に関する調査. 山形保健医療研. 2010; 14 : 11-25.
- 4) 制吐薬適正使用ガイドライン. 一般社団法人日本癌治療学会, 金原出版, 2010, p7.
- 5) NIOSH Alert : preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings 2004. U.S. Department of Health and Human. p32.
- 6) 清野裕日本語版監修. ハーバード大学テキスト「病態生理に基づく臨床薬理学」, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2006, p534.
- 7) 国民衛生の動向2014/2015年版. 一般財団法人厚生労働統計協会, 2014, p336.
- 8) 一般財団法人医療関連サービス振興会 <http://ikss.net/index.html> (2015.3.16 アクセス)

なお、ガイドラインを引用する際は、以下の略称を使用した。

本文中の略称	正式名称
NIOSH	National Institution of Occupational Safety and Health : NIOSH Alert. (2004)
ONS	Oncology Nursing Society : Safe handling of hazardous drugs 2nd edition. (2011)
OSHA	Occupational Safety and Health Administration : OSHA work-practice guidelines for personnel dealing with cytotoxic (antineoplastic) drugs. (1986)
ASHP	American Society of Health-System Pharmacists : ASHP guidelines on hazardous drugs. (2006)
ISOPP	International Society of Oncology Pharmacy Practitioners : Standards of practice : Safe handling of cytotoxics. (2007)

I がん薬物療法における Hazardous Drugs (HD) の定義

1 危険性の高い医薬品に関する用語

わが国では「毒薬」「劇薬」という用語が広く用いられているが、これらは「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」(薬事法が一部改正され平成26年11月25日施行)で定義されるものであり、毒性あるいは劇性が強いものとして厚生労働大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて指定する医薬品である。毒薬・劇薬は基本的に実験動物の急性毒性(概略の致死量)を基に指定されており(表1)、具体的な薬品は同法施行規則別表第3に記載されている。なお、保管に際し毒薬は施錠義務があるが、毒薬および劇薬の廃棄には特別な規定はない。また、毒物及び劇物取締法により定義される「毒物」「劇物」とは定義が異なる。医薬品としての毒薬・劇薬は毒物・劇物ではない。

「ハイリスク薬」とは、医療従事者にとって使い方を誤ると患者に被害をもたらすため、特に安全管理が必要な医薬品の総称として、主に薬剤師の業務において用いられている用語である。用量、用法、薬物相互作用の確認、副作用や薬物依存の説明と確認、治療薬物モニタリングが必要となる医薬品が該当する。日本病院薬剤師会による定義を

表1 毒薬・劇薬指定基準について¹⁾

(平成10年3月12日中央薬事審議会常任部会にて了承)

1. 急性毒性(概略の致死量)が次のいずれかに該当するもの。

	経口投与	皮下投与	静脈内(腹腔内)投与
毒薬	30mg/kg以下	20mg/kg以下	10mg/kg以下
劇薬	300mg/kg以下	200mg/kg以下	100mg/kg以下

2. 次のいずれかに該当するもの。なお、毒薬または劇薬のいずれに指定するかは、その程度により判断する。

- 1) 原則として、動物に薬用量の10倍以下の長期連続投与で、機能または組織に障害を認めるもの
- 2) 通例、同一投与法による致死量と有効量の比または毒性勾配から、安全域が狭いと認められるもの
- 3) 臨床上中毒量と薬用量が極めて接近しているもの
- 4) 臨床上薬用量において副作用の発現率が高いものまたはその程度が重篤なもの
- 5) 臨床上蓄積作用が強いもの
- 6) 臨床上薬用量において薬理作用が激しいもの

注：概略の致死量とは、いくつかの異なる用量で観察された動物の生死および毒性の徴候から判断されるおおよその最小致死量を意味するものである。

(厚生労働省会議資料より作成)

表2に示す。調剤報酬点数表における特定薬剤管理指導加算の対象薬剤はこれに含まれる。

一方、国際的には、投与を受ける患者だけではなく医療従事者にも危険がある薬品はHDと位置づけられ、さまざまな組織や機関がHDの安全な取り扱いに関する報告書やガイドラインを作成している。薬剤の性質上、ほとんどの抗がん薬（特に殺細胞性抗がん薬）はHDに含まれる。

わが国ではHDという用語は普及しておらず、抗がん薬の調製に主に携わっている薬剤師の立場から、無菌調製と関連して曝露の問題が扱われてきた。日本病院薬剤師会は1991年に「抗悪性腫瘍剤の院内取扱い指針」（1994年、2005年改訂）、2008年には「注射剤・抗がん薬無菌調製ガイドライン」を作成し、安全性を担保する考え方と無菌調製の操作方法等についての指針を示した。最近では、日本病院薬剤師会の学術第7小委員会

表2 ハイリスク薬の定義²⁾

1. 厚生労働科学研究「医薬品の安全使用のための業務手順書」作成マニュアルにおいて、「ハイリスク薬」とされているもの
 - 1) 投与量等に注意が必要な医薬品
 - 2) 休薬期間の設けられている医薬品や服薬期間の管理が必要な医薬品
 - 3) 併用禁忌や多くの薬剤との相互作用に注意を要する医薬品
 - 4) 特定の疾病や妊婦等に禁忌である医薬品
 - 5) 重篤な副作用回避のために、定期的な検査が必要な医薬品
 - 6) 心停止等に注意が必要な医薬品
 - 7) 呼吸抑制に注意が必要な注射剤
 - 8) 投与量が単位 (Unit) で設定されている注射剤
 - 9) 漏出により皮膚障害を起こす注射剤
2. 平成20年度の診療報酬改定により定められた、薬剤管理指導料の「2」に関わる診療報酬算定上の「ハイリスク薬」
 - 1) 抗悪性腫瘍剤
 - 2) 免疫抑制剤
 - 3) 不整脈用剤
 - 4) 抗てんかん剤
 - 5) 血液凝固阻止剤
 - 6) ジギタリス製剤
 - 7) テオフィリン製剤
 - 8) カリウム製剤（注射薬に限る）
 - 9) 精神神経用剤
 - 10) 糖尿病用剤
 - 11) 降糖ホルモン剤
 - 12) 抗 HIV 剤
3. 上記以外で、薬剤業務委員会において指定した「ハイリスク薬」
 - 1) 治療有効域の狭い医薬品
 - 2) 中毒域と有効域が接近し、投与方法・投与量の管理が難しい医薬品
 - 3) 体内動態に個人差が大きい医薬品
 - 4) 生理的要因（肝障害、腎障害、高齢者、小児等）で個人差が大きい医薬品
 - 5) 不適切な使用によって患者に重大な害をもたらす可能性がある医薬品
 - 6) 医療事故やインシデントが多数報告されている医薬品
 - 7) その他、適正使用が強く求められる医薬品

（日本薬剤師会、ハイリスク薬に関する業務ガイドライン Ver.2.1, 2013より作成）

表3 NIOSHとASHPによるHDの定義^{3) 4) 7)}

NIOSH (2004)	ASHP (1990)
発がん性	動物モデル、患者、または両方でIARCより報告されている発がん性
催奇形性または発生毒性*	動物実験、または治療を受けた患者における催奇形性
生殖毒性*	動物実験、または治療を受けた患者における生殖毒性
低用量での臓器毒性*	動物モデル、または治療を受けた患者における低用量での重篤な臓器毒性やその他の毒性
遺伝毒性 [#]	遺伝毒性(すなわち短期間の試験における変異原性と染色体異常誘発性)
上記基準によって有害であると認定された既存の薬剤に類似した化学構造および毒性プロファイル	

NIOSHによる解説(抜粋)

*すべての薬剤は有害な副作用を有するが、中には低用量で毒性を示すものがある。毒性のレベルは比較的低いものから、低用量(例えば数mg以下)でも患者に毒性をもたらすものまでさまざまである。あらゆる状況において、医療従事者を保護するために、利用できるすべてのデータの評価を行うべきである。

[#]潜在的に危険な医薬品の突然変異原性を評価する際は、*in vitro*あるいは*in vivo*を含め複数の検査法によるデータが必要である。

(NIOSH/ASHPガイドラインより作成)

が「抗がん薬安全取り扱いに関する指針の作成に向けた調査・研究」を報告している³⁾。

本ガイドラインで扱うHDとは、現状において職業上の曝露によって健康被害をもたらすことが知られているか、あるいは疑われている薬品を指す。具体的には後述のNIOSHの定義に準拠する。「ハイリスク薬」と「HD」は、治療する患者に対しての安全性に配慮したものか、あるいは医薬品を扱う医療従事者の安全性(発がん性や生殖毒性、遺伝毒性など)に視点を置いたものであるかの違いがある。定義に違いはあるが、薬剤の性質上、両者の間には一部重なる部分がある³⁾。

2 海外のガイドラインにおけるHDの定義

海外では1980年頃より抗がん薬を取り扱う医療従事者への職業性曝露に関していくつかの報告(尿中からの変異原性物質の検出など)がなされた。当初は主に抗がん薬(殺細胞薬)の安全取り扱いが主眼に置かれており、1986年に米国労働安全衛生庁(Occupational Safety and Health Administration: OSHA)は「職場における殺細胞(抗腫瘍)薬取り扱いのためのガイドライン」を発表した。HDという用語は、1990年に米国医療薬剤師会(American Society of Health-System Pharmacists: ASHP)により提唱された概念である⁴⁾。その後、ASHPの定義をもとに、OSHA⁵⁾、国際がん薬剤学会(International Society of Oncology Pharmacy Practitioners: ISOPP)、米国がん看護学会(Oncology Nursing Society: ONS)がHDの安全取り扱いに関する文書を作成している。2004年に米国疾病管理予防センター(Centers for Disease Control and Prevention: CDC)の組織である米国国立安全衛生研究所(National Institute of Occupational Safety and Health: NIOSH)がNIOSH Alertを作成し、現在も広く利用されている。

HD曝露による健康への悪影響を最小限にして職場の汚染を減らすため、医療従事者

表4 HDのリスト作成のための資料⁶⁾

文献資料	説明
American Hospital Formulary Service [米国病院処方指針サービス] (AHFS) Pharmacologic-Therapeutic Classification system [薬物治療分類システム]	AHFSの Pharmacologic-Therapeutic Classification system [薬物治療分類システム] は、薬剤を作用機序に基づいてカテゴリーに分類するための、広く受け入れられているシステムである。このシステムでは、抗がん薬はすべてカテゴリー10に指定されている。カテゴリー10はすべて有害である。
IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans [ヒトへの発がんリスク評価に関する研究論文]	研究論文では、薬剤、ウイルス、およびその他の物質を以下のように分類する。 ・グループ1：ヒトへの発がん性を有する物質 ・グループ2A：ヒトへの発がん性を高い確率で有する物質 ・グループ2B：ヒトへの発がん性を有する可能性がある物質 ・グループ3：ヒトへの発がん性に関しては分類できない物質 ・グループ4：ヒトへの発がん性を有する確立が低い物質 最新の報告は http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ より入手できる。
Safety data sheets [安全データシート] (SDS) *	SDSは、製品の化学的性質を製造業者が記述したもので、次のような項目が含まれている。 ・曝露による健康影響および応急処置 ・保存、取り扱いおよび廃棄に関する情報 ・個人の防御方法 ・薬物がこぼれた時（スピル時）の洗浄手順 有害とみなされる、または有害な成分を含む薬品については、製造業者は SDS を作成しなければならない。
National Toxicology Program's Report on Carcinogens [国家毒性プログラムによる発がん性物質に関する報告書]	この報告書に記載されている発がん性物質リストは、「既知のヒト発がん性物質」または「ヒト発がん性物質と合理的に予想される」という項目のいずれかに分類される。報告書は、 http://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/roc/index.html より入手できる。
NIOSH	Preventing Occupational Exposure to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Setting (医療現場における抗がん薬およびその他の HD の職業性曝露の予防) の付属書 A には、有害な薬剤として取り扱うべき薬剤のサンプルリストの表が掲載されている。この HD リストは定期的に更新され、 http://www.cdc.gov/niosh/docs/2014-138/ より入手できる。
Package inserts for specific pharmaceutical agents [特定医薬品の添付文書]	米国 FDA で承認された薬品すべての添付文書には、臨床医が薬品を有害と分類すべきかを決定する際に役立つ情報が含まれており、次のような項目が含まれている。 ・医薬品分類 ・妊娠カテゴリーおよび生殖毒性 ・臓器毒性 ・曝露によって起こりうる二次的ながん ・薬剤に関する警告

注) ASHP (2010), IARC (2006), NIOSH (2004), 米国保健社会福祉省公衆衛生局・国家毒性プログラム 2010 年の情報に基づいている。

* 日本では、以前は Material Safety Data Sheet [化学物質等安全データシート] (MSDS) と呼ばれていたが、国連の「化学品の分類および表示に関する世界調和システム (GHS)」に合わせ、SDS という名称が使われるようになった。
 (ONS ガイドラインより作成)

その他 HD に接触する人は HD を慎重に取り扱う必要があるが、HD の定義は、医療従事者が安全な取り扱いの提言をどの薬剤に適用すべきかを認識するために重要となる⁶⁾。ASHP の定義では、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項目が挙げられている⁴⁾。その後 NIOSH により定義が改訂され、

⑥既存のHDに類似した化学構造および毒性プロファイル、の項目が追加された(表3)⁷⁾。人間または動物に対して上記6つの項目のうち1つ以上に該当するものをHDと定義し、NIOSHはそのリストを公開している(隔年更新)。HDの多くは抗がん薬であるが、ほかにも抗ウイルス薬、ホルモン誘導体、免疫抑制薬などの医薬品も含まれる。ISOPPは①～④の4項目をHDの定義としているが、ONSはNIOSHの定義を採用している。

発がん性については、世界保健機関(World Health Organization: WHO)の外部組織である国際がん研究機関(International Agency for Research on Cancer: IARC)において、がんの発生率を増加させる、がん発生前の潜伏期を短縮する、または悪性腫瘍増殖の重症度を増強する可能性があれば、それらの薬剤を発がん性物質として分類することが提唱され、リストが公開されている。

NIOSHによって初めて発表された6番目の基準は、新薬について、既存の情報や類似薬剤から推測できるデータを用いて十分に評価すべきであることを再認識させる役割を担っている⁶⁾。ASHP(2006年)は、薬剤に関してそれが有害か否か判断するには十分な情報が得られていない場合は、すべて有害とみなす必要があると明記している。また、施設で薬剤を初めて導入する際、承認済の薬剤や治験薬を含めすべての薬剤について有害性を評価することが推奨されている⁸⁾。わが国において、自施設におけるHDリストを作成する場合、医療従事者が医薬品を有害なものとして扱うべきかどうかを評価する際の補助となる情報源として、ONSにより紹介されているものを記載した(表4)⁶⁾。また、NIOSHのHDのリストを基に作成した、わが国で承認されている薬剤のリストを巻末に掲載した(資料2: p86参照)。なお、NIOSHのリストにある「FDA 胎児危険度分類」は、医薬品を投与される患者への影響を示しており、医療従事者の曝露に関連したデータに基づいているものではない。また、本分類は廃止され、新分類が2015年6月30日発効の予定である(資料4: p97参照)。

文献

- 1) スイッチ直後品目等の検討・検証に関する専門家会合。一般用医薬品及び劇薬について〔平成25年8月8日(第1回)資料3〕。厚生労働省。http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shin-gikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000014658.pdf (2014.12.10アクセス)
- 2) ハイリスク薬に関する業務ガイドライン(Ver.2.1)。日本薬剤師会。http://www.jshp.or.jp/cont/13/0327-1.pdf (2015.6.11アクセス)
- 3) 平成25年度学術委員会学術第7小委員会報告。抗がん薬安全取り扱いに関する指針の作成に向けた調査・研究(最終報告)。日病薬師会誌。2014; 50(9): 1065-71。
- 4) ASHP (American Society of Hospital Pharmacists). ASHP Technical Assistance Bulletin on Handling Cytotoxic and Hazardous Drugs. Am J Hosp Pharm. 1990; 47(5): 1033-49。
- 5) OSHA Technical Manual, TED 1-0.15 A, Section VI, Chapter 2, 1999. https://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_vi/otm_vi_2.html (2014.12.10アクセス)
- 6) ONS, p3-4。
- 7) NIOSH, p31-32 (APPENDIX A)
- 8) ASHP (American Society of Health System Pharmacists). Guidelines on handling hazardous drugs. Am J Health Syst Pharm. 2006; 63(12): 1172-93。

II

HDの職業性曝露による健康への影響

1 HD曝露による有害事象と影響を与える要因

HDの職業性曝露は、急性・短期間の反応だけでなく、長期的な影響と関連している。HDを扱う医療従事者の安全性に関する問題として、抗がん薬は当初より関心が向けられた。

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、催奇形性、そして発がん性が証明されているものも多く、化学療法後の患者から二次がんが発生することが古くより報告されている¹⁾。HDを取り扱う医療従事者のリスクは、薬剤の毒性の強さだけでなく、さまざまな経路(エアロゾル化した薬剤の吸入、こぼれによる薬剤の皮膚や目への付着、薬剤に汚染された手指を介した薬剤の経口摂取など)を介して、HDが体内にどれだけ摂取されるかによって決定される²⁾。

医療従事者のHD曝露に影響を与える要因としては下記の項目が挙げられる³⁾。

- ・ 薬剤の取り扱い状況(調製、運搬、投与、廃棄あるいは処理)
- ・ 調製された薬品の量
- ・ 薬剤取り扱いの頻度と継続時間
- ・ 患者体液への接触(排泄物、リネン)
- ・ 安全キャビネットの使用
- ・ 個人防護具(personal protective equipment : PPE)の使用
- ・ 作業訓練の有無

HD曝露による有害事象は、生物学的影響と健康への影響に分類できる⁴⁾。HDを取り扱う医療従事者の職業性曝露と関連する生物学的影響(尿中からの変異原性物質の検出など)は、1980年代以降欧米を中心に数多く報告されている。これらは当初、必ずしも人間の健康状態の変化と関連づけられていなかったが、現在では健康への有害な影響との因果関係がいくつか認められている。

WHOのIARCによって、ヒトに対する発がん性ありと認められたグループ1やヒトに対する発がん性ありの可能性の高いグループ2に分類された抗がん薬は数多くあり、また、治療目的の抗がん薬使用による発がんの事例も多数報告されている。しかし、職業上抗がん薬を取り扱った人ががんに罹患した場合、原因が職業性曝露によるものかどうかの証明は容易ではない。このような抗がん薬の職業性曝露とその影響を調査・研究する方法について表5に示す²⁾。今までのところ、HDへの曝露または有害反応の予測指標としての単一の生物学的マーカーは見出されていない³⁾。

HDの職業性曝露による生物学的影響および健康への影響は多数報告されている。1990年以降に報告された研究を付録(p18~23)としてまとめた。作表に際してはONSの表に、2008年以降に新たに発表された研究を中心に7件を追加した^{5)~11)}。

2 生物学的影響

HDの職業性曝露による生物学的影響は、1979年に Falck らによって初めて報告され

表5 抗がん薬曝露のモニタリング方法²⁾

外部曝露レベルの測定	・気化した薬剤 ・作業台にこぼれた薬剤
内部曝露レベルの測定	・体液（血液・尿等）中の抗がん薬あるいはその代謝物
細胞レベルの健康影響の測定	・尿中変異原性 ・染色体異常 ・姉妹染色分体交換 ・小核 ・DNA二本鎖切断など
個体レベルの健康影響の測定	・悪性腫瘍 ・出生異常 ・生殖毒性 ・自覚症状

（富岡公子ほか、抗がん薬を取り扱う医療従事者の健康リスク、産業衛誌、2005より作成）

た¹²⁾。この報告では、HDを取り扱うがん病棟の看護師や化学療法中の患者の尿中変異原性物質をエームス試験で測定し、看護師の尿が対照群である事務職員に対して有意に高い変異原性を示した。

最も高い頻度で報告される生物学的影響は、遺伝子損傷、染色体異常、DNA損傷、尿変異原性である。各種の調査研究で、HDの職業性曝露を受けた看護師は無視できない遺伝子損傷を認め、がん発病率の増加など長期的な健康上の問題と関連している可能性があることが指摘されている⁴⁾。がん治療のためにアルキル化薬などの治療を受けた後に発症する白血病（therapy-related leukemia：TRL）あるいは骨髓異形成症候群（therapy-related myelodysplastic syndrome：T-MDS）では5番、7番、11番染色体の異常が多いとされているが、McDiarmidらは、抗がん薬に曝露した職員のDNAは、5番または7番染色体、および5番染色体のみの損傷の頻度が統計的に有意に増加していることを報告している¹³⁾。

他にも遺伝子や染色体への影響に関する研究は多く、姉妹染色分体交換、小核、構造異常などの出現頻度を調べることにより曝露の影響が評価されている。遺伝子への損傷レベルを定量的に検出できるコメットアッセイは簡便で鋭敏とされ、しばしば用いられている。

一方、作業者の曝露と遺伝毒性は関連しないとするいくつかの研究では、技術的な交絡因子、曝露者からの血液と尿採取の不正確さが原因と説明している³⁾。

3 健康への有害な影響

職場のHD曝露の有害な健康上の転帰のうち最も高い頻度で報告されているのは、急性症状の発現および生殖毒性である。急性症状はさまざまな臓器に対する短期的な影響として現れ、曝露の回避（休日など）により改善する。長期的な健康への影響としては、悪性腫瘍の発生と生殖への影響が挙げられる（表6）。

1) 急性症状

Valanisらは、2,084例の看護師および看護助手におけるHD曝露の急性症状の発現に

表6 HDの職業性曝露による有害な健康影響³⁾

急性症状	
過敏反応	喘息発作、皮疹・眼の刺激など
皮膚・粘膜反応	皮膚刺激、接触性皮膚炎、咽頭痛、脱毛など
消化器症状	食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、便秘など
循環器症状	息切れ、不整脈、末梢浮腫、胸痛、高血圧など
呼吸器症状	咳嗽、呼吸困難など
神経症状	頭痛、めまい、不眠、意識消失など
長期的な影響	
悪性腫瘍	白血病、非ホジキンリンパ腫、膀胱がん、肝臓がんなど
生殖への影響	不妊症、妊娠までの期間延長、早産、低出生体重、子宮外妊娠、自然流産、流産、死産、子供の学習障害

(ONSガイドラインより作成)

ついて報告した。その症状は、循環器系、消化器系、神経系、アレルギー、感染症、および全身症状であった。研究者らは、特に薬剤こぼれを拭き取る時の皮膚接触については、PPEを使う頻度が低いことと、急性症状増加との関連性を見出した。同じ著者らはHDを取り扱っている薬剤師および技術者738例についても調査を行い、下痢および慢性咳嗽が曝露群において対照群よりも多かったと報告している⁴⁾。

Krstevらは、8つの病院に勤務する看護師263名を対象に質問紙調査を行い(有効回答率90.1%)、抗がん薬の取り扱いの有無で比較した結果、脱毛、皮疹、立ちくらみ、週末には症状消失など、ほぼすべての症状にて抗がん薬取り扱い群でオッズ比が有意に上昇していたと報告している⁵⁾。

2) がんの発現

いくつかの研究では、HDに曝露している医療従事者におけるがんの発現は、曝露していない群と比較して増加していることが判明している。Skovらは、デンマークで化学療法に従事する女性看護師に、急性白血病の相対リスクが高いことを認めた⁴⁾。

Hansenらは、HDを長期的に調剤する薬剤師が非ホジキンリンパ腫に罹患する可能性が、一般集団よりも3.7倍も高いことを報告した⁴⁾。Martinは、HDに曝露した看護師はがんの発現率がより高く、また米国国立がん研究所(National Cancer Institute: NCI)の監視・疫学・転帰データによる予想よりも若年でがんが発現していることを報告した⁴⁾。

3) 生殖異常

医療従事者の生殖に関する研究では、HDの職業性曝露の影響として、胎児異常、胎児死亡・流産の増加、曝露期間に依存した先天性奇形、妊孕性障害(不妊)が示されている。また、主に看護師を対象としたアンケート調査により、抗がん薬曝露による妊娠への影響が複数報告されている(CQ1: p25参照)。

一方、男性の生殖能力への影響についてはほとんど報告がないのが現状である。

4 曝露予防の影響

米国では1985年以降、ガイドラインに基づいたHDの新しい取り扱い基準（OSHAなど）が広がり、その後も複数の機関よりHDの職業性曝露に関する注意喚起やガイドラインが作成されたが、1990年前後までの報告はガイドラインで推奨されている曝露予防対策が十分行われていない状況での研究が多いと考えられる。最近でも医療従事者が対照群と比較して生物学的影響、健康影響を受けているとする報告がみられるが、適切なPPE等の使用により影響が軽減されたとする報告もある。

Rothらの研究では、適切な保護具と作業環境下で作業をしている薬剤師と抗がん薬を取り扱っていない病院職員との間で、1年間2度にわたってリンパ球の染色体異常、姉妹染色分体交換や小核の出現頻度を比較し、抗がん薬取り扱いの有無による有意差はみられなかったと報告した¹⁴⁾。Kopjarらは、抗がん薬取り扱い者のDNA損傷をコメントアッセイにて測定したところ対照群と比較して有意に高く、また同群をPPEや安全キャビネットの使用状況で4群に分け解析したところ、より多くのPPEや適切な安全キャビネットを使用していた者では、遺伝子損傷の程度が低かったと報告した¹⁵⁾。Jakabらは、4病院の血液病棟の看護師と対照群との間で末梢血リンパ球の遺伝毒性を比較し、安全キャビネットが設置されていない、あるいは不適切な装置であった病院では、姉妹染色分体交換頻度などが有意に高かったと報告した¹⁶⁾。以上より、PPEや安全キャビネットを適切に使用することにより生物学的影響を軽減することが期待でき、長期的には健康へのリスクを低下させる可能性がある。

治療目的で患者に投与される抗がん薬と異なり、職業性曝露のように低用量で慢性的な接触による人体への健康影響はいまだ十分に解明されていない。最近の研究では、以前と比較してHD取り扱い者における遺伝子変化、およびHDに曝露した医療従事者に発症する有害事象の減少が示されている。これは、HDの安全取り扱いの対策の改善が一因と考えられる⁴⁾。

付録 HD曝露による生物学的影響および健康影響 (1990年以降に報告されたもの)

研究	目的	デザイン	サンプル	方法	結果
Krepinsky et al., 1990	HD曝露によって引き起こされる可能性がある遺伝子損傷の評価, および3種類の検出方法を比較する	対症例対照研究	カナダの, 曝露した看護師10例, 曝露しなかった看護師10例, および化学療法を受けているがん患者10例	PBL (末梢血リンパ球) のCA (染色体異常) および SCE (姉妹染色分体交換)。尿中変異原性についてエームス試験。曝露の前後でサンプルを採取。PPEの使用についてモニターせず。	SCE検査では, 治療中の患者2例および喫煙者である看護師2例で検出された。エームス試験では, 治療中の患者で検出されたが, 喫煙者では検出されなかった。CAは患者9例 (1例はデータなし) 中4例および曝露後数日の看護師から検出されたが, 後者は曝露による可能性は低い。
Oestreicher et al., 1990	HD曝露によって引き起こされる可能性がある遺伝子損傷を評価する	対症例対照研究	保護具を装着せずに何年もHDを取り扱ってきた看護師8例, 予防策を実践して曝露した薬剤師8例, 曝露していない看護師8例	PBLのCAおよびSCE	CAは, 曝露していない看護師および予防策を実践していた薬剤師と比較し, 曝露した看護師において有意に増加がみられた ($p<0.01$)。SCEについては, グループ間での有意差は認められなかった。
Stücker et al., 1990	看護師におけるSA (流産) とHDの職業性曝露との関係を分析する	対症例対照研究	フランスの4施設において466例の女性, 534例の妊婦	アンケート	曝露した139例の妊婦の26%にSA 曝露していない357例の妊婦の15%にSA OR=1.7 (95% CI 1.2-2.8)
Cooke et al., 1991	イギリスの, HDに曝露した看護師および薬剤師におけるCAの発現について調査する	症例対照研究	薬剤師50例, 看護師11例, 対照12例および患者6例	PBLのCAを調べるための血液分析	曝露した薬剤師または看護師と対照群との比較において有意差は認められなかった。 取り扱った薬剤量とCAは相関関係にはなかった。
Thiringer et al., 1991	尿中変異原性, 尿チオエーテル, SCEおよび小核とHD職業性曝露との関係を調査する	対症例対照研究	HD曝露したスウェーデン人看護師60例および曝露していない対照群看護師60例	変異原性およびチオエーテルを調べるための尿分析, またPBLのSCEおよび小核を調べるための血液分析	尿中変異原性については, 曝露した職員と受けていない職員の間には有意差が認められた ($p<0.01$)。 SCEについても, 曝露した職員としていない職員の間には有意差が認められた ($p<0.05$)。 チオエーテルおよび小核については, 有意差は認められなかった。
Goloni-Bertólo et al., 1992	CAおよびSCEとHDの職業性曝露との関係を調査する	対症例対照研究	ブラジルで, HDを調製および投与している看護師および看護助手15例 対照群: がん科以外の看護師15例, 事務職員15例	PBLのSCEおよび小核を調べるための血液分析	対照群と比較して, 曝露した看護師に発現したCAおよびSCEの頻度は有意に高かった。
Harris et al., 1992	CAおよび小核とHDの職業性曝露との関係を調査する	対症例対照研究	米国の看護師64例 (低度曝露群24例, 中等度曝露群21例, 高度曝露群19例) およびがん患者15例	PBLのCAおよび小核を調べるための血液分析	曝露の程度とCAまたは小核の間には関連性は認められなかった。 CAおよび小核は, 手袋使用率100%の群と比較し, 手袋使用率が100%未満であることと有意に関連性が認められた。

(次頁へ続く)

(続き)

研究	目的	デザイン	サンプル	方法	結果
Skov et al., 1992	HDを取り扱うデンマーク人看護師における、発がんリスクおよび生殖転帰について記述する	記述的、後ろ向きの記録再調査	デンマークの、HDを取り扱うまたは投与する病院の女性看護師1,282例、および同じ病院で働く曝露していない看護師2,572例	デンマーク健康記録(1973～1987年)病院従業員記録	白血病の相対リスクは有意に増加を認めた。有害な生殖転帰に関する全般的な危険性推定について増加は認められなかった。本研究には安全な取り扱い方法を実行した後のみならず、実行前の時間も含まれていた。
Stücker et al., 1993	出生体重と妊娠前および妊娠中のHD曝露との関係を調査する	対症例対照研究	フランスの4病院の看護師466例；420例の生存出生中、曝露していない女性298例、および妊娠前および妊娠中に曝露した看護師107例	アンケート	曝露した母親の乳児は、曝露していない母親の乳児より85g低かったが、統計的な有意差は認められなかった。15例については曝露のデータが欠損していた。
Valanis et al., 1993a	看護職員におけるHDの職業性曝露と急性症状を調査する	記述的、横断的研究	現在HDを取り扱っている医療施設200件以上の看護師1,932例および看護助手152例	アンケート(取り扱い業務、PPEの使用、および過去3カ月間に発症した症状)	HDを取り扱うことによって症状の数は増加した。保護具を使用することで、報告された症状は減少した。薬剤こぼれの洗浄または患者の排泄物の取り扱いによる皮膚接触は症状の予測因子であった。
Valanis et al., 1993b	薬剤職員におけるHDの職業性曝露と急性症状との関係を調査する	記述的、横断的研究	現在HDを取り扱っている薬剤師および技術者533例、およびHDの混合を実施したことのない薬剤師および技術者205例	アンケート(取り扱い業務、PPEの使用、および過去3カ月間に発症した症状)	下痢および慢性咳嗽は、曝露した症例の方が対照症例よりも多かった。自己申告による皮膚接触は症状の予測因子であった。
Hansen & Olsen, 1994	HDの取り扱い者におけるがん発症率を調査する	保存データの分析	がん登録されているデンマーク人の女性薬剤技術者	デンマークのがん登録データと予測がん発症率との比較	非黒色腫皮膚がんのリスクは1.5倍に上昇した。非ホジキンリンパ腫のリスクは3.7倍に増加した。
Sessink et al., 1994	HD曝露の程度が異なる病院職員4グループの尿中CPA(シクロホスファミド水和物)排泄とCAを比較する	記述的研究	HDを取り扱うオランダ人病院職員17例およびチェコ人11例、およびHDを取り扱わないオランダ人職員35例およびチェコ人職員23例	尿CPA検査、およびPBLのCAのための血液検査	異常細胞の比率は、曝露したオランダ人およびチェコ人職員で増加が認められた。この結果は曝露と喫煙の相乗効果を示唆している。尿中CPAは、オランダ人職員11例のうち3例、およびチェコ人11例のうち8例の尿サンプルで検出された。
Fuchs et al., 1995	抗がん薬を取り扱う看護師におけるDNA損傷の発現について調査する	記述的研究	ドイツの4病院で化学療法に従事する看護師91例、および曝露していない対照群54例	DNA一本鎖切断およびPBLのアルカリ感受性サイトを検査するための血液サンプル アンケートおよび人口統計データ	予防策を実践していない看護師から、対照群と比較して50%高いレベルのDNA一本鎖切断およびアルカリ感受性サイトが検出された。推奨される安全予防策を実行した後は、鎖切断は対照群と同程度まで低下した。

(次頁へ続く)

(続き)

研究	目的	デザイン	サンプル	方法	結果
Oesch et al., 1995	HDを取り扱う看護師におけるDNA損傷の発現を調査する	症例対照研究	適切な安全装置を使用せずにHDを取り扱うドイツ看護師、適切な装置を使用してHDを取り扱う看護師、および曝露していない対照群	PBLのDNA鎖切断	DNA鎖切断は、適切な装置を使用していない看護師では使用している看護師よりも多く ($p < 0.005$)、また曝露していない対照群よりも多かった。
Sessink et al., 1995	CPの職業性曝露を受けている医療従事者の発がんリスクを算出する	数学的な計算	動物研究のデータ CPの治療を受けている患者における、原発巣および二次腫瘍の用量反応データ 尿中CP排出量データ	用量反応データ CP総摂取量の予測 平均値	年間200日、40年間働いている70kg (154ポンド) の職員；動物および患者のデータから判明したCP曝露によるがんリスクは、両者とも年間100万人に1.4～10人の範囲であった。
Shortridge et al., 1995	HDの取り扱いによって、看護師の生理不順の有病率を増加するか調査する	記述的研究	HDを取り扱うONS 982例およびHDに曝露していないANAメンバー897例すべて月経のある、妊娠していない46歳以下の女性	アンケート	月経不順は曝露グループ間で異なり、最も高率だったのは現在HDを取り扱う試験群であった。月経不順は30歳超の症例に最も多く認められた。
Valanis et al., 1997	看護師および薬剤師における、不妊症とHDの職業性曝露との関係を調査する	記述的、対症例対照研究	不妊症を報告している症例405例および対応症例1,215例	アンケート	女性では、不妊症発症前のHDの取り扱いに起因する不妊症のOR (1.5, 95% CI) が有意に上昇を認めた。同様の影響は男性にも認められた。
Garaj-Vrhovac & Kopjar, 1998	小核とHDの職業性曝露との関係を3種類の染色法によって調査する	対症例対照研究	HDの調製および投与の際適切な保護をせずにHDに曝露したクロアチア人看護師10例および曝露していない看護師10例	PBLの小核検査のための血液分析	3種類の染色法により、曝露群と対照群の間には有意差が認められた ($p < 0.05$)。
Labuhn et al., 1998	HDの内部および外部曝露の分析	記述的研究	HDの調製をした薬剤師23例、HDの調製および投与を行った看護師28例、HDの投与を行った看護師32例、およびHDを取り扱ったことがない対照群35例	薬剤取り扱い日誌、24時間尿の変異原性、産業衛生のドキシソルビシン塩酸塩汚染の(蛍光)スキャン	尿サンプルの15%は変異原性が陽性であった。皮膚曝露の報告によって尿検査陽性が予測できた。 スキャン結果の13%は職員の汚染に関し陽性を示した。HD汚染は調製時よりも投与時に発生する方が多かった。HDを取り扱う看護師中、PPE使用を報告した者は27%であった。
Valanis et al., 1999	看護師および薬剤師における、HD曝露の妊娠損失に与える影響について調査する	記述的研究	薬剤師および看護職員2,976例による、7,094件の妊娠	アンケート	母親が妊娠前および妊娠中にHDに直接曝露したことにより、SA (流産) および/または死産のリスクが有意に増加した。

(次頁へ続く)

(続き)

研究	目的	デザイン	サンプル	方法	結果
Maluf & Erdtmann, 2000	パート1: 看護師および薬剤師における小核とHDの職業性曝露との関係を分析する パート2: 看護師および薬剤師における、小核およびコメットアッセイと勤務予定の変更の関係について分析する	対症例対照研究 労働時間を短縮した後の対症例対照研究	HDに曝露したブラジル人薬剤師および看護師10例、および曝露していない職員10例 HDに曝露したブラジル人薬剤師および看護師12例、および対照群12例	PBLの小核検査のための血液分析 PBLの小核検査およびコメットアッセイのための血液分析	曝露した職員と対照群の間には有意差が認められた ($p=0.038$)。 小核については、曝露した職員と対照群の間には有意差は認められなかった。 コメットアッセイについては、曝露した職員と対照群の間には有意差が認められた ($p=0.0006$)。
Burgaz et al., 2002	HDに曝露した看護師におけるPBLのCA発現頻度を調査する	症例対照研究	HDを取り扱う看護師20例および対照群18例	PBLのCA; 尿中CP排泄	対照群と比較して、HDを取り扱う看護師は、CAが2.5倍増加していた ($p=0.05$)。CAには、染色分体切断、断絶、染色体断片が含まれる。 12例の看護師のCP排泄率は、曝露を示す1.63mcg/24時間であった。
Krstev et al., 2003	抗がん薬を取り扱う看護師の曝露予防を確立し症状をきたすリスクを決定する	症例対照研究	抗がん薬を取り扱う看護師263例と対象群77例	アンケート	脱毛、皮疹、頭のふらつき、週末には症状消失など、抗がん薬取り扱い群でオッズ比が有意に上昇していた。
Cavallo et al., 2005	抗がん薬の遺伝毒性効果を評価する	実験室解析	イタリアの大規模病院における管理事務所から、曝露した看護師25例および薬剤技術者5例、および曝露していない対照群30例	リンパ球および剥離口腔内細胞の小核テストおよびCA分析	リンパ球における小核については、曝露した試験症例と対照群の間には有意差は認められなかった。 剥離口腔内細胞の小核については曝露した職員の方が高い値であった。CAは曝露群の方が2.5~5倍高かった。
Martin, 2005	化学療法薬の取り扱いが、看護師およびその子どもに与える影響について調査する	記述的、相関調査	最低1年間1日3剤以上のHDを取り扱い、曝露して10年以内に出産した看護師2,427例 子供は合計3,399例	アンケート	25歳未満でHDを取り扱うことで、不妊症の確率が増加した。HDの取り扱いが長いほど流産の比率は高くなった。1日に9種類以上の薬剤を取り扱うことで、早期陣痛および早産が増加した。HDを取り扱う際手袋をほとんど着用しなかった看護師の子供に、学習障害が増加した。曝露した看護師のがん発症率が増加した。
Deng et al., 2005	職業的にMTXの曝露を受ける労働者の遺伝子損傷を3つの方法で検討する	症例対照研究	中国浙江省のMTX製造工場の従業員21例および対照群21例	小核試験、コメットアッセイ、hprt遺伝子変異解析およびTCR遺伝子変異解析	平均小核出現頻度10.10% vs 5.48%, 平均小核割合8.05% vs 4.38%と有意にMTX群が高かった。平均尾部長は1.30mcm vs 0.07mcmで有意にMTX群が長かった。 hprt遺伝子変異割合、TCR遺伝子変異割合もMTXで有意に高かった。

(次頁へ続く)

(続き)

研究	目的	デザイン	サンプル	方法	結果
Yoshida et al., 2006	看護師、薬剤師における DNA 損傷と HD の職業性曝露との関係を分析する	症例対照研究	日本の病院看護師 37 例：曝露していない看護師 18 例および曝露した看護師 19 例	コメットアッセイ、尾部長に関する血液分析	尾部長は、曝露していない看護師では 5.1mcm で、曝露した試験症例では 8.5mcm で有意差あり ($p=0.004$)。
Fransman & Roeleveld, et al., 2007	HD 曝露の生殖に対する影響を調査する	調査	曝露した、および曝露しない看護師 4,393 例	仕事の自己申告に基づいて推測される HD 曝露 生殖転帰	HD に高度に曝露した看護師は、曝露していない看護師よりも妊娠までの期間が長かった。曝露によって、早産および低出生体重が認められた。
Ikeda et al., 2007	混合群における、SCE と HD の職業性曝露の関係について分析する 混合群における、尿中および血漿中のエビルビン塩酸塩を調査する	症例対照研究；研究室分析	日本の交代勤務で働く薬剤師、看護師および医師 SCE：曝露した職員 11 例および対照群 2 例 尿および血漿分析：曝露した職員 13 例および対照群 3 例	末梢血の SCE 尿中および血漿中のエビルビン塩酸塩	1 週間の労働時間と SCE の間に相関関係は認められなかった。尿、血漿のいずれからもエビルビン塩酸塩は検出されなかった。
Testa et al., 2007	HD の職業性曝露を受けた看護師における、PBL の CA 発現率を調査する	症例対照研究	イタリアの 2 病院で働く、HD の職業性曝露を受けているがん専門看護師 76 例および対照群 72 例	PBL の CA	曝露した看護師の CA 合計の平均は、対照群の 3.7 倍 (11.2 対 3.04) であった ($p<0.0001$)。対照群と比較して、染色体タイプ異常は 3.4 倍、染色体タイプの異常は 4.16 倍であった。
Rombaldi et al., 2009	抗がん薬を扱う職員の遺伝毒性と参加ストレスを評価する	症例対照研究	抗がん薬を扱う薬剤師と看護師 20 例および対照群 20 例	コメットアッセイ、小核試験、TBARS による酸化ストレス測定	コメットアッセイは曝露群で有意に高く、年齢・勤務時間と相関した。酸化ストレスは金曜日に高く月曜日で低い傾向を示した。
Villarini et al., 2011	病院での抗がん薬による環境汚染および抗がん薬取り扱いに関連する遺伝毒性リスクの評価	症例対照研究	中央イタリアの病院で抗がん薬の調製・運搬・投与・廃棄に関わる医療従事者 52 名および対照群 52 名	拭き取り法 (薬局および病棟)、nonwoven スワブ (皮膚曝露評価) によるフルオロラシル、シタラビン測定 尿中 CP、DNA 酸化・除去修復損傷は PBL コメットアッセイで評価 GSTM1, GSTT1, GSTP1 および TP53 遺伝子多型解析	拭き取り検体の 29.3% でフルオロラシルまたはシタラビン陽性、衣服にも汚染が認められた。 看護師の勤務後の尿より 17.5% で CP が検出された。一次 DNA 損傷は曝露した看護師で増加した。
Lowson et al., 2012	看護師の職業性曝露と自然流産リスクを調査する	調査	米 国 Nurses' Health Study II に参加した 8,461 例中、解析対象となった 7,482 例	アンケート ロジスティック回帰による解析	出産 6,707 件、自然流産 775 件を認めた。年齢、経産、交代勤務、勤務時で調製後、抗がん薬曝露は 2 倍の自然流産リスクを認めた。

(次頁へ続く)

(続き)

研究	目的	デザイン	サンプル	方法	結果
<u>Buschini et al., 2013</u>	抗がん薬を扱う看護師のDNA障害を評価する	症例対照研究	北部中部イタリアの5病院的看護師63例と対照群74例	PBLのコメットアッセイ	リンパ球のブライマリDNA障害は少なく2群で有意差がなかったが、コメット/AraC法では対照群が有意に高かった。
<u>Ladeira et al., 2014</u>	フルオロウラシルの表面汚染を調査する 2病院的看護師における細胞質分裂阻害小核試験を用いた遺伝毒性の評価	調査 症例対照研究	ポルトガルの2病院で細胞増殖抑制剤に職業的に曝露する看護師27例と対照群111例	抗がん薬投与エリアでの拭き取り法 PBLの細胞質分裂阻害小核試験	フルオロウラシル汚染は病院間で有意差なし。小核については看護師が対照群より有意に増加していたが、2病院間で有意差なし。多重線形回帰分析では細胞増殖抑制剤曝露と年齢がPBL小核と相関し、喫煙や曝露年数とは相関しなかった。

網掛けは健康影響に関する研究。

作表に際してはONSの表に、2008年以降に新たに発表された研究を中心に7件を追加した(研究欄に下線で表示)。

ANA：米国看護師協会(American Nurses Association), CA：染色体異常(chromosomal aberration), CP：シクロホスファミド水和物(cyclophosphamide), DNA：デオキシリボ核酸(deoxyribonucleic acid), HD：hazardous drug, MTX：メトトレキサート(methotrexate), ONS：米国がん看護学会(Oncology Nursing Society), OR：オッズ比(odds ratio), PBLs：末梢血リンパ球(peripheral blood lymphocytes), PPE：個人保護具(personal protective equipment), SA：自然流産(spontaneous abortion), SCE：姉妹染色体分体交換(sister chromatid exchange)

(ONSガイドラインより作成)

文献

- 1) Sorsa M, Hemminki K, Vainio H. Occupational exposure to anticancer drugs-potential and real hazards. *Mutation Res.* 1985 ; 154 (2) : 135-49.
- 2) 富岡公子, 熊谷信二. 抗がん薬を取り扱う医療従事者の健康リスク. *産業衛誌.* 2005 ; 47 (5) : 195-203.
- 3) NIOSH, p4-6.
- 4) ONS, p4-11.
- 5) Krstev S, Perunicic B, Vidakovic A. Work practice and some adverse health effects in nurses handling antineoplastic drugs. *Med Lav.* 2003 ; 94 (5) : 432-9.
- 6) Deng H, Zhang M, He J, et al. Investigating genetic damage in workers occupationally exposed to methotrexate using three genetic end-points. *Mutagenesis.* 2005 ; 20 (5) : 351-7.
- 7) Rombaldi F, Cassini C, Salvador M, et al. Occupational risk assessment of genotoxicity and oxidative stress in workers handling anti-neoplastic drugs during a working week. *Mutagenesis.* 2009 ; 24 (2) : 143-8.
- 8) Villarini M, Dominici L, Piccinini R, et al. Assessment of primary, oxidative and excision repaired DNA damage in hospital personnel handling antineoplastic drugs. *Mutagenesis.* 2011 ; 26 (3) : 359-69.
- 9) Lawson CC, Rocheleau CM, Whelan EA, et al. Occupational exposures among nurses and risk of spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol.* 2012 ; 206 (4) : 327. e1-8.
- 10) Buschini A, Villarini M, Feretti D, et al. Multicentre study for the evaluation of mutagenic/carcinogenic risk in nurses exposed to antineoplastic drugs : assessment of DNA damage. *Occup Environ Med.* 2013 ; 70 (11) : 789-94.
- 11) Ladeira C, Viegas S, Padua M, et al. Assessment of genotoxic effects in nurses handling cytostatic drugs. *J Toxicol Environ Health A.* 2014 ; 77 (14-16) : 879-87.

- 12) Falck K, Gröhn P, Sorsa M, et al. Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Lancet*. 1979 ; 1 (8128) : 1250-1.
- 13) McDiarmid MA, Oliver MS, Roth TS, et al. Chromosome 5 and 7 abnormalities in oncology personnel handling anticancer drugs. *J Occup Environ Med*. 2010 ; 52 (10) : 1028-34.
- 14) Roth S, Norppa H, Jarventaus H, et al. Analysis of chromosomal aberrations, sister-chromatid exchanges and micronuclei in peripheral lymphocytes of pharmacists before and after working with cytostatic drugs. *Mutat Res*. 1994 ; 325 (4) : 157-62.
- 15) Kopjar N, Garaj-Vrhovac V. Application of the alkaline comet assay in human biomonitoring for genotoxicity : a study on Croatian medical personnel handling antineoplastic drugs. *Mutagenesis*. 2001 ; 16 (1) : 71-8.
- 16) Jakab MG, Major J, Tompa A. Follow-up genotoxicological monitoring of nurses handling antineoplastic drugs. *J Toxicol Environ Health*. 2001 ; 62 (5) : 307-18.

cq1... HDの職業性曝露による妊孕性への影響に対して 配慮することが推奨されるか

推奨	弱い推奨
要約	HD曝露により自然流産など生殖異常のリスク上昇が認められているが、曝露予防対策によりその影響を軽減できる。妊娠第1三半期(13週6日まで)の間はHDの取り扱いを避ける必要があるかについては明確に断言できず、弱い推奨とした。

解説

HDの妊娠への影響に関する研究では、HD治療を受けた患者における悪影響を報告したものは多い。HDの職業性曝露による妊娠への影響に関しても1980年代より複数の研究があり、胎児流産の増加(Selevanetら, 1985/Stuckerら, 1990)、曝露期間に依存した先天性奇形(Hemminkiら, 1985)、新生児低体重と先天性異常(Peelenら, 1999)、そして不妊(Valanisら, 1999)などが報告されている¹⁾。

複数の症例対照研究やアンケート調査においてHD曝露とその転帰について有意な関連が報告されているが、曝露歴の聴取にはリコールバイアスが入りやすいことに注意する必要がある。

Dranitsarisらは、抗がん薬曝露と自然流産、先天奇形、死産との関連について行われた上記の報告を含む7件の研究についてメタアナリシスを行った。抗がん薬曝露と先天奇形(4件)、死産(2件)では有意な関連はみられなかった(それぞれ、OR=1.64; 95% CI: 0.91-2.94, OR=1.16; 95% CI: 0.73-1.82)が、自然流産(5件)とは関連を認め(OR=1.46; 95% CI: 1.11-1.92)、抗がん薬を扱う女性職員においてわずかに自然流産のリスクが上昇することが示された²⁾。このメタアナリシスに用いられた研究は2件を除いて1990年以降の報告であり、ガイドラインに基づいた曝露対策の普及によりその影響が現れにくくなっている可能性がある。Skovらによるデンマークでの症例対照研究では、胎児奇形、流産、低出生体重、早産などのリスクは、十分に保護された環境(適切な安全取り扱い予防策等)によって、HDの職業性曝露の影響が低減すると結論された³⁾⁴⁾。

Fransmanらは、オランダで曝露看護師と対照の非曝露看護師、合計4,393例の健康影響を比較した。抗がん薬への曝露は、取り扱い作業を基に皮膚測定を用いて推定した。高度曝露の看護師は妊娠期間の延長、低体重出生児、早期陣痛の増加を認めた³⁾⁵⁾。

一方、Quansahらが行った6件の文献のメタアナリシスでは、抗がん薬と自然流産で有意な関連は認められなかった(OR=1.35; 95% CI: 0.91-2.01)⁶⁾。

最近の研究では、Lawsonらが、看護師の健康についての大規模コホート研究の一環として行ったアンケート調査により、妊娠第1三半期(13週6日まで)の曝露と12週未満の早期自然流産でリスク増加を認めた(OR=2.13; 95% CI: 1.39-3.27)⁷⁾。

以上より、妊娠中の医療従事者については、ガイドラインに基づいた曝露予防対策を行うとともに、妊娠第1三半期の間はHDの取り扱いを避けるよう配慮してもよいと考えられる。しかしながら、妊娠初期は妊娠に気づかない場合が多いため、妊娠の可能性が

ある場合は常に曝露予防対策を行う必要がある。

文献

- 1) NIOSH, p6.
- 2) Dranitsaris G, Johnston M, Poirier S, et al. Are health care providers who work with cancer drugs at an increased risk for toxic events ? A systematic review and meta-analysis of the literature. J Oncol Pharm Pract. 2005 ; 11 (2) : 69-78. (エビデンスレベル A)
- 3) ONS, p5-11.
- 4) Skov T, Maarup B, Olsen J, et al. Leukaemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs. Br J Ind Med. 1992 ; 49 (12) : 855-61.
- 5) Fransman W, Roeleveld N, Pcelen,S, et al. Nurses with dermal exposure to antineoplastic drugs : reproductive outcomes. Epidemiology. 2007 ; 18 (1) : 112-9.
- 6) Quansah R, Jaakkola JJ. Occupational Exposures and Adverse Pregnancy Outcomes Among Nurses : A Systematic Review and Meta-Analysis. J Womens Health (Larchmt). 2010 ; 19 (10) : 1851-62. (エビデンスレベル A)
- 7) Lawson CC, Rocheleau CM, Whelan EA, et al. Occupational exposures among nurses and risk of spontaneous abortion. Am J Obstet Gynecol. 2012 ; 206 (4) : 327.e1-8. (エビデンスレベル B)

III

曝露の経路と機会

1 HD 曝露の経路

HDの職業性曝露は、吸入や経口摂取、皮膚接触などさまざまな経路で起こることが指摘されている^{1)~5)}(図1)。吸入と皮膚からの吸収が最も頻度の高い曝露経路であるが、手指と口の無意識的な接触や、注射針や鋭利物による外傷に伴う偶発的な注入も起こりうる¹⁾。

HDの調製や投与を行う医療施設内では、薬剤の調製を行う安全キャビネットの前の床やテーブルの上、椅子、ベッドテーブル⁶⁾、椅子の肘置き、病室のカウンター、外来診療室のカウンター⁷⁾、輸液ポンプの前面、輸液スタンドの下の床、化学療法中の患者が使用する便器の前の床、受話器⁸⁾、電話台⁹⁾、エアコンのフィルター¹⁰⁾などから、複数のHDが検出されたことが報告されている。一方、空気サンプル中のHDを測定した研究では、検出濃度以下であったり、検出された場合でも濃度は極めて低いが、これはサンプリング方法や分析方法による問題であると指摘されている¹⁾⁴⁾。また、HD成分は、薬剤そのものに含まれるだけでなく、投与された患者の尿や便などの排泄物、唾液や汗、血液や乳汁、精液などのすべての体液にも含まれる。このため、HD成分を含む飛沫や微粒子、エアロゾルなどの吸入、皮膚や粘膜からのHD成分の吸収、HD汚染された手指での飲食や汚染された食品の摂取などにより、本人が気づかないうちに曝露経路が成立している可能性がある。

2 曝露の機会

米国の各種ガイドラインでは、表7のようにHDの調製作業や運搬、投与、HDを投与された患者のケアや廃棄物の運搬などさまざまな場面での曝露機会が指摘され、医療従事者だけではなく、清掃業者や廃棄物処理業者、洗濯業者などにも職業性曝露の危険が及んでいると考えられている。

特にHD注射薬の調製時やHD錠剤・カプセルの分割・破砕時など、高濃度のHDを取り扱う作業では、曝露量も曝露機会も多いと考えられる。このため、HD注射薬の調製作業は必ず安全キャビネット内で行い、HD錠剤・カプセルの破砕は原則行わずに密封容器を用いた簡易懸濁法を採用するなど、曝露機会の低減に向けた対策が重要である。

HDへの曝露は、目で見たり臭いを感じたりすることが困難な場合が多いため、本人が気づかないうちに起こることが多く、この点は放射性物質による被曝とよく似た特徴を持っている。一方、放射性物質による被曝は、フィルムバッジや線量計などによるモニタリングが可能で、安全性を加味した被曝許容線量も定められているのに対し、HDについては曝露量をモニタリングするための有効な手段は開発されておらず³⁾、安全の目安となる被曝許容量も存在しない³⁾⁴⁾という点で大きく異なっている。遺伝毒性を有するHDに関しては、安全な曝露限度は存在するものではなく、汚染をゼロにすることを目標にしなければならない⁴⁾、と指摘されている。このため、HDの取り扱いに関わるすべての職員は各自の業務内容に応じて必要な曝露防止教育を受け、各施設で定めら

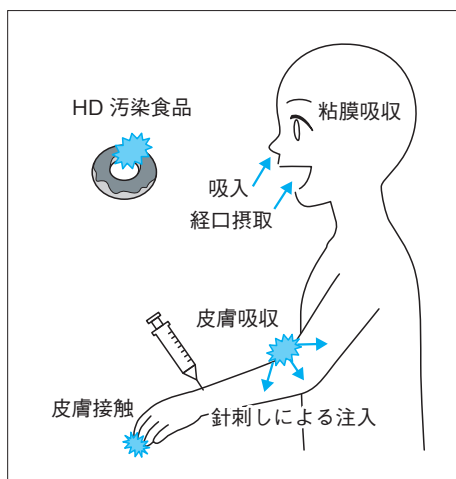


図1 HD曝露の経路

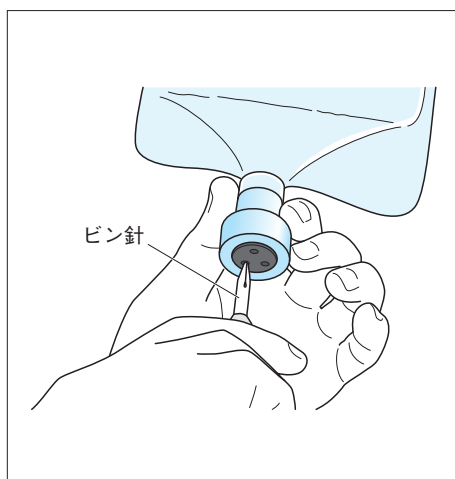


図2 ビン針の刺入

表7 HD曝露の機会^{1) 3) 4) 11)}

1. HDバイアルの粉末や溶解液，HDアンプル液，経口HDなどへの接触や吸入時
 - ・製造の過程でバイアルの外側やパッケージに付着したHDへの接触
 - ・HDアンプルのカットやHDバイアルの開封操作時
 - ・経口HDをパッケージから取り出す時
 - ・HD錠剤を破碎，粉碎，または溶解する時，HDカプセル薬の中身をカプセルから取り出す時（本来，破碎や粉碎および脱カプセルは行ってはならず，密閉容器を用いた簡易懸濁法を採用する）
2. 調製や投与の際に生じるエアロゾルやこぼれて気化したHDの吸入時
 - ・HDを充填した注射器から排出された空気への吸入
 - ・HD入りの輸液バッグに輸液チューブのビン針を刺入する時（図2），および輸液チューブ内を薬液で満たすプライミング作業時（本来，HD入りの輸液によるプライミングは行ってはならない）
 - ・HD入りの輸液ボトルへのエア針の刺入（HD入りの輸液投与の際はエア針を用いてはならない）
3. HD汚染された環境表面との接触時
 - ・HDを置くテーブルやワゴン，輸液スタンド，治療室のカウンターや椅子，治療室や調製室の床，電話台や電話機
 - ・輸液バッグやシリンジの表面に付着した薬剤との接触
4. HDを充填した輸液バッグやシリンジ，輸液チューブから薬液がこぼれた時
 - ・輸液チューブの接続や取り外し時にこぼれた薬液との接触
 - ・輸液チューブ接続部のゆるみやスパイクした部位からの薬液のこぼれ
 - ・こぼれて気化したHDの吸入
 - ・汚染エリアが乾燥した後に空中を浮遊しているHDの吸入
5. HDを投与された患者の排泄物や体液，使用後のリネン類の取り扱い時
 - ・HDを投与された患者の尿や便，唾液，汗，血液，乳汁など，すべての排泄物や体液の取り扱い時
 - ・排泄物や体液によって汚染された衣類やリネンの取り扱い時
6. 調製や投与の過程で生じるHD汚染された廃棄物の取り扱いや運搬廃棄作業時
7. 腔内投与や局所注入投与など，手術室や造影室内での専門的な手技の実施時
8. HDの取り扱いやHD汚染された廃棄物などを処理したあとに個人防護具（PPE）を取り外す時
9. HD取り扱いエリア内での飲食
 - ・HDの調製や投与作業を行うエリア内での飲食物の準備や保管および摂取時
 - ・同エリア内でのガムの摂取や化粧，喫煙など

れた標準的な業務手順を遵守し、安全キャビネットの使用や、汚染の封じ込め対策、適切な PPE の使用 (Ⅳ-②-3) PPE : p43 参照) などにより、HD 曝露を限りなくゼロに近づけるよう取り組む必要がある。

文献

- 1) NIOSH, p3-4.
- 2) ASHP, p34.
- 3) ONS, p11, p26-7, p33-4.
- 4) ISOPP, p3-4.
- 5) OSHA, p1196.
- 6) Connor TH, Anderson RW, Sessink PJ, et al. Surface contamination with antineoplastic agents in six cancer treatment centers in Canada and the United States. Am J Health Syst Pharm. 1999 ; 56 (14) : 1427-32.
- 7) Bussi res JF, Tanguay C, Touzin K, et al. Environmental contamination with hazardous drugs in quebec hospitals. Can J Hosp Pharm. 2012 ; 65 (6) : 428-35.
- 8) Odraska P, Dolezalova L, Kuta J, et al. Evaluation of the efficacy of additional measures introduced for the protection of healthcare personnel handling antineoplastic drugs. Ann Occup Hyg. 2013 ; 57 (2) : 240-50.
- 9) Sugiura S, Asano M, Kinoshita K, et al. Risks to health professionals from hazardous drugs in Japan : a pilot study of environmental and biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide. J Oncol Pharm Pract. 2011 ; 17 (1) : 14-9.
- 10) Yoshida J, Koda S, Nishida S, et al. Association between occupational exposure levels of antineoplastic drugs and work environment in five hospitals in Japan. J Oncol Pharm Pract, 2011 ; 17 (1) : 29-38.
- 11) 濱 宏仁, 平昌正樹, 中西真也, 他. 調製から投与までの総合的な抗がん薬曝露対策の導入とその評価. 医療薬. 2013 ; 39 (12) : 700-10.

IV

曝露予防対策

1 ヒエラルキーコントロール (hierarchy of controls)

ヒエラルキーコントロールとは、職業上の危険性への曝露を排除または最小限にするためのリスクマネジメントの概念である(図3)。職業上の危険性への曝露をコントロールすることは労働者を保護するための基本的な方法であるという考え方にに基づく。この図において上層は下層よりも効果的であることを示しており、実現可能で効果的な方法を選択する手段として用いられる。OSHA¹⁾は、雇用者は労働者を保護するために上位の階層から順に実施するよう求めている。

ONSとISOPP(参考1)は、HDの曝露予防に関するヒエラルキーコントロールを示している。いずれも曝露予防に効果的な機械や器具を使用すること、組織内で設定した指針・手順に従い職員が適切に業務を実施すること、適切なPPEを装着すること、の順に優先度が高い点では同様である。ただし、ONSでは看護師の視点から投与やケア場面における危険物質の拡散防止や曝露防止が強調されているのに対し、ISOPPでは薬

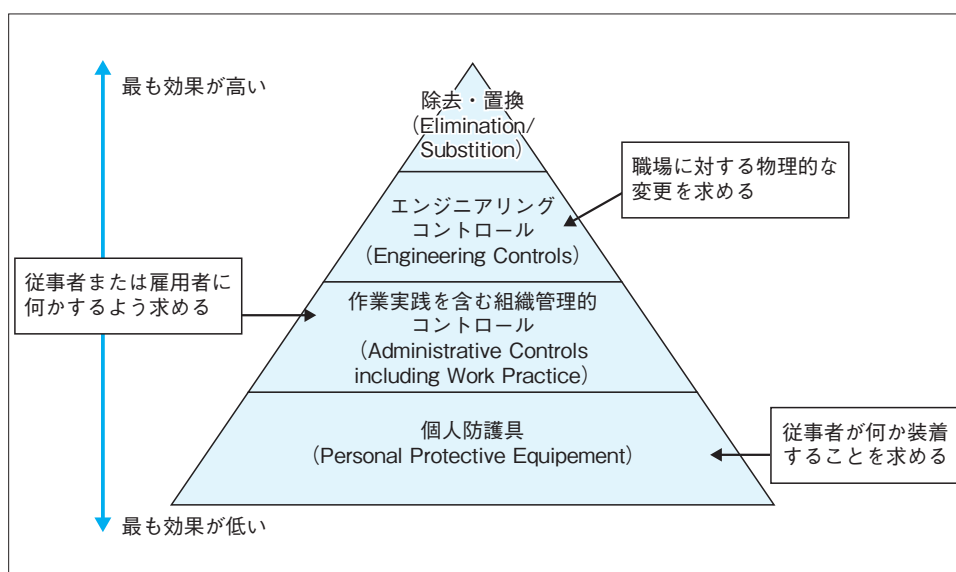


図3 ヒエラルキーコントロール

http://www.osha.gov/dte/grant_materials/fy10/sh-20839-10/hierarchy_of_controls.pdf (2015.3.19アクセス)

参考1 ISOPPのヒエラルキーコントロール³⁾

ISOPPのヒエラルキーコントロールはレベル1～4で分類され、上位のレベルから順に防護策を導入すること、上位のレベルが不可能または不十分な場合、次のレベルを適用することが示されている。最上位はレベル1「除去、置換、代替」であり、レベル2「危険物/汚染源の隔離」、レベル3「エンジニアリング・コントロール/換気」、レベル3B「人事管理/組織対応」、レベル4「個人防護具」と続く。

剤師の視点から調製場面における危険物質の封じ込めが強調されている点で、それぞれの特徴がある。

日本では現在、危険物質の封じ込めに必要な機械・器具が必ずしも使用できない状況、すなわちエンジニアリングコントロール (engineering controls) が十分に行えていない場合が多く、その次に優先度の高い、作業実践を含む組織管理的コントロール (administrative controls including work practice) を徹底することは極めて重要になる。それは、仮に必要な機械・器具を使用できる場合であっても同様である。ONSは、OSHAの作業実践を含む組織管理的コントロールを、組織管理的コントロール (administrative controls) および作業実践のコントロール (work practice controls) の2つの階層に分けて具体的に説明している。そのため、本ガイドラインではその点が強調された ONS のヒエラルキーコントロールに準じ、説明する。なお、ONSに示された各階層の英語表記は、本委員会でも検討し意識した。

1) 危険物質の除去 (elimination of the hazard)

最も効果が高い方法であり、毒性のない、あるいは少ない薬剤に変更すること²⁾³⁾を意味するが、がん薬物療法においては、危険物質の除去や置換は現実的な選択肢ではない²⁾³⁾。

2) 機械・器具によるコントロール (engineering controls)

発生源で有害性を消失させるか、職員を有害物から隔離することで曝露を減らす方法である。具体的には、有害物質を封じ込める、または適切な換気を行うよう設計されている機械・器具、すなわち安全キャビネット、アイソレーター、閉鎖式薬物移送システム (closed system drug transfer devices : CSTD) を使用することを指す²⁾。ただし、安全キャビネットはキャビネット内での汚染発生を防止するものではなく、その有効性は使用する調製者の適切な技術に委ねられること⁴⁾、CSTDは安全キャビネットの代用にはできないこと⁴⁾⁵⁾、安全キャビネットも CSTD の代用にはならないことに留意する必要がある。

3) 組織管理的コントロール (administrative controls)

HDの曝露予防のための安全プログラムの根幹をなすものであり、指針²⁾、手順²⁾³⁾、スケジューリング業務²⁾³⁾、職員の教育および訓練²⁾³⁾、能力の評価²⁾³⁾を含む。各組織は、HDの調製、運搬・保管、投与、廃棄、投与中・投与後の患者の排泄物・体液/排泄物の取り扱い、HDがこぼれた (スピル) 時の安全な取り扱いに関する指針²⁾および手順²⁾³⁾を設定する必要がある²⁾³⁾。また、HDを取り扱う職員は、取り扱う程度にかかわらず、上記の指針・手順について教育・訓練を受ける必要がある。

4) 作業実践のコントロール (work practice controls)

前述の各コントロールに従い、適切に業務を実施することである。HDの調製、運搬・保管、投与、廃棄、投与中・投与後の患者の排泄物・体液/リネン類の取り扱いに関わるあらゆる日常業務の際、HD汚染の発生を最小限にするだけでなく、これらの日常業務やHD容器の破損、こぼれ (スピル) が起きた際に発生する不注意な汚染を可能な限り封じ込めることを含む²⁾。各組織においては、調製や投与など前述の職員のHD取り扱いの場面を直接観察することが必要である²⁾。

5) 個人防護具 (PPE)

個々の医療従事者を職業性曝露から保護するものであり、抗がん薬耐性試験済の手袋・ガウン、マスク、保護メガネ（フェイスシールド、ゴーグル）²⁾³⁾、その他の防護具²⁾を指す。HDが、安全キャビネットやCSTDを使用して調製・投与準備された場合でも、その取り扱いの際にPPEを省略することはできない。取り扱いの各場面に適切なPPEを選択し、適切な方法で装着・除去することが必要である（Ⅳ-[2]-3) PPE：p43 参照）。

文献

- 1) Centers for Disease Control and Prevention：Hierarchy of Controls.
<http://www.cdc.gov/niosh/topics/hierarchy/>（2015.3.19アクセス）
- 2) ONS, p18-27.
- 3) ISOPP, p15-6.
- 4) ASHP, p74-5.
- 5) NIOSH, p44.

2 推奨される環境・物品等

1) 生物学的安全キャビネット/アイソレーター

1. 前提

HDの混合、調製、液体の注入は、HDが作業域を汚染しないように設計された生物学的安全キャビネット (biological safety cabinet, 以下安全キャビネット) もしくは、無菌調製用密封アイソレーターで行う^{1)~4)}。すべてのHDの調製は、他の業務から隔てられた専用の区域で行うことが推奨されており、その管理区域は、他のスタッフが立ち入らないよう警告を明確に表示する必要がある。また、HDの準備エリアおよびその管理区域では飲食、喫煙などを禁止する⁵⁾。

2. 装置

安全キャビネットは、調製者の職業性曝露を防ぎ、調製環境の汚染を防止するようにデザインされた装置である。

一方、クリーンベンチは、装置外からの異物の混入を防ぐために内部を陽圧にして、無菌環境を提供する。このユニットは調製者に風流が向かって出ていくため、薬剤の無菌性は保たれるが、調製者や他のスタッフへ曝露を増大させる。このため、クリーンベンチはHDの調製に使用してはならない^{3) 5)}。図4にクリーンベンチと安全キャビネットの違いを示す。

安全キャビネットは、大きくⅠ、Ⅱ、Ⅲの3つのクラスに分類されている(表8)。さらに、安全キャビネットクラスⅡは4つのタイプに分類される(A1, A2, B1, B2)(表9, 図5)。HDの調製には、クラスⅡの安全キャビネットのうち、タイプB2を用いることが最も推奨される。クラスⅡタイプB2は、キャビネット内の空気が、100%屋外に放出され内部の高い清浄機能を維持できる。

クラスⅡタイプB1, クラスⅡタイプA2も許容されるが、一部空気の循環があるため、

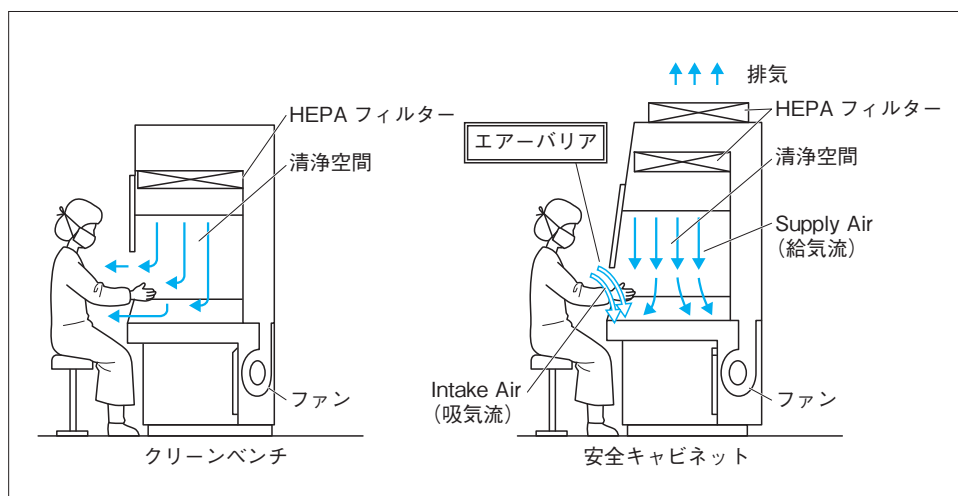


図4 クリーンベンチと安全キャビネットの構造的相違

(日本病院薬剤師会. 抗がん薬調製マニュアル 第3版, じほう, 2014より作成)

表8 安全キャビネットのクラス分類と特徴 (JIS規格 K3800 2009年より)

クラスⅠ	作業者への曝露・感染防止は可能だが、無菌操作を必要としない場合に使用する。
クラスⅡ	作業者への曝露・感染防止が可能であり、無菌操作を必要とする場合に使用する。
クラスⅢ	高度の危険性を持つ生物材料を取り扱うことが可能な開口部のない密閉形のキャビネットである。作業用の手袋、試料および器具の出し入れ用の高圧滅菌器等を装備する。流入空気と排気の両方を HEPA フィルターで処理し、作業空間は作業室に対して陰圧である。

表9 安全キャビネットクラスⅡのタイプ分類 (JIS規格 K3800 2009年より)

	タイプ A1	タイプ A2	タイプ B1	タイプ B2	
使用目的	生物材料および不揮発性有害物質の取り扱い。少量の揮発性物質・ガスの取り扱いを含む。		生物材料および相当量の揮発性有害物質の取り扱い		
排気	室内排気。少量の揮発性有害物質・ガスの使用には、開放式接続ダクトによる室外排気。		密閉式接続ダクトによる室外排気		
吸気流平均風速	0.4m/s 以上	0.5m/s 以上			
間口1m当たりの平均排気量	0.066m³/s 以上	0.100m³/s 以上			

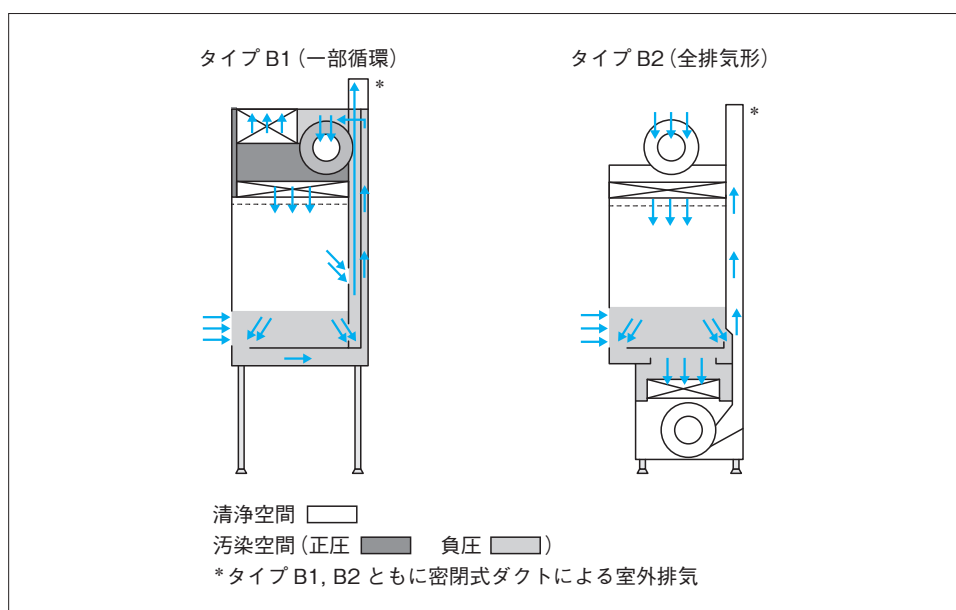


図5 安全キャビネットクラスⅡの構造および特徴の例 (JIS規格 K3800 2009年より)

CSTDを使う場合、または、極めて微量の揮発性の HD を取り扱う場合を除いて、揮発性がある HD の調製に用いるべきではない^{1)~5)}。

安全キャビネットクラスⅡの問題点として、HEPA フィルターからの HD のエアロゾルの排出、安全キャビネット前面からの薬剤漏れが指摘され、より厳重な作業ができるクラスⅢやアイソレーターが推奨されている^{1)~4)}。

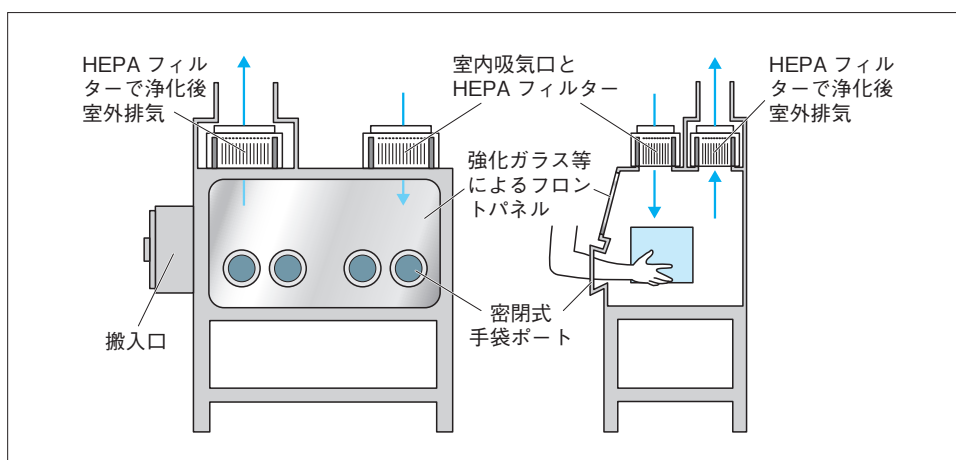


図6 安全キャビネットクラスⅢの構造および特徴の例

(BMBL, 2009より作成)

クラスⅢは、完全密閉式になっており、内部は陰圧に保たれ、キャビネット前面に取り付けられた手袋を用いて調製を行うグローブボックス式になっている。毒性の高い、または感染性物質の使用のために設計されている²⁾³⁾(図6)⁶⁾。クラスⅢは、隔離された環境で、特殊な搬入システムを使用して無菌状態を保てばアイソレーター同様の機能になる³⁾。

アイソレーターは、作業の準備から廃棄までの全プロセスを周囲の環境から隔離された無菌環境で行える装置である。アイソレーターは密封されているか、もしくは微生物を捕集できるフィルターシステム(最低でもHEPA)を通して空気が供給されており、再現可能な方法で汚染物質を除去できる³⁾。揮発性薬物を調製する場合には、アイソレーターからの排気を適切に建物外に換気できるような設計にする³⁾。クラスⅡの安全キャビネットと異なり、HDの調製で使用するアイソレーターには統一された設計もしくは性能基準はない⁴⁾。

いずれのタイプを選択した場合も、適切な設置と保守点検を行い、その性能が保証できるようにする。

3. 環境

HDの空気中の濃度を上昇させないように十分に換気されたエリアで洗浄および無毒化作業を行う¹⁾。安全キャビネット、アイソレーターの洗浄、消毒はトレーニングを受けた作業員の職責であり、文書化された手順に従って行う。安全キャビネット内の汚染レベルを低減するために、一定時間経過後、1日の作業終了時に洗浄を行う。安全キャビネット等の清掃は、HDの洗浄と無毒化が必要である。水洗いを基本とするが、汚染した薬剤の種類によって2%次亜塩素酸ナトリウムおよび1%チオ硫酸ナトリウムを使用することも考慮する⁷⁾。これらの薬剤の使用が困難な場合であっても、アルコールによる清掃は避け、水拭きを繰り返し行う。1日の作業を始める前に無菌性を確保を目的にアルコールによる拭き取りを行う⁷⁾。

定期的なメンテナンスその他の理由で、安全キャビネットのスイッチを切った場合に

は、調製を行うエリアの空気が完全に排気されるまで十分に換気する³⁾⁷⁾。

文献

- 1) NIOSH, p13-6.
- 2) ASHP, p74-5, Appendix A,B.
- 3) ISOPP, p18-9, p31-42, p55-61.
- 4) ONS, p19-20.
- 5) OSHA, p1196-8.
- 6) Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (BMBL) 5th Edition, 2009.
- 7) 日本病院薬剤師会監修. 抗がん薬調製マニュアル 第3版, じほう, 2014, p69-70, 73-8.

CQ2... HD調製時に安全キャビネットの使用が推奨されるか

推奨	強い推奨
要約	安全キャビネットを使用することにより、HDの環境への汚染や曝露が減少する。適切な安全キャビネットのクラスタイプを選択し、排気に注意し、安全な取り扱い手順を順守する必要がある。

解説

HDを調製する際、安全キャビネット使用の有無が、環境およびヒトへの曝露にどう影響するかモニタリングを行った研究結果が報告されている^{1)~10)}。

Nealらは、外部排気できない状況でHDを調製した研究では、調製準備室の200~320時間中の空気サンプルからフルオロウラシルが0.12~82.26ng/L、シクロホスファミドが370ng/L検出され、安全キャビネットを使用しない調製は、汚染を拡大する可能性が示唆されることを報告している¹⁾。

Andersonらは、クリーンベンチと安全キャビネットにおいてHD調製後の調製者の尿中の変異原性を研究し、クリーンベンチ内で調製したすべての職員の尿中に変異原性が検出され、一方、安全キャビネット使用群は、尿中に全く変異原性は検出されなかったことを報告している²⁾。また、Jakabらは、クリーンベンチを使用している病院の看護師は、安全キャビネットを使用している病院の看護師より大幅に染色体異常などの遺伝毒性が検出されたことを報告している³⁾。このような結果から、クリーンベンチではなく、安全キャビネットの使用が必要である。

安全キャビネットの使用により、HDへの曝露が減少したことが複数報告されている。McDiarmidらは、安全キャビネット内で、適切な無菌技術およびHDの安全な取り扱い推奨手順を実施することにより、作業室環境へのフルオロウラシルの分散が低下したことを報告している⁴⁾。McDevittらは、安全キャビネット外の空気中のサンプルからシクロホスファミド水和物が検出されなかったことを報告している⁵⁾。Sugiuraらは、安全キャビネットを使用し、安全な取り扱いを行った調製者の尿中にシクロホスファミド水和物が検出されなかったことを報告している⁶⁾。

一方、Pethranらは、安全キャビネットの使用にもかかわらず、HDの汚染を検出したことを報告している⁷⁾。Sessinkらは、安全キャビネット内でシクロホスファミド水和物、フルオロウラシル、メトトレキサートを調製した際、安全キャビネット内からすべての薬剤の汚染が検出され、また、安全キャビネット前の床からはフルオロウラシルが検出され、調製者の尿中からシクロホスファミド水和物が検出されたことを報告している⁸⁾。以上より、安全キャビネットの使用のみでは曝露を防止できず、また、適切な無菌技術およびHDの安全な取り扱い手順を実施できない場合、汚染が広がる可能性がある。

近藤らは、室内排気型であるクラスⅡタイプA1の安全キャビネットを適切に使用しなかったために公務災害を認定されたことを報告している。この事例では、安全キャビネットの排気が当たる付近に室内空調の排気口があり、その真下で作業していた調製者が、調製薬剤の約50%を占めるシトラビンによって集中的に曝露した。その結果、シタ

ラビン特有の副作用と一致する，紅斑・皮疹が出現し，また，眼脂・結膜充血・倦怠感・熱感・呼吸困難が出現した⁹⁾。

裏付けとなる論文は，例数が少数の報告が多いことからエビデンスレベルは低い，安全キャビネットを使用することにより，HDの環境への汚染や曝露が減少することは明らかである。適切な安全キャビネットのクラスタイプを選択し，排気に注意し，安全な取り扱い手順を順守する必要がある。しかし，完全に調製者への曝露を防止することはできないため，CSTDの使用およびPPEなどの防護策を必ず行う必要がある。

文献

- 1) deWerk Neal A, Wadden RA, Chiou, WL. Exposure of hospital workers to airborne antineoplastic agents. Am J Hosp Pharm. 1983 ; 40 (4) : 597-601. (エビデンスレベル C)
- 2) Anderson RW, Puckett WH Jr, Dana WJ, et al. Risk of handling injectable antineoplastic agents. Am J Hosp Pharm. 1982 ; 39 (11) : 1881-7. (エビデンスレベル C)
- 3) Jakab MG, Major J, Tompa A. Follow-up genotoxicological monitoring of nurses handling antineoplastic drugs. J Toxicol Environ Health A. 2001 ; 62 (5) : 307-18. (エビデンスレベル C)
- 4) McDiarmid MA, Egan T, Furio M, et al. Sampling for airborne fluorouracil in a hospital drug preparation area. Am J Hosp Pharm. 1986 ; 43 (8) : 1942-5. (エビデンスレベル C)
- 5) McDevitt JJ, Lees PS, McDiarmid MA. Exposure of hospital pharmacists and nurses to antineoplastic agents. J Occup Med. 1993 ; 35 (1) : 57-60. (エビデンスレベル C)
- 6) Sugiura S, Asano M, Kinoshita K, et al. Risks to health professionals from hazardous drugs in Japan : A pilot study of environmental and biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide. J Oncol Pharm Pract. 2011 ; 17 (1) : 14-9. (エビデンスレベル C)
- 7) Pethran A, Schierl R, Hauff K, et al. Uptake of antineoplastic agents in pharmacy and hospital personnel. Part I : monitoring of urinary concentrations. Int Arch Occup Environ Health. 2003 ; 76 (1) : 5-10. (エビデンスレベル C)
- 8) Sessink PJ, Anzion RB, Van den Broek PH, et al. Detection of contamination with antineoplastic agents in a hospital pharmacy department. Pharm Weekbl Sci. 1992 ; 14 (1) : 16-22. (エビデンスレベル C)
- 9) 近藤昌子, 川上典子, 長山 晃, 他. シタラビンが原因と推定される職業性被曝を受けた薬剤師の事例. 日病薬師会誌. 2011 ; 47 (10) : 1255-9. (エビデンスレベル C)
- 10) 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. 2006 ; 63 (18) : 1736-44. (エビデンスレベル C)

2) 閉鎖式薬物移送システム (CSTD)

1. 前提

閉鎖式薬物移送システム (closed system drug transfer device : CSTD) の使用は、発生源で HD を封じ込め、ヒトおよび環境への汚染を防止するために有効である³⁾。CSTD とは、薬剤を調製・投与する際に、外部の汚染物質がシステム内に混入することを防ぐと同時に、液状あるいは気化/エアロゾル化した HD が外に漏れ出すことを防ぐ構造を有する器具である¹⁾³⁾。CSTD は HD の調製において安全キャビネットの代用にはならないが、安全キャビネット内で使用することにより HD の汚染を軽減できる¹⁾²⁾。

投与時に輸液セットを取り付け、ラインにプライミングする際にも、HD の漏れが起こる可能性について示されており⁴⁾、HD の職業性曝露を防ぐために HD の調製および投与には CSTD を使用することが推奨される^{1)~4)}。

2. 器具

調製時に使用する器具は、大きく分けてフィルター式と機械式の2種類がある(図7)。フィルター式は、密度 $0.22\mu\text{m}$ のフィルターや HEPA フィルターで、完全に HD を捕集することはできない。活性炭フィルターは一時的に蒸気を吸収できる。しかし、いずれも飽和状態になり、再放出される可能性があり、最大負荷、作業条件、最短および最長保持時間についての試験を行う必要がある。ISOPP ではフィルター式を CSTD とは認定していない³⁾。CSTD の定義について表10に示す。

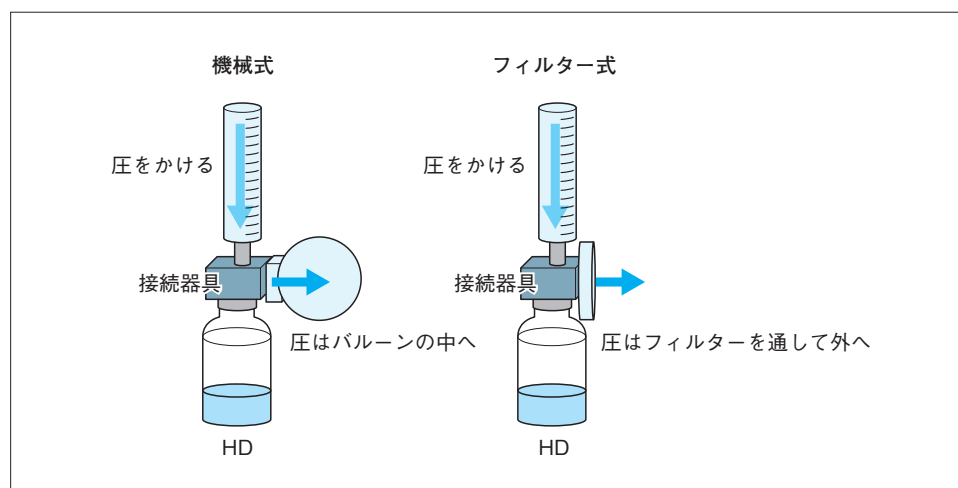


図7 調製時に使用する接続器具 (例)

表10 CSTDの定義

ISOPP	NIOSH
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、危険性薬物がシステム外に漏れ出すこと、あるいは濃縮蒸気が漏れ出すことを機械的に防ぐ器具である。	環境中の汚染を別の系に移すことを機械的に抑え、危険性医薬品や揮発性の汚染を系の外に逃がさないもの。

日本の現状は、2014年現在診療報酬上の要件として悪性腫瘍に対して用いる注射薬に閉鎖式接続器具を用いて、無菌製剤処理を行った場合に、揮発性の高い薬剤（イホスファミド、シクロホスファミド水和物、ベンダムスチン塩酸塩）は150点、その他は100点の無菌製剤処理料の保険適応がある。この閉鎖式接続器具とは、バイアル内外の差圧を調節する機構を有することにより、薬剤の飛散等を防止する器具とされている。日本の診療報酬上の閉鎖式接続器具は、フィルター式も含まれ作業条件を考慮して使用は可能である。しかし、海外のCSTDとは厳密には同じものではないと考えられる。

文献

- 1) NIOSH, p44.
- 2) ASHP, p75.
- 3) ISOPP, p27-30.
- 4) ONS, p21.

CQ3... HD調製時に閉鎖式薬物移送システム (CSTD) の使用が推奨されるか

推奨	強い推奨
要約	CSTDを用いた調製は、針とシリンジを用いた調製に比べ、HDの汚染のレベルおよび濃度が減少する。このことから、職業性曝露を防止のためにCSTDの使用が推奨される。

解説

PPEなどの曝露防止の装備や安全キャビネットを使用してもHDに曝露する危険性がある。この危険性を予防する手段として、CSTDが有用であることが報告されている^{1)~6)}。

Sessinkらは、シクロホスファミド水和物による表面汚染について、針とシリンジを用いた従来の標準的な調製技術に比べ、CSTDを用いることにより安全キャビネット表面、安全キャビネット前面、床、カウンターの汚染レベルの有意な減少が観察され、CSTDの使用はHDの曝露から医療従事者を保護できると報告している¹⁾。さらに彼らは、従来の標準的な調製技術に比べCSTDを使用することで、シクロホスファミド水和物以外にイホスファミドおよびフルオロウラシルによる表面汚染を減少することができたと報告している³⁾。

Favierらは、ドキシソルビシン塩酸塩とシクロホスファミド水和物の調製においてCSTDの導入前後に環境汚染のレベルを比較して、作業台の汚染頻度が導入前の88%から導入後の6%に減少し、HDの表面汚染頻度が84%から0%に減少し、また環境汚染頻度が18%から6%に減少したことを報告している²⁾。

Yoshidaらは、CSTDの使用により、手袋および安全キャビネット内部の作業面、安全キャビネットの吸気口前面、準備室のステンレス製トレイ、作業台、床の拭き取りサンプルすべてにおいて、シクロホスファミド水和物の表面汚染が減少したことを報告している。また、調製した薬剤師の24時間の尿サンプルについてもシクロホスファミド水和物の量が減少したことを報告している⁴⁾。Wickらは、クラスⅡの安全キャビネットにおいてCSTDを使用し、シクロホスファミド水和物、イホスファミドの尿中汚染レベルが減少したことを報告している⁵⁾。

De Ausenらは、3つのCSTD (ChemoClave[®], OnGuard[®], およびPhaSeal[®]) を使用した場合の^{99m}Tc溶液の漏れについて調査し、PhaSeal[®]がChemoClave[®], OnGuard[®]に比べ漏れが少なかったことを報告している⁶⁾。西垣らは、クレーブ[®]オンコロジーシステム (ChemoClave[®]) およびPhaSeal[®]を用いた調製においてシクロホスファミド水和物による汚染のレベルを比較し、いずれを用いても針とシリンジによる従来の調製より汚染は微量であったこと、そしてシクロホスファミド水和物の濃度は、従来の調製で2.5ng (0.4~100.1ng), ChemoClave[®]では1.1ng (0.2~254.0ng), PhaSeal[®]では0.5ng (0.1~2.0ng)であったことを報告している⁷⁾。佐藤らは、ケモセーフ[®]の使用前後のシクロホスファミド水和物の環境汚染量を測定し、安全キャビネット内部前面、安全キャビネット下床、作業台の汚染量が減少したことを報告している⁸⁾。

濱らは、揮発性薬剤以外やインフュージョンポンプへの調製も含めて CSTD を使用することで汚染が減少することを報告している⁹⁾。

以上より、CSTD を用いた調製は、従来の針とシリンジを用いた調製に比べ、HD の汚染レベルおよび濃度が減少し、調製者への曝露も減少する。さらに、調製薬物の表面汚染、安全キャビネット内の汚染を減少させることにより、環境への汚染減少につながる。裏付けとなる論文は、少数報告が多いことからエビデンスレベルは低いが、職業性曝露の防止のために器具の構造および特徴を考慮して CSTD を使用することが必要である。

文献

- 1) Sessink PJ, Trahan J, Coyne. Reduction in Surface Contamination With Cyclophosphamide in 30 US Hospital Pharmacies Following Implementation of a Closed-System Drug Transfer Device. *Hosp Pharm*. 2013 ; 48 (3) : 204-12. (エビデンスレベル C)
- 2) Favier B, Labrosse H, Gilles-Afchain L, et al. The PhaSeal (R) system : impact of its use on workplace contamination and duration of chemotherapy preparation. *J Oncol Pharm Pract*, 2012 ; 18 (1) : 37-45. (エビデンスレベル C)
- 3) Sessink PJ, Connor TH, Jorgenson JA, et al. 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*, 2011 ; 17 (1) : 39-48. (エビデンスレベル C)
- 4) Yoshida J, Tei G, Mochizuki C, et al. Use of a closed system device to reduce occupational contamination and exposure to antineoplastic drugs in the hospital work environment. *Ann Occup Hyg*, 2009 ; 53 (2) : 153-60. (エビデンスレベル C)
- 5) Wick C, Slawson MH, Jorgenson JA, et al. Using a closed-system protective device to reduce personnel exposure to antineoplastic agents. *Am J Health Syst Pharm*, 2003 ; 60 (22) : 2314-20. (エビデンスレベル C)
- 6) De Ausen L, DeFreitas EF, Littleton L, et al. Leakage from closed-system transfer devices as detected by a radioactive tracer. *Am J Health Syst Pharm*. 2013 ; 70 (7) : 619-23. (エビデンスレベル C)
- 7) 西垣玲奈, 紺野英里, 杉安美紀, 他. 抗がん薬による被曝防止を目的とした閉鎖式混合調製器具の有用性の検討. *日病薬師会誌*. 2010 ; 46 (1) : 113-7. (エビデンスレベル C)
- 8) 佐藤淳也, 森 恵, 熊谷真澄, 他. 抗がん剤調製に使用する閉鎖式調製器具「ケモセーフ®」の有用性評価. *日病薬師会誌*. 2012 ; 48 (4) : 441-4. (エビデンスレベル C)
- 9) 濱 宏仁, 平島正樹, 中西真也, 他. 調製から投与までの総合的な抗がん薬曝露対策の導入とその評価. *医療薬*. 2013 ; 39 (12) : 700-10. (エビデンスレベル C)

3) 個人防護具 (PPE)

1. 前提

HDを取り扱うすべての職員 (HDの包装開封, 取りそろえ, 調製, 運搬, 投与, 廃棄, こぼれ (スピル) 時, 清掃等に関わる職員) は, PPEの装着が必要である¹⁾³⁾⁴⁾。HDから職員を護る適切なPPEの選択およびPPEの安全な取り扱い方法を熟知するため, 各施設においてPPEの使い方と安全な取り扱い方法に関する指針を作成する¹⁾³⁾。この指針に従い, HDを取り扱う職員は, PPEの使い方と安全な取り扱い方法についてのトレーニングを受けなくてはならない¹⁾³⁾。CSTDを使用している場合であっても, PPEの装着は必要である¹⁾。

HDを取り扱う作業終了後は, 汚染に注意しながらPPEを外す²⁾。使用後のPPEは, 再利用せずHD専用の廃棄容器に捨てる²⁾³⁾⁵⁾。PPEの装着前後は, 石鹸で手を洗う^{1)~3)}。

2. 適切な PPE の選択

PPEには, 手袋, マスク, ガウン, 保護メガネ (フェイスシールド, ゴーグル), その他の防護具が存在し, 汚染源と作業者を一時的に隔てることできる³⁾⁴⁾。作業対象物質に対して汚染防護効果が立証されたPPEを用いることが重要である^{1)~5)}。また, 非無菌調製時 (経口HD調剤時) も, 作業者はPPEを着用すべきである³⁾。

1) 手袋

抗がん薬を取り扱う際は, 抗がん薬耐性試験済みの手袋を使用する。または, 米国材料試験協会 (American Society for Testing and Materials: ASTM) では手袋に対するHDの浸透性を評価する基準が定められていることから, ASTM基準に準拠したものを使用する¹⁾²⁾⁴⁾。

- ・HDを取り扱う手袋は, NIOSH, ASHP, ISOPP, ONSでは30分に1回の交換が推奨され, OSHAでは60分に1回の交換が推奨されている^{1)~5)}。加えて, ASTMによる手袋に対する抗がん薬の浸透試験の結果などを踏まえ, 原則として30分に1回の手袋の交換が推奨される。ただし, 手袋の汚染や破損が確認された場合は, 直ちに新しい手袋に交換する^{1)~4)}。
- ・パウダーフリーの手袋が推奨される^{1)~5)}。
- ・手袋着用時は, 破損がないか確認する¹⁾³⁾⁴⁾。
- ・手袋は二重に着用し, 内側の手袋は, ガウンの袖の内側に入れ, 外側の手袋は, ガウンの袖を覆うようにして装着する^{1)~5)}。
- ・手袋の素材は, ニトリル製, ネオプレン製, ポリウレタン製, ラテックス製のものを使用する。ラテックスアレルギーの場合には, ラテックス製を避ける^{2)~4)}。

2) ガウン

ガウン着用の目的は曝露防止であり, HD調製・調剤時, 飛散や付着の可能性がある投与時, こぼれ (スピル) 処理時は着用しなければならない^{2)~4)}。HDを使用する際に着用するガウンは, 使い捨てであり, 糸くずが出ず, 低浸透性の繊維 (ポリエチレンでコートされたポリプロピレン素材, ポリエチレン製またはポリビニル製) を使用したもので, 後ろ開きで前が閉じており, 長袖で袖が絞ってあるものを使用する^{1)~5)}。

3) マスク

HDの調製・調剤時、注射剤の投与時、散剤内服介助時、吸入介助時、こぼれ（スピル）清掃時は、呼吸器保護が必要である。HD取り扱い時に使用するマスクは、フィッティング試験済みのもので OSHA の Respiratory Protection Standard に準拠した N95 またはそれ以上の性能を持つマスクを使用する（CQ5：p49 参照）¹⁾³⁾⁴⁾。特に安全キャビネットやアイソレーター、CSTD の使用がない場合、飛散により吸入の可能性がある場合には、N95 マスクが必要である。ただし、適切な調製手技を前提に安全キャビネットやアイソレーター、CSTD を使用して調製を行う場合、および適切な投与手技を前提に CSTD を使用して投与を行う場合は、サージカルマスクが許容できる可能性がある。

4) その他の PPE

HD の飛び散りやエアロゾルから目や顔を保護するため、保護メガネ（フェイスシールド、ゴーグル）が使用される^{1)~5)}。皮膚保護の観点から踏まえるとフェイスシールドが推奨される。靴カバーや髪の毛を覆うフードは、無菌性を保つ目的と汚染の持ち出しを防ぐ目的で使用される²⁾³⁾。また、髭のある男性は、別途、髭（ひげ）を覆うカバーが必要となる²⁾³⁾。

3. 主な業務で装着が必要となる PPE

HD の調製・投与、患者のケア、投与環境の清掃などの主な業務で装着が必要となる PPE を表 11～13 に示した。これらの内容は、主要なガイドライン^{1)~6)}の記載内容を参照しながらガイドライン作成委員会で検討し、以下の判断基準に従って決定した。

なお、表に示した内容は標準的な PPE を提示したものであり、これらを装着しても HD 曝露を完全に防止できるわけではない。また、各施設ですでに用いられている PPE の内容が、表の内容に比較してより厳格である場合は、簡易化を推奨するものではない。

<必要な PPE の判断基準>

- ・二重手袋：HD に触れる危険性がある場面で必ず装着する。
- ・一重手袋：微量ながらも HD に触れる危険性がある場面で必ず装着する。
- ・ガウン：HD に触れる危険性がある場面で必ず装着する。
- ・目の保護：HD が目に触れる危険性がある場面で必ず保護メガネ（フェイスシールド、ゴーグル）を装着し、顔面全体の保護が必要な場合はフェイスシールドを装着する。
- ・N95 マスク：HD を吸入する危険性がある場面で必ず装着する。
- ・サージカルマスク：微量ながらも HD に触れる危険性がある場面や HD を含む塵埃^{じんあい}を吸入する危険性がある場面で必ず装着し、手指と口の接触や塵埃の吸入を防止する。

4. PPE の適切な外し方

PPE を外す際は、表面が HD 汚染しているという前提で、表面が直接皮膚に接触しないよう中表（なかおもて）にして外す。二重手袋をしている場合は、①外側手袋、②保護メガネ、③ガウン、④マスク、⑤内側手袋の順で外す。安全キャビネットでの調製終了後は、外側の手袋は安全キャビネット内で外す。一重手袋をしている場合は、①手袋、②保護メガネ、③ガウン、④マスクの順で外す。

表11 HD取り扱い作業に必要なPPE

剤型		業務	手袋 (◎二重 ○一重)	ガウン	保護メガネ	マスク (◎N95 ○サージカルマスク)
注射剤		調製	◎	○	○	◎ ^{*1}
		投与 ^{*2}	◎	○	○	◎ ^{*3}
経口薬	錠剤・ カプセル	内服介助	○ ^{*4}	×	×	×
		簡易懸濁	○	×	×	×
		経管注入	◎	○	○	○
	散剤	調剤	◎	○	○	◎
		内服介助	◎	○	○	◎ ^{*5}
吸入剤		調製	◎	○	○	◎
		吸入介助	◎	○	○	◎
軟膏		塗布	◎	○	×	×
坐剤		挿入	◎	×	×	×
すべての剤型		運搬	○	×	×	○

○：必要，×：通常は不要

^{*1}適切な調製手技を前提に，安全キャビネットやアイソレーター，CSTDを使用して行う場合はサージカルマスクが許容できる可能性がある。^{*2}静脈，皮下，筋肉内投与，腔内注入。^{*3}適切な投与手技を前提に，CSTD投与システムを使用する場合はサージカルマスクが許容できる可能性がある。^{*4}一重手袋をするか，直接手で触れないように扱う。^{*5}やむを得ずサージカルマスクを使用する場合は，吸気による吸引を避けるため，顔に近づけないようにして取り扱う。

表12 HD投与患者のケア時に必要なPPE

ケア内容	手袋 (◎二重 ○一重)	ガウン	保護メガネ	マスク (◎N95 ○サージカルマスク)
排泄物や吐物の取り扱い	○	○ ^{*1}	○ ^{*2}	○
排泄物や吐物で汚染されたりネン類の取り扱い	○	○ ^{*1}	○ ^{*2}	○
リネン類の取り扱い	○	×	×	○

^{*1}液体物質の浸透を防げるものであれば可^{*2}特に飛散の可能性がある場合はフェイスシールドを選択する。

表13 HD投与環境の清掃等に必要なPPE

ケア内容	手袋 (◎二重 ○一重)	ガウン	保護メガネ	マスク (◎N95 ○サージカルマスク)
こぼれ(スpill)時 ^{*1} の片づけ	◎	○	○	◎
通常の室内清掃	○	×	×	○
HD廃棄物の運搬	○	×	×	○

^{*1}汚染状況によりこのほか靴カバーを追加する。

文献

- 1) NIOSH, p1-8, 10-9.
- 2) ASHP, p75-7, Appendix C, D.
- 3) ISOPP, Supplement 13 : 1-81.
- 4) ONS, p25-7.
- 5) OSHA, p1197-9.
- 6) NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2014.

CQ4... HD調製時に個人防護具(PPE)の着用が推奨されるか

推奨	強い推奨
要約	HD薬調製時および経口抗がん薬の粉碎、脱カプセル時の環境汚染および体内曝露が明らかであることから、HD薬調製時のPPEの着用を推奨する。

解説

HDのミキシングを行う抗がん薬調製室の床、大気の汚染だけでなく、HD調製者のガウンや手袋、マスクなどからもHDの汚染が報告されている^{1)~12)}。また、HD調製者の尿や呼気からHDおよびその代謝物の検出が報告されている¹⁾²⁾。以上より、HD調製時にはPPEは必須である。

HDの摂取ルートは、エアロゾルの吸い込み、皮膚吸収、飲食物からの摂取などがある。

SessinkやMinoiaらの研究によれば、抗がん薬調製環境中の大気から、シクロホスファミド水和物やイホスファミドなどの揮発性抗がん薬が検出された³⁾⁴⁾。また、Sessinkの別の研究から、抗がん薬調製者が着用しているマスクや呼気からも抗がん薬が確認された⁵⁾⁶⁾。

Stellmanにより行われた蛍光色素をHDに見立てミキシングした研究では、安全キャビネットを使用した場合であっても、ガウン(チェストカバー)の汚染が報告された⁷⁾。ガウン以外にも、手袋、シリンジ、バイアル表面、調製後の薬剤バッグからも汚染が明らかとなった⁷⁾⁸⁾。

CSTDを使用した場合では、CSTDを使用しなかった場合に比較し、有意に抗がん薬調製室の汚染が減った⁹⁾。ただし、CSTDを使用した場合でも、汚染は確認されていることから、PPEの着用は必須である^{9)~11)}。

経口抗がん薬に関しては、Wakuiらが、シクロホスファミド水和物の錠剤の粉碎に伴い空気中に飛散するシクロホスファミド水和物量を測定し、7.6~1577ng/サンプルであると報告した¹²⁾。

以上より、HD調製時はPPE着用が必須である。経口抗がん薬は原則、粉碎、脱カプセル禁止であるが、やむを得ず行う場合は安全キャビネットの使用と適切なPPEの着用が必要である。

推奨されるPPEは、二重手袋、ガウン、保護メガネ(フェイスシールド、ゴーグル)、N95マスク、靴カバーやフード、必要に応じて髭カバーである。

医療従事者のHDの曝露を減らすためには、PPEの使い方と安全な取り扱い方法について、正しい知識を身につける必要がある。

本CQの裏付けとなる論文は少数報告が多いことから、エビデンスレベルは低い。しかし、多くの文献からHD調製による環境汚染、医療者の体内曝露が明らかとなっていることから、HD調製時のPPE着用を推奨する。

文献

- 1) Ensslin AS, Huber R, Pethran A, et al. Biological monitoring of hospital pharmacy personnel occupationally exposed to cytostatic drugs : urinary excretion and cytogenetics studies. *Int Arch Occup Environ Health*. 1997 ; 70 (3) : 205-8. (エビデンスレベル C)
- 2) Sessink PJ, Wittenhorst BC, Anzion RB, et al. Exposure of pharmacy technicians to antineoplastic agents : reevaluation after additional protective measures. *Arch Environ Health*. 1997 ; 52 (3) : 240-4. (エビデンスレベル C)
- 3) Sessink PJ, Van de Kerkhof MC, Anzion RB, et al. Environmental Contamination and Assessment of Exposure to Antineoplastic Agents by Determination of Cyclophosphamide in Urine of Exposed Pharmacy Technicians : Is Skin Absorption an Important Exposure Route ? *Arch Environ Health*. 1994 ; 49 (3) : 165-9. (エビデンスレベル C)
- 4) Minoia C, Turci R, Sottani C, et al. Application of High Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry in the Environmental and Biological Monitoring of Health Care Personnel Occupationally Exposed to Cyclophosphamide and Ifosfamide. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 1998 ; 12 (20) : 1485-93. (エビデンスレベル C)
- 5) Sessink PJ, Wittenhorst BC, Anzion RB, et al. Exposure of pharmacy technicians to antineoplastic agents : reevaluation after additional protective measures. *Arch Environ Health*. 1997 ; 52 (3) : 240-4. (エビデンスレベル C)
- 6) Sessink PJ, Timmersmans JL, Anzion RB, et al. Assessment of occupational exposure of pharmaceutical plant workers to 5-fluorouracil. Determination of alpha-fluoro-beta-alanine in urine. *J Occup Med*. 1994 ; 36 (1) : 79-83. (エビデンスレベル C)
- 7) Stellman JM. The Spread of Chemotherapeutic Agents at Work : Assessment Through Simulation. *Cancer Invest*. 1987 ; 5 (2) : 75-81. (エビデンスレベル C)
- 8) Crauste-Manciet S, Sessink PJ, Ferrari S, et al. Environmental contamination with cytotoxic drugs in healthcare using positive air pressure isolators. *Ann Occup Hyg*. 2005 ; 49 (7) : 619-28. (エビデンスレベル C)
- 9) Yoshida J, Tei G, Mochizuki C, et al. Use of a Closed System Device to Reduce Occupational Contamination and Exposure to Antineoplastic Drugs in the Hospital Work Environment. *Ann Occup Hyg*. 2009 ; 53 (2) : 153-60. (エビデンスレベル C)
- 10) De Ausen L, DeFreitas EF, Littleton L, et al. Leakage from closed-system transfer devices as detected by a radioactive tracer. *Am J Health Syst Pharm*. 2013 ; 70 (7) : 619-23. (エビデンスレベル C)
- 11) Favier B, Labrosse H, Gilles-Afchain L, et al. The Phaseal[®] system : Impact of its use on workplace contamination and duration of chemotherapy preparation. *J Oncol Pharm Pract*. 2012 ; 18 (1) : 37-45. (エビデンスレベル C)
- 12) Wakui N, Ookubo T, Iwasaki Y, et al. Determination of exposure of dispensary drug preparers to cyclophosphamide by passive sampling and liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *J Oncol Pharm Pract*. 2013 ; 19 (1) : 31-7. (エビデンスレベル C)

CQ5… HD調製時のマスクはN95またはN99が推奨されるか

推奨	強い推奨(安全キャビネットやCSTDがない場合)
要約	HD調製時はエアロゾルの発生、経口抗がん薬粉碎(脱カプセル)時は粉塵の発生が報告されている。経口抗がん薬の粉碎、脱カプセルは原則禁止であるが、やむを得ず行う場合および安全キャビネットやCSTDのない状況でHDを調製する場合、よりエアロゾルや粉塵に対する保護効果の優れるN95マスクを使用することが推奨される。

解説

ISOPP, NIOSH, ONSのガイドラインでは、北米ではN95、ヨーロッパとオーストラリアではP2-3のマスクを使用することが推奨されている。しかし、HDの調製時に発生するエアロゾルや気化したHDに対する有効性の検証は行われていない。

N95マスクのエアロゾルに対する有効性は、塩化ナトリウム水溶液のエアロゾルを用いた研究が行われている^{1)~9)}。これらの文献では、吸入スピード45~135L/min(単流)、粒子径45~50nm以上のエアロゾルおよび空気中微粒子に対する有効性が認められている。ただし、油性エアロゾル(フタル酸ジオクチル, dioctyl phthalate: DOP)を用いた研究からは、Nシリーズのマスクは、PシリーズやRシリーズと比較してフィルター効果が劣るという報告もある⁴⁾。

HDを対象とした研究はないが、エアロゾルおよび微粒子に対するサージカルマスクとN95マスクのフィルター効果を比較した研究の報告がある²⁾³⁾⁵⁾。Davidsonらにより行われた研究では、N95マスクは粒子径>100nmの微粒子を99%以上防ぐのに対し、サージカルマスクのフィルター効果は70~83%であった⁵⁾。サージカルマスクに対するN95マスクのフィルター効果の有用性が示されている。

注射抗がん薬の調製時にはエアロゾル、経口HDの粉碎時に粉塵が発生する可能性があることを踏まえ、科学的根拠はないがN95マスクの使用が推奨される。

ただし、以上の報告は安全キャビネットやCSTDを用いていない状況下でのデータであり、それらを用いた場合どのようなマスクが適切であるか不明である。そのため、本推奨はそれらを用いない場合に限定している。

N95マスクであっても、装着が不十分でリークがある場合は、リークサイズやリーク数に応じて、フィルター機能は低下する²⁾³⁾。N95マスクのフィルター効果を最大限に活かすため、装着試験(確認)を行い、正しい装着方法にて使用することが重要である。

HD調製時に発生するエアロゾルを対象としたN95の有効性を示す論文はないが、水性エアロゾル(NaCl水溶液)、油性エアロゾル(DOP)に対する有効性をオープンスペース(安全キャビネットおよびCSTDなし)で検討した論文はあり、サージカルマスクよりN95の有効性が高いことが明らかとなっている^{2)~5)}。

以上より、安全キャビネットやCSTDのないオープンスペースでHD調製業務を行う際にN95の着用を推奨する。

文献

- 1) Rengasamy S, BerryAnn R, Szalajda J. Nanoparticle filtration performance of filtering facepiece respirators and canister/ cartridge filters. J Occup Environ Hyg. 2013 ; 10 (9) : 519-25. ([エビデンスレベル C](#))
- 2) Rengasamy S, Eimer BC, Szalajda J. A quantitative assessment of total inward leakage of NaCl aerosol representing submicron-size bioaerosol through N95 filtering facepiece respirators and surgical masks. J Occup Environ Hyg. 2014 ; 11 (6) : 388-96. ([エビデンスレベル C](#))
- 3) Rengasamy S, Eimer BC. N95-companion measurement of cout/cin ratios for two N95 filtering facepiece respirators and one surgical mask. J Occup Environ Hyg. 2013 ; 10 (10) : 527-32. ([エビデンスレベル C](#))
- 4) Martin SB Jr, Moyer ES. Electrostatic Respirator Filter Media : Filter efficiency and most penetrating particle size effects. Appl Occup Environ Hyg. 2000 ; 15 (8) : 609-17. ([エビデンスレベル C](#))
- 5) Davidson CS, Green CF, Gibbs SG, et al. Performance evaluation of selected N95 respirators and surgical masks when challenged with aerosolized endospores and inert particles. J Occup Environ Hyg. 2013 ; 10 (9) : 461-7. ([エビデンスレベル C](#))

3 各場面における曝露対策

1) 調製時(注射・内服)の曝露対策

(1) 調製時(注射)

1. 前提

すべてのHD調製は、1カ所で中央化し、もし複数箇所で行う場合は、それを最小限にする¹⁾。HDを調製しない人を保護するために、調製エリアへの立ち入りを制限する²⁾。HD調製者が曝露を受けないために、HDの調製と投与に関連する手順書を作成し、調製室内の見える場所に提示する²⁾。またHDの調製をするときは、作業者の曝露を軽減するようにデザインされた安全キャビネット/アイソレーターと適切なPPEを使用する²⁾(IV-②-1) 生物学的安全キャビネット/アイソレーター：p33および3) PPE：p43参照)。シリンジはルアーロックを用いる。スピルキットおよび可能な限りCSTDを準備する。HDの調製に関与するスタッフは原則として薬剤師または、特別な訓練を受けた医師、看護師とする³⁾。飲食、喫煙、ガム、化粧、食料の保存などは準備する場所の近くで行うことを禁止すべきである。調製終了後は、汚染防止のため、安全キャビネットもしくはアイソレーターから薬剤を運び出す前にキャップまたはシールを貼る。安全キャビネット内のすべての使用後のバイアルは安全キャビネットから持ち出す前に密封しプラスチックバッグかあるいは密封できる容器に入れて払い出す。

2. HDの調製準備

- 1) 調製に必要な物品を集め、安全キャビネットあるいはアイソレーターに入れる前に、担当者がチェックする³⁾。
- 2) HDを取り扱う前に、使い捨ての作業シートを入れなければならない。また作業シートは毎日または毎シフトの最初には新しいものに交換するべきである¹⁾。
- 3) HDの包装を開ける、バイアルあるいは調製済みの製品を取り扱う、HDの容器にラベルを貼る、廃棄物を廃棄するなどの作業を行うときは適切なPPEを装着する³⁾。
- 4) 薬剤残量を少なくするため、実際の投与に必要な量に最も近い用量のバイアルを選択する³⁾。
- 5) 同時に複数の患者用の薬剤を調製してはならず、安全キャビネットやアイソレーターで同時に複数の製剤を調製しないこと³⁾。

3. HDの調製

1) バイアルの調製(参考2)⁴⁾

- (1) バイアルの調製は常に陰圧操作で行う。
- (2) ゴム栓に再び針を刺すと、針を刺した穴から漏れる可能性があるため針を刺すのを最小限にするようにする。

2) アンプルの調製

- (1) アンプル開封方法による微生物汚染の防止および薬剤漏れの両方に注意する必要がある⁴⁾。
- (2) アンプルカット時は、事前に滅菌ガーゼでアンプルの頸部を包む¹⁾ことで指を切ったりエアロゾルによる曝露を防ぐ。

- (3) アンブルを開ける際は、上部の薬剤をすべて叩いて落とし、アンブルの頸部に滅菌ガーゼパッドを巻く⁴⁾。
- (4) アンブルを HEPA フィルターから離れた角に向けながら、1 回の動作で慎重に折る。

参考2 バイアルの調製手順⁴⁾

- 1) バイアルから HD 製剤を吸引する際には、バイアル内の圧力増加に気をつけ、エアロゾル化や漏れを引き起こさないように注意する。
- 2) シリンジ内に入っているのが空気や液体の場合、バイアルに針を刺している間は、決してプランジャーを押してはならない。
- 3) 過剰な空気を操作するのに十分な大きさのシリンジを使い、針で最初に穴を開けた後、バイアル内を陰圧にするためにプランジャーを引き、空気を吸引する。またその際には、過度に陰圧しないよう気をつける。
- 4) ここで生じる「陰圧」によって、プランジャーを押して HD バイアルに圧を加えなくても自然に液体がバイアルに流れ込んでくる。
- 5) このプロセスを、希釈剤がバイアルに移送されシリンジ内が空気だけになるまで繰り返す。可能であれば、HD を溶解するために攪拌している間は針をバイアルに刺したままにしておく。
- 6) バイアルの蓋にもう一回穴を開けると漏れる機会を作り出すため、針を外さずにバイアル内の製剤全量が移送されるなら、そうした方がよい。もし針をバイアルから抜かなければならない場合は、バイアルを調製台に真っ直ぐに置き、薬剤の上にある空間に針を移動させる。
- 7) プランジャーが引っ張られるくらいシリンジに十分空気を吸引し、バイアル内が陰圧であることを確認する。
- 8) バイアルとプランジャーをそのまま持ち続けて、針をバイアルの蓋から離す。このテクニックを用いることで、陽圧にすることで、もしくは針またはアクセス器具の周囲に薬剤が漏れないようにできる。
- 9) バイアルから液体を吸引する時は、吸引すべき製剤の量よりやや少なめの空気をシリンジに引く。最初に針を刺入した後、プランジャーを引き HD バイアルを陰圧にする。
- 10) バイアルを逆さにしてシリンジに液体が入っていくようにし、これを製剤がシリンジに正確に移送されるまで繰り返す。
- 11) 製剤が全量シリンジに移送したら、シリンジプランジャーをしっかりと持ち、バイアルを調製台に真っ直ぐ置く。
- 12) 薬剤の上のスペースに針を移動させ、空気がシリンジではなく、シリンジハブの一番上にくるまでプランジャーを軽く引く。これで HD 溶液が針に残らない。
- 13) バイアル内は、陰圧のため平衡にする力が働くため、プランジャーはしっかりと持っておく。
- 14) 薬が針やシリンジの筒先についていないことを確認してからシリンジから針を抜く。製剤は適切な輸液に注入する。
- 15) 薬剤を希釈する場合は、一度、シリンジを後ろに引き、空気をシリンジの中に入れる⁵⁾。
- 16) 希釈する場合はゆっくりと希釈と同じ量の空気をシリンジ内に入れる。針はバイアル内に入れたままにする。内容物が溶解するまで回す⁵⁾。
- 17) HD に汚染された針は、針を外さなければならない場合を除き、リキャップしてはならない。
- 18) 製剤をシリンジに入れたまま移動しなければならない場合は、針刺しをしないようにリキャップする。
- 19) 針とキャップを外し、移動するためシリンジキャップに取り替える。薬剤が入ったシリンジを、針を付けたまま移動してはならない。
- 20) 濡れたガーゼで、薬剤容器（バッグまたはシリンジ）の外側をしっかりと拭く。
- 21) アルコールで刺入部を拭き、刺入部から漏れるのを予防するため、蓋をする。硬いプラスチックまたはホイルシールが望ましい。
- 22) 薬剤が入ったシリンジまたはチューブが付いた容器を、容器から漏れても薬剤こぼれ（スピル）を封じるためジッパー付きプラスチックバッグに入れて封をする。

3) 廃棄

HDの調製に使用した物品の廃棄をする場合は、ジッパー付きプラスチックバッグに入れてから専用の廃棄容器に入れて廃棄する。

(2) 調剤時（内服）

1. 前提

原則として、カプセルを開ける作業や、錠剤を砕く作業を薬剤部外で行ってはならない。

無傷のHDの錠剤またはカプセル剤でも、残存するHDの粉塵で覆われている可能性がある⁴⁾。錠剤とカプセルは、皮膚接触を避け、薬剤が空気中にばらまかれないう、また、他の化学物質との混合汚染が起こらないように取り扱わなければならない。

2. 調剤

薬剤の飛散が生じる可能性のある場合には、HDの液剤と同じく、手袋のみならず、ガウンおよび保護メガネも含めた適切なPPEを装着する⁴⁾ (IV-2-3) PPE：p43参照)。

文献

- 1) OSHA, p1196-1199.
- 2) NIOSH, p17-20.
- 3) ISOPP, p9, 17, 162, 170-172.
- 4) ONS, p32, 34, 37.
- 5) ASHP, p41, 42.

CQ6... HDの外装に触れる際は个人防护具 (PPE) の着用在推奨されるか

推奨	強い推奨
要約	HDは、外装*にもHDが付着していることが多くの研究で示されているため、調製時だけではなく、外装を開ける前の状態でも、HDを取り扱う際は、適切なPPEを着用することが推奨される。

*外装とはHDの外側の包装を示す。

解説

HDによる職業性曝露は問題視され、安全キャビネットやPPE、CSTDなどの対策が進んでいる。病院薬剤部でHDの調製を行う薬剤師やHDを投与する看護師からの尿や血液からもHDが検出されたといった結果も散見された^{1)~4)}。しかし、近年、HDを調製しない薬剤師の尿からの検出の報告⁴⁾もあり、HDを開ける前の容器にHDが付着しているとの報告^{5)~8)}が多数上げられている。

Touzinらは、カナダで入手できるシクロホスファミド水和物のバイアル表面のHD付着を評価するために、ワイプサンプリング法を実施した。結果、Procytox[®]では10バイアル中9バイアル、Cytosan[®]では10バイアル中4バイアルの外装からシクロホスファミド水和物が検出された。その濃度はそれぞれ $25 \pm 24 \text{ ng/Vial}$ 、 $5 \pm 9 \text{ ng/Vial}$ であった⁵⁾。

また、Hedmerらは、スウェーデンの病院薬剤部内において、シクロホスファミド水和物とイホスファミドがバイアルおよび錠剤のPTPシートに付着しているかの調査をワイプサンプリング法で行った。その結果、シクロホスファミド水和物200mgバイアルの外箱の外側と内側にそれぞれ0.5ng、3.2ngが付着していた。薬剤のバイアル面には13ng付着していた。1,000mgバイアルでは、外箱の外側と内装にそれぞれ1.0ng、2.8ngが付着していた。薬剤のバイアル面には19ng付着していた。50mg錠外装(n=2)の外側と内側からはそれぞれ2.6ng、1.9ng検出された。また、PTPシート(n=20)からは0.5ng検出された。

この研究により、HDの外箱にも少量のシクロホスファミド水和物が付着していることが明らかとなった。イホスファミドにおいては、バイアルの外箱の外側には0.05ng以下であり、外箱の内側には0.7ngが付着していた。薬剤のバイアル面には1.6ng付着していた⁶⁾。

さらに、Masonらは、6つの異なる卸業者からシスプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド水和物、イホスファミド、メトトレキサートを搬入し、バイアルのワイプサンプリング法を実施した。結果、30バイアルの検出量は、シスプラチン14ng、カルボプラチン1,352ng、シクロホスファミド水和物78ng、イホスファミド558ng、メトトレキサート149ngであった。また検出割合は、シスプラチン13%、カルボプラチン100%、シクロホスファミド水和物10%、イホスファミド3%、メトトレキサート40%であった⁷⁾。本研究からも、HDの取り扱いには適切なPPEを使用して行うべきだと提言している。

さらに、Nygrenらは、HDが製造から搬入の間で外装に付着しているかの研究を行っている。3社の工場から得られた6つのシスプラチンの外装をワイプサンプリング法で測定した結果、外側に0.2~99ng/Padの量が検出され、シスプラチンの製品は製造段階や包装段階で外装に付着している可能性があることが示された⁸⁾。以上のことより、外装にもHDが付着していることが示され、調製時だけではなく、外装を開ける前の状態でも、HDを取り扱う際は、適切なPPEを着用すべきである。

文献

- 1) Stellman JM. The spread of chemotherapeutic agents at work : assessment through simulation. *Cancer Invest.* 1987 ; 5 (2) : 75-81. (エビデンスレベルC)
- 2) Ensslin AS, Huber R, Pethran A, et al. Biological monitoring of hospital pharmacy personnel occupationally exposed to cytostatic drugs : urinary excretion and cytogenetics studies. *Int Arch Occup Environ Health.* 1997 ; 70 (3) : 205-8. (エビデンスレベルC)
- 3) Sugiura S, Asano M, Kinoshita K, et al. Risks to health professionals from hazardous drugs in japan : A pilot study of environmental and biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide. *J Oncol Pharm Pract.* 2010 ; 17 (1) : 14-9. (エビデンスレベルC)
- 4) Schreiber C, Radon K, Pethran A, et al. Uptake of antineoplastic agents in pharmacy personnel. Part II : study of work-related risk factors. *Int Arch Occup Environ Health.* 2003 ; 76 (1) : 11-6. (エビデンスレベルC)
- 5) Touzin K, Bussieres JF, Langlois E, et al. Cyclophosphamide contamination observed on the external surfaces of drug vials and the efficacy of cleaning on vial contamination. *Ann Occup Hyg.* 2008 ; 52 (8) : 765-71. (エビデンスレベルC)
- 6) Hedmer M, Georgiadi A, Bremberg ER, et al. Surface contamination of cyclophosphamide packaging and surface contamination with antineoplastic drugs in a hospital pharmacy in Sweden. *Ann Occup Hyg.* 2005 ; 49 (7) : 629-37. (エビデンスレベルC)
- 7) Mason HJ, Morton J, Garfitt SJ, et al. Cytotoxic drug contamination on the outside of vials delivered to a hospital pharmacy. *Ann Occup Hyg.* 2003 ; 47 (8) : 681-5. (エビデンスレベルC)
- 8) Nygren O, Gustavsson B, Strom L, et al. Cisplatin contamination observed on the outside of drug vials. *Ann Occup Hyg.* 2002 ; 46 (6) : 555-7. (エビデンスレベルC)

2) 運搬・保管時の曝露対策

1. 前提

各施設では、調製後のHDを薬剤部から病院内の外来治療室や入院患者の治療室へ運搬する場合の手順の文書を作成しなければならない。HDの運搬に関わるすべての職員は、その危険性、適切な取り扱い方法、破損と漏出への対処法について、適切な説明を受けなければならない。すべてのHDは、容器が破損することがないように、容器の破損によって環境、医薬品自体、これらの医薬品を取り扱い、あるいは運搬業務に従事するすべての者が汚染されることがないように、1薬剤1袋のジッパー付きプラスチックバッグに入れ密閉保管し、運搬しなければならない。HDを運ぶ際には、運搬にあたる職員の安全が最優先事項であり、このような事態に備えるべく手順をあらかじめ決めておかなければならない¹⁾。また、薬剤容器そのものおよび輸送のために入れる外箱に貼られたラベルは、特別な予防策が必要であることを取り扱い者に知らせるものである。例えば、「注意：Hazardous drug。適切なPPEを着用して取り扱うこと²⁾。適切な方法で廃棄すること」といった警告を提示するラベルを貼付する¹⁾。

2. 調製後のHD運搬¹⁾²⁾

- 1) HDは、運搬担当職員が迂回することなく病院内の外来治療室および入院患者治療室に届けること。
- 2) 調製後のHDを運ぶ際には、1mの高さからコンクリートの床に落としても内容物が壊れないように、発泡プラスチック製その他の適切な容器を用いる。
- 3) 安全面の理由から容器が濡れた場合に備えて運搬用容器は吸収性素材を内張りしておくことよい。
- 4) 運搬中に眼に見える漏れがある場合、外袋は開けない。曝露を減らすために調製場所で製剤を確認すること。

3. HDの保管³⁾

HDは、他の製剤に比べ容器が破損した場合の危険性が高いため、保管時等の取り扱いには慎重な対応が必要である。HDの保管には、できる限り専用の保管スペースを設け、その旨を表示する等、作業者の注意を喚起することが望ましい。また日本の環境に合わせ地震などが起こった場合でも、被害が最小限になるような保管方法を行うことが望まれる。

文献

- 1) ISOPP, p121.
- 2) ONS, p68, 69.
- 3) 日本病院薬剤師会監修. 抗がん薬調製マニュアル 第2版, じほう, 2009, p4.

3) 投与管理時の曝露対策

HDの投与管理時には、さまざまな曝露の機会がある。投与経路および投与方法によって曝露の機会は異なるが、適切なPPEの装着・適切な方法を用いるなど一般的な注意事項を遵守することが重要である^{1)~5)} (参考3)。

1. 静脈内投与

1) 汚染の機会

静脈内の投与管理において、汚染が生じるのは、ジッパー付きプラスチックバッグから輸液バッグを取り出す際、輸液チューブのビン針を輸液バッグに刺入する際、プライミングする際、ワンショットの際、輸液バッグからの輸液チューブの抜去、抜針、廃棄などの際である⁶⁾。

2) HDの投与管理に必要な物品

(1) PPE

静脈内投与管理において、汚染の機会が想定される場面では、飛散または漏出より保護するために二重手袋、ガウン、保護メガネ(フェイスシールド、ゴーグル)、N95マスクを装着する。ただし、適切な投与手技を前提に、CSTDを使用する場合はサージカルマスクが許容できる可能性がある。

(2) CSTD (IV-②-2) CSTD : p39参照)

(3) こぼれ(スピル)キット (IV-③-6) スピル時 : p68参照)

(4) HD専用の廃棄容器 (IV-③-4) 廃棄時 : p64参照)

(5) 吸収性パッド

3) HD投与管理の方法

(1) 準備

- ①静脈内投与に必要な物品を備え、PPEを装着する。
- ②輸液バッグとジッパー付きプラスチックバッグに異常がないことを確認してから取り扱う¹⁾³⁾。
- ③作業はすべて目の高さよりも低い位置で行う¹⁾³⁾。

参考3 HDの投与に関する一般的注意事項

- ・投与に必要な物品を備えておく。
- ・スピルキットを準備しておく。
- ・個人保護具(PPE)を装着する前に手をよく洗う。
- ・投与経路、投与の形態により飛散、揮発等を考慮し適切なPPEを選択する。
- ・運搬用ジッパー付きプラスチックバッグと輸液バッグ等に損傷のないことを確認してから取り扱う。
- ・運搬用ジッパー付きプラスチックバッグからHDの容器を取り出す際は、先にPPEを装着する。
- ・手袋やガウンを脱ぐ際は、表面のHD汚染を皮膚や周囲の環境に移さないように注意する。
- ・HDを取り扱った手袋を着用している間は、できるだけ器材に触らない。
- ・HD汚染を取り除くためには、こすり洗いする必要があるため、石鹸などを用いて流水にて手を洗う(アルコールベースの速乾性手指消毒は用いない)。
- ・作業はすべて目の高さよりも低い位置で行う。
- ・できる限りCSTDを使用する。

④投与中の接続部などの漏れが生じた場合、HDを吸収し、漏れによる範囲を最小限にするため、患者の腕の下に裏がプラスチック製の吸収性パッドを敷く²⁾³⁾。

* HD投与時、輸液ボトルに空気針を刺入することで周囲汚染を招くことが報告されており、空気針は用いない⁷⁾。

(2) HD輸液バッグへのピン針の刺入およびプライミング時の曝露防止策

① CSTDを用いる場合

HD輸液バッグにピン針を刺入する時の飛散や、プライミング時や接続時の漏出を防ぐよう設計されたCSTD投与システムを用いる。この場合、各製品の特徴を理解した上で、所定の使用方法に従う。

② CSTDを用いない場合

i) メインルートおよび側管ルートとして使用する輸液チューブは、ロック式の接続(ルアーロック)を持つ(構造の)ものを選ぶ。

ii) 患者の静脈内留置針には、HD以外でプライミングしたメインルートの輸液チューブを接続する。

iii) ・HD輸液バッグは、HDが調製される前にピン針を刺入、プライミングを済ませておく。HD調製後、側管としてメインルートに接続する。

・HD調製後にピン針の刺入を行う場合は、眼の高さよりも低い位置で行う。この時点ではプライミングは行わず、側管としてメインルートと接続後、バックプライミング(参考4)を行う。

<バックプライミング時の注意>

・バックプライミングができない器具(輸液ボトル、輸液チューブ等)があるため、器具の特徴を理解して実施すること。

・バックプライミングにより、輸液チューブ内のエアが輸液バッグ内に移動し、輸液バッグ内の輸液が泡立つ場合がある。

(3) 輸液バッグ交換と終了時の輸液チューブの処理

HD輸液バッグからピン針を抜去することにより汚染の可能性があるため、HD輸液バッグからピン針は決してはずさない^{1)~3)}。

① CSTDを用いる場合

CSTDの機能を持つ接続部から側管を着脱する。この場合は、CSTD各製品の特徴を理解し実施する。

② CSTDを用いない場合

HDの入っていた輸液バッグ側にバックプライミングを行い、輸液チューブ内のHDをウォッシュアウトする。その上で、HDの入っていた輸液バッグの輸液チューブごと接続を外す。新たに別のHD輸液バッグに交換する場合は、前述(2)の方法に従い輸液チューブごと接続する。なお、側管ルートの着脱の際は、飛沫を封じ込めるため、接続部をガーゼで被覆して行う。

(4) 廃棄

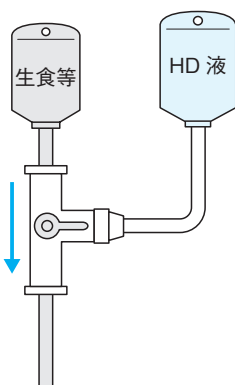
① HDの投与終了時には、HDの入っていた輸液バッグと輸液チューブの接続は外さず一体のまま廃棄する。

- ② HDにより汚染している可能性のある PPE やその他の物品は、すべてジッパー付きプラスチックバッグに入れて密封してから HD 専用の廃棄容器に廃棄する³⁾。
- (5) 投与が終了したら、PPE 表面への接触による汚染に注意しながら、PPE を外し、すべてジッパー付きプラスチックバッグに入れて密封してから再利用せずに速やかに廃棄する。その後、石鹸などを用いて流水にて手を洗う（流水で洗うことが重要であり、アルコールベースの速乾性手指消毒は HD による汚染を揮発させる可能性があるため使用しない）。

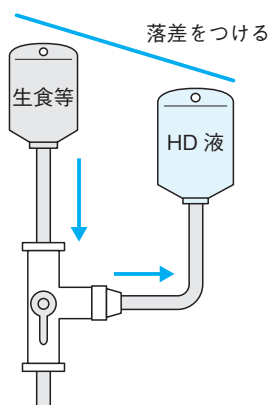
参考4 バックプライミングとは

本ガイドラインで示しているバックプライミングとは、CSTD 投与システムを使用せずに HD 静脈内投与を行う場合の HD の飛散や漏出を最小限にする方法である。メインルートの生食等により、HD 輸液バッグの接続された側管ルートをプライミングする。側管ルートからみれば輸液チューブの先端側から輸液バッグ側にプライミングされるものであり、通常のプライミングとは逆方向となる仕組みである。

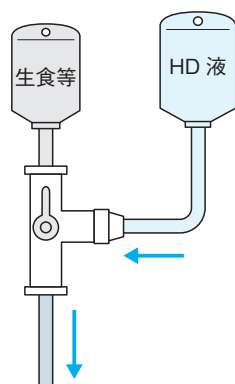
- ① HD 輸液バッグに接続された輸液チューブはプライミングしていない状態で、生食等のメインルートとルアーロックで接続されている。



- ② HD 輸液バッグを生食等のメインの輸液バッグより低くし、HD 輸液バッグ側の輸液チューブに生食等を流す。この時、輸液チューブ内のエアが HD 輸液バッグ内に移動し気泡が生じるのを避けるため、ゆっくり注入する。



- ③ バックプライミングが終了したら、滴下開始



2. 経口投与

経口 HD は、基本的に患者が自分で内服するように次のように指導する。経口 HD に接触しないように注意深く開封し、薬に触れないように内服する^{1) 4)}。薬に触れないように内服することが困難な場合は一重の手袋を着用する。

ケア提供者が内服介助する場合は、錠剤・カプセルの場合は、一重の手袋を着用するか、または、薬に触れないように介助する¹⁾。散剤の場合は、飛散を考慮し、二重手袋、ガウン、保護メガネ（フェイスシールド、ゴーグル）、N95マスクを装着する¹⁾。やむを得ずサージカルマスクを使用する場合は、吸気による吸引を避けるため、顔に近付けないようにして取り扱う。

内服介助の後は、PPEを外し、石鹸などを用いて流水にて手を洗う。

3. 経管注入

HDを経管注入する場合は、飛散または漏出より保護するために二重手袋、ガウン、保護メガネ（フェイスシールド、ゴーグル）、サージカルマスクを装着する。HDの経管注入時には、HDを環境中に飛散または漏出させる危険性を低減するため、シリンジと経管チューブの接続部をガーゼで覆う¹⁾。

注入時は、周囲への飛散を避けるために抵抗がない状態で実施する。具体的には、薬の注入前に他の液で開通を確認後に、ゆっくり注入する。注入中に抵抗があった場合は、無理に注入を継続せず、再度開通性を確認する。HD 経管注入に使用した物品の廃棄をする場合は、ジッパー付きプラスチックバッグに入れてから HD 専用の廃棄容器に入れて廃棄する。経管注入の後は、PPEを外し、石鹸などを用いて流水にて手を洗う。

4. 腔内注入

HDを腔内注入する場合は、飛散または漏出より保護するために二重手袋、ガウン、保護メガネ（フェイスシールド、ゴーグル）、N95マスクを装着する。ただし、適切な投与手技を前提に、CSTDを使用する場合はサージカルマスクが許容できる可能性がある。

注入時は、可能な限り、シリンジとカテーテルの間に CSTD やルアーロック式のシリンジを用いる¹⁾。CSTD やルアーロック式のシリンジを使用できない場合、処置に用いるシリンジとカテーテル等の着脱時は、HDを環境中に飛散または漏出させる危険性を低減するため、カテーテル接続部の周囲をガーゼで覆う¹⁾。HD 腔内注入に使用した物品を廃棄する場合は、ジッパー付きプラスチックバッグに入れてから HD 専用の廃棄容器に入れて廃棄する。腔内注入の後は、PPEを外し、石鹸などを用いて流水にて手を洗う。

5. 軟膏塗布

HD 軟膏を塗布する場合は、軟膏に触れる可能性があるため、二重手袋、ガウンを装着する。軟膏塗布の後は、PPEを外し、石鹸などを用いて流水にて手を洗う。

6. 坐剤挿入

HD 坐剤を挿入する場合は、坐剤に触れる可能性があるため、二重手袋を装着する。坐剤挿入の後は、PPEを外し、石鹸などを用いて流水にて手を洗う。

文献

- 1) ONS, p22-5, 35-47.
- 2) NIOSH, p14.
- 3) ASHP, p77-80.
- 4) ISOPP, p53-4.
- 5) OSHA, p1197-200.
- 6) 照井健太郎, 岡嶋弘子, 中島保明. 抗がん剤投与管理システムの安全性の評価 蛍光眼底造影剤による可視化を利用して. 癌と化学療法. 2011 ; 38 (9) : 1483-7.
- 7) 濱 宏仁, 平島正樹, 中西真也, 他. 調製から投与までの総合的な抗がん薬曝露対策の導入とその評価. 医療薬. 2013 ; 39 (12) : 700-10.

CQ7... HDの投与管理の際は个人防护具 (PPE) の着用在推奨されるか

推奨	強い推奨
要約	がん薬物療法においてHDの投与管理の際には、HDを取り扱う前から廃棄までPPEの装着を強く推奨する。

解説

HDの投与管理において調製および投与管理におけるPPEの有用性に関する報告はあるが、投与管理のみのPPEの有用性の報告はない。

HD投与管理における曝露の機会について、照井ら¹⁾は、調製・投与管理の一連のプロセスにおける薬液の漏れについて調査した。その結果、調製時の周囲への飛散や調製に使用した針の汚染、HDでプライミングすることによる周囲への汚染、HD投与終了後の輸液バッグ交換時、輸液チューブ抜去時に生理食塩水で管内洗浄（フラッシュ）しなかった場合に漏出反応があったことを報告している。

Villariniら²⁾は、52名の抗がん薬曝露群（フルオロウラシルおよびシタラビンの調製、運搬、投与、廃棄に関わる就労者）と52名の対照群（抗がん薬曝露のない就労者）を対象に、調製および投与管理における環境汚染やPPE着用（手袋/マスク）の有無による遺伝子変異について調査を実施した。その結果、曝露群が有意に遺伝子損傷が高かった（ $p < 0.0001$ ）ことを示した。しかし、曝露群の中でもPPEの着用群はprimary DNA損傷が有意に低下していた（ $p = 0.045$ ）ことからPPEの有用性を報告した。

また、Undegerら³⁾は、30名の抗がん薬曝露群の看護師（シクロホスファミド水和物、メトトレキサート、フルオロウラシル、ドキソルビシン塩酸塩、ブレオマイシン塩酸塩、シスプラチン、ビンブラスチン硫酸塩、ビンクリスチン硫酸塩、イホスファミド、エトポシドの調製と投与）と30名の対照群の看護師等（抗がん薬に曝露したことの無い）とを比較し、曝露群の方が有意に遺伝子損傷が高かった（ $p < 0.001$ ）ことを報告している。また、PPEを着用していない看護師に遺伝子損傷が有意に高かった（ $p < 0.001$ ）ことを示し、PPEの有用性を報告した。

このように、静脈内投与によりHDを投与する場合に、汚染しやすい業務、場面があることが確認され、投与管理する医療従事者は適切な手技の実施とともに、PPEにより曝露予防を行う重要性が示された。

文献

- 1) 照井健太郎, 岡嶋弘子, 中島保明. 抗がん剤投与管理システムの安全性の評価 蛍光眼底造影剤による可視化を利用して. 癌と化療. 2011; 38 (9) : 1483-7. (エビデンスレベルC)
- 2) Villarini M, Dominici L, Piccinini R, et al. Assessment of primary, oxidative and excision repaired DNA damage in hospital personnel handling antineoplastic drugs. Mutagenesis. 2011; 26 (3) : 359-69. (エビデンスレベルC)
- 3) Undeger U, Basaran N, Kars A, et al. Assessment of DNA damage in nurses handling anti-neoplastic drugs by the alkaline COMET assay. Mutat Res. 1999; 439 (2) : 277-85. (エビデンスレベルC)

参考にした二次資料

- 1) NIOSH, p18.
- 2) ASHP, p63, 80.
- 3) ISOPP, p53-4.
- 4) ONS, p53-7.
- 5) OSHA, p1197-200.

4) 廃棄時の曝露対策

現在、我が国ではHDの調製・投与過程で発生する廃棄物（以下、HD廃棄物）の保管や運搬・廃棄処理に関する特別な法規制は存在しない。環境省大臣官房、廃棄物・リサイクル対策部による『廃棄物処理法に基づく感染性廃棄物処理マニュアル』¹⁾に従えば、HDの調製・投与過程で発生するアンプルやバイアル、注射器や注射針、点滴ルートなどのHD廃棄物は他の薬剤の投与に使用したものと分別されることはなく、感染性廃棄物と同等の取り扱いをすることになっている。このため、多量のHDを含む未使用バイアルなどが、感染性廃棄物として医療施設内などで高圧蒸気滅菌やマイクロ波滅菌により処理される可能性もあり、周辺環境へのHD成分の大量放出や作業員への大量曝露も危惧される状況である。

一方、米国では環境汚染の防止や廃棄物処理に関わる人たちの曝露防止を確実にするため、HD廃棄物と感染性廃棄物などの他の医療廃棄物は明確に分別され、耐貫通性と密閉性を有するHD廃棄物のラベルが表示されている専用の容器を使用するよう法令により定められている²⁻⁶⁾。また、HD廃棄物の取り扱いは、訓練を受けて防護策を身につけた作業員が手順通りに実施することとされている²⁻⁶⁾。HD汚染された物品は感染性廃棄物などとは明確に区別し、黄色の化学療法用廃棄容器に入れて焼却処分するよう定められている¹⁾。一方、危険性が高いことを示すPコード（急性有害性）、Uコード（毒性）が付与されたシクロホスファミド水和物、ダウノルピシン塩酸塩、メルファラン、マイトマイシンCなどの薬品は量にかかわらず、また他のHDでは大量廃棄となる未使用アンプル、注射器や輸液バッグの中の溶液などについては、黄色のHD専用容器ではなく危険性廃棄物として特別の容器に入れて廃棄することが定められている²⁾。

HD廃棄物の取り扱いに対して厳格な法規制を行っている米国と比較すると、我が国の現状では偶発的な大量曝露や、日常的な微量曝露の危険性が高いことが否めない。こ

表14 推奨されるHD廃棄物の取り扱い方法

- 1) 現在日本ではHD専用の廃棄容器が整備されていないため、現行の法令に基づく処理マニュアル¹⁾に従い、感染性廃棄物容器をHD専用として使用する。
- 2) HDの調製・投与過程で発生するアンプルやバイアル、注射器や注射針、点滴チューブなどの廃棄物、患者の身の回りのごみを含むHD汚染されたすべてのHD廃棄物の取り扱いや廃棄方法、掃除や汚染除去方法の手順を明記した文書を各施設で作成する⁴⁾。
- 3) HD汚染された物品や使用済み物品の廃棄作業をするときは、個人防護具(PPE)としてマスクと手袋を着用する。
- 4) HDの封じ込めのため、HD専用の廃棄容器（日本では感染性廃棄物容器）は投入時以外蓋をしておく³⁾。
- 5) HDの調製・投与過程で発生したアンプルやバイアル、注射器や注射針、使用済みの輸液バッグや点滴チューブ、安全キャビネット内で使用した手袋など、高濃度のHDを含む可能性のある廃棄物は、封じ込めのためにジッパー付きプラスチックバッグに入れてから、HD専用の廃棄容器に廃棄する³⁾。
- 6) HD残薬の廃棄については、バイアルの場合はバイアルに戻して廃棄し、アンプルの場合はディスプレイザブルシリンジに入れルアーロックチップキャップを装着して廃棄する⁷⁾。
- 7) 周辺環境への大量放出や作業員への大量曝露を防止するため、HD廃棄物は高圧蒸気滅菌やマイクロ波滅菌による中間処理は行わず、焼却または溶融処理を行う²⁾⁴⁾。
- 8) HD廃棄物の取り扱いに使用した手袋は慎重に脱ぎ、しっかり手洗いを行う²⁾。

のため、HD廃棄物の取り扱いに際しては、現行の法令を遵守しつつ表14に挙げる対策を採用することにより、曝露機会の低減に取り組む必要がある。

文献

- 1) 廃棄物処理法に基づく感染性廃棄物処理マニュアル，環境省大臣官房廃棄物・リサイクル対策部，2012，p5. <https://www.env.go.jp/recycle/misc/kansen-manual.pdf> (2015.1.5アクセス)
- 2) NIOSH, p17-8.
- 3) ASHP, P43-4, 50.
- 4) ONS, p26, 51-3.
- 5) ISOPP, p66-9.
- 6) OSHA, p5.
- 7) 日本病院薬剤師会監修. 抗がん薬調製マニュアル 第3版, じほう, 2014, p8.

5) 投与中・投与後の患者の排泄物・体液/リネン類の取り扱い時の曝露対策

1. 前提

HD投与後の患者の排泄物・体液には、投与後一定期間、HDの残留物と、薬剤の活性代謝物が含まれる¹⁾²⁾。便・尿中へのHD排泄率¹⁾を表15に示す。ただし、HD排泄率は、投与量・投与経路、患者の肝・腎機能等の影響を受けるため、個人差を考慮する必要がある。一般に、薬剤の大半は投与後48時間以内に排泄されるため、HD投与後最低限48時間は患者の便・尿・吐物、胸水や腹水、血液、乳汁、大量の発汗等およびそれらにより汚染したりネン類への接触は曝露の危険性があるものとし、取り扱いの際は、一重手袋、ガウン、保護メガネ（フェイスシールド、ゴーグル）、サージカルマスクを装着する。ガウンは液体物質の浸透を防げる素材のものであればよい。特に飛散の可能性がある場合、保護メガネはフェイスシールドを選択する^{1)~3)}。

なお、経口HDの排泄率については、巻末の資料3 (p94参照) に示す。

2. HD投与後最低限48時間の患者の排泄物・体液の取り扱い

- 1) 排泄時の周囲への飛散を最小限にするように注意を促す。例えば、可能なら男女とも洋式便器を使い、排尿時は男性も座位で行う¹⁾²⁾。水洗便器の蓋を閉めてからフラッシュする。可能ならHD投与患者専用のトイレを区別する¹⁾。
- 2) 蓄尿や尿量測定は可能な限り避け、体液モニタリングは体重測定など他の方法で行う²⁾。
- 3) 体液ドレナージの際は、閉鎖式の製品を使用し、使用後はそのまま廃棄する¹⁾²⁾。
- 4) ストマパウチは再利用しない²⁾。
- 5) 失禁がある場合、排泄物との接触から皮膚を保護するため、石鹸を用いて洗浄し、会陰部や肛門部に保護クリームを塗布する¹⁾²⁾。

3. HD投与後最低限48時間の患者のリネン類の取り扱い

HD投与後48時間以内であっても、排泄物等による明らかな汚染のないリネン類は、施設における通常の方法（手袋・マスクなど）で取り扱い、洗濯の際も区別する必要はない。

HD投与を受けた患者の便・尿・吐物、胸水や腹水、血液、乳汁、大量の発汗等で汚染した衣服、リネンは他の洗濯物と区別してビニール袋に入れ²⁾³⁾、HD汚染物であることがわかるようにラベルをつけて保管する¹⁾³⁾⁴⁾。洗濯は2度洗いし¹⁾³⁾⁴⁾、1回目は患者のリネン類だけ分けて予洗い、2回目に通常の洗浄を行う⁴⁾⁵⁾。可能なら使い捨てのリネン¹⁾²⁾、非浸透性の寝具²⁾を使用する。

文献

- 1) ISOPP, p67-70.
- 2) ONS, p47-50.
- 3) OSHA, p1200.
- 4) OSHA : Technical Manual (OTM) -Section VI : Chapter2-Controlling Occupational Exposure To Hazardous Drugs. January 20, 1999. (Ⅶ.Hazard Communication C. Work Equipment 3. Caring for Patients Receiving HDs b. Linen)
- 5) NIOSH, p17.

表15 便・尿中へのHD排泄率

薬剤名	排泄率	排泄物処理の際にPPEの着用が推奨される期間	
フルオロウラシル	尿：24時間で未変化体の最大15%	尿：2日間	糞便：5日間
ブレオマイシン塩酸塩	尿：24時間で未変化体の最大68%	尿：3日間	
カルボプラチン	尿：24時間で60%	尿：1～2日間	
カルムスチン	尿：24時間で55～65%	尿：4日間	
クロラムブシル		尿：1-2日間	
シスプラチン	尿：5日間で未変化体と代謝物75%	尿：7日間	
シクロホスファミド水和物	尿：48時間で未変化体の最大25%、投与後48時間で未変化体と代謝物の最大62% 糞便：静脈内投与後、最大4% 汗と唾液の薬剤残留（唾液は77%の血漿濃度）	尿：3日間	糞便：5日間
シタラビン	尿：24時間以内に90%	尿：1日間	
ダカルバジン		尿：1日間	
ダウノルビシン塩酸塩		尿：7日間	糞便：7日間
ドセタキセル水和物	尿：24時間以内に60%	尿：1日間	糞便：2日間
ドキシルビシン塩酸塩	尿：5日間で未変化体と代謝物の最大15% 糞便：未変化体と代謝物の最大85%	尿：6日間	糞便：7日間
エビルビシン塩酸塩	尿：24時間で未変化体の11%	尿：3日間	
エトポシド	尿：24時間で未変化体として40～50% 糞便：24時間で未変化体として2～15%	尿：3日間	糞便：5日間
フルダラビンリン酸エステル	尿：24時間で40～60%	尿：3日間	
ゲムシタビン塩酸塩		尿：1日間	
イホスファミド		尿：2日間	
イダルビシン塩酸塩		尿：3日間	糞便：2日間
メルファラン	24時間で30～60%	尿：2日間	糞便：7日間
メルカプトプリン水和物	尿：24時間で未変化体の10～20%、24時間で代謝物の10～40%	尿：2日間	糞便：5日間
メトトレキサート	尿：48時間で未変化体と代謝物の40～50% （低容量投与）、90%（高容量投与） 糞便：最大9%	尿：3日間	糞便：7日間
マイトマイシンC		尿：1日間	
ミトキサントロン塩酸塩	尿：5日間で未変化体の最大6.5%、5日間で代謝物の最大3.6% 糞便：5日間で最大18%	尿：6日間	糞便：7日間
オキサリプラチン	尿：24時間で40～50%	尿：3日間	
バクリタクセル	尿：24時間で未変化体の最大13% 糞便：24時間で14%以上		
プロカルバジン塩酸塩	尿：3日間で未変化体の5%、3日間で代謝物の25～70%	尿：3日間	
テニポシド		尿：3日間	
チオグアニン		尿：1日間	
チオテパ		尿：3日間	
トボテカン		尿：2日間	
ビンブラスチン硫酸塩	尿：3日間で未変化体と代謝物として13～33% 糞便：3日間で未変化体と代謝物の10～41%	尿：4日間	糞便：7日間
ビンデシン硫酸塩		尿：4日間	
ビンクリスチン硫酸塩	尿：3日間で未変化体の8%、3日間で代謝物の4%	尿：4日間	糞便：4日間
	尿：3日間で未変化体の30%、3日間で未変化体の40%	尿：4日間	糞便：7日間
ビノレルビン酒石酸塩		尿：4日間	糞便：7日間

(ISOPPガイドライン、p67-8より作成)

6) HDがこぼれた時(スピル時)の曝露対策

1. 前提

各施設は、HDのこぼれ(スピル)予防について指針や管理体制を含む手順の文書を作成する^{1)~4)}。HDを取り扱うすべての職員は、HDがこぼれた時の対処について適切な訓練を受けなくてはならない^{1)~4)}。HDを取り扱うすべての場所に、HDこぼれ処理に使用する物品の一式(スピルキット)¹⁾²⁾⁴⁾⁵⁾を設置し、いつでも利用できるようにする。アルコールは揮発性があるため、こぼれたHDの処理に使用しない。

2. HDがこぼれた時の清掃手順

HDがこぼれた時の処理は、訓練を受けた職員が、適切なPPEを装着し行う¹⁾²⁾⁴⁾⁵⁾(IV-2)-3) PPE: p43参照)。

- 1) HDがこぼれた区域に、HDこぼれ処理を行う職員以外近づかないよう警告サインを表示する^{2)~5)}。
- 2) HDこぼれ処理担当者は、スピルキットからPPEを取り出し装着する^{2)~4)}。
- 3) 吸収性シートやスワブなどを用い、汚染の少ない方から多い方に向かってこぼれたHDを拭き取る。ガラスの破片があれば専用の清掃用具(スコップ状のもの)で注意深く除去し、耐貫通性容器に入れる。拭き取ったパッドは廃棄物処理バッグに入れ密封する^{2)~5)}。
- 4) HDがこぼれた区域を洗剤(清掃用)で洗い、水ですすぐを複数回繰り返す^{2)~5)}。
または、HDを不活化できる薬剤がある場合は、拭き取り後、紙か布にしみこませて拭き洗いし、最後に乾拭きを行う⁶⁾。
安全キャビネット内またはアイソレーター内でHDがこぼれた場合、調製作業を中断し、直ちに上記の処理を行う。ただし無菌性確保のため洗浄の際は滅菌水を使用し、最後にアルコールで仕上げ拭きを行う。
- 5) PPEを除去し、廃棄物処理バッグに入れ密封する。密封された廃棄物処理バッグはすべて、HD専用の廃棄物容器に入れる¹⁾²⁾⁴⁾。
- 6) 石鹸等と水で十分手を洗う^{2)~4)}。
- 7) 清掃スタッフに、通常の清掃を依頼する²⁾³⁾。

3. スピルキットに推奨される内容

HDがこぼれた場合の処理に必要な物品(スピルキット)には、以下のものが含まれる。

- ・マスク(N95)
- ・手袋2双(外側/内側用)
- ・保護メガネ(フェイスシールド、ゴーグル)
- ・ガウン
- ・吸収性シートまたはスワブ
- ・ガラス破片の清掃用具(スコップ状のもの)
- ・HD廃棄物処理バッグ(警告ラベル付き)2枚
- ・耐貫通性容器
- ・警告標識
- ・洗浄用の洗剤、水、拭き取り用のタオル等

- ・一部のHDを不活化(アルカリ処理*)する薬液(次亜塩素酸ナトリウム溶液, 水酸化ナトリウム溶液など)およびそれらを浸み込ませる布・ワイプ等

*アルカリ処理により分解される薬品⁶⁾

- | | |
|-------------|---------------|
| ・アクリルピシン塩酸塩 | ・ノギテカン塩酸塩 |
| ・イダルピシン塩酸塩 | ・エトボシド |
| ・サリドマイド | ・ブレオマイシン塩酸塩 |
| ・メルファラン | ・マイトマイシンC |
| ・カルムスチン | ・メトトレキサート |
| ・ダウノルピシン塩酸塩 | ・シクロホスファミド水和物 |
| ・ドセタキセル水和物 | ・イホスファミド |
| ・エビルピシン塩酸塩 | ・ドキソルピシン塩酸塩 |
| ・ビラルピシン塩酸塩 | |

(日本病院薬剤師会. 抗がん薬調製マニュアル 第2版, じほう, 2009および本書 CQ8: p70より作成)

文献

- 1) NIOSH, p18.
- 2) ASHP, p80.
- 3) ISOPP, p62-5.
- 4) ONS, p53-6.
- 5) OSHA, p1200-1.
- 6) 日本病院薬剤師会監修. 抗がん薬調製マニュアル 第2版, じほう, 2009, p10, 334-9.

CQ8... HDの不活性化に次亜塩素酸ナトリウムが推奨されるか

推奨	弱い推奨
要約	一部のHDについては、5.25%次亜塩素酸ナトリウムが有効であることが確認されており、推奨される。

解説

特定の抗がん薬に5.25%次亜塩素酸ナトリウムを加え、分解効率を高圧液体クロマトグラフィーで測定し、変異原性をエームス試験で評価し、不活性化を検討した研究が報告されている。

Benvenutoらは、エトポシド、テニポシド、ブレオマイシン塩酸塩、マイトマイシンC、メトトレキサートが完全に分解、不活性化されたことを報告した¹⁾。Henselらは、アルキル化薬3剤(シクロホスファミド水和物、メルファラン、イホスファミド)溶液がいずれも完全に分解され、変異原性残留物は生成されなかったことを報告した²⁾。Castegnaroらは、アントラサイクリン6剤(イダルビシン塩酸塩、ドキシロビシン塩酸塩、エピルビシン塩酸塩、ピラルビシン塩酸塩、アクリルビシン塩酸塩、ダウノルビシン塩酸塩)溶液がいずれも完全に分解され、変異原性残留物は生成されなかったことを報告した。なおイダルビシン塩酸塩のみ、分解には0.5%ブドウ糖の存在を要した³⁾。

これらの結果から、一部のHDの不活性化に5.25%次亜塩素酸ナトリウムが有効であることが確認されている。なお、次亜塩素酸ナトリウムの揮発による毒性を中和するため、使用後は中和作用のあるチオ硫酸ナトリウムで清拭し、さらに仕上げ拭きをするるとよいとされる。ただし、次亜塩素酸ナトリウムは一般にステンレス表面での使用は腐食の原因となるため禁じられており、安全キャビネットやアイソレーター内での使用については製造元の確認が必要である。

文献

- 1) Benvenuto JA, Connor TH, Monteith DK, et al. Degradation and inactivation of antitumor drugs. J Pharm Sci. 1993 ; 82 (10) : 988-91. (エビデンスレベル C)
- 2) Hansel S, Castegnaro M, Sportouch MH, et al. Chemical degradation of wastes of antineoplastic agents : cyclophosphamide, ifosfamide and melphalan. Int Arch Occup Environ Health. 1997 ; 69 (2) : 109-14. (エビデンスレベル C)
- 3) Castegnaro M, De Meo M, Laget M, et al. Chemical degradation of wastes of antineoplastic agents. 2 : Six anthracyclines : idarubicin, doxorubicin, epirubicin, pirarubicin, aclarubicin, and daunorubicin. Int Arch Occup Environ Health. 1997 ; 70 (6) : 378-84. (エビデンスレベル C)

参考にした二次資料

- 1) ONS, p 53-7.

V

職員がHDに汚染した時

1. 前提

各施設は、職員が業務上、HDの汚染を受けた場合の指針や管理体制を含む手順を文書化し、職員に周知しておかなくてはならない¹⁾²⁾。HDを取り扱うすべての場所に、職員が汚染した場合の救急処置用品として洗眼液や石鹼を設置し、いつでも利用できるようにする²⁾。

2. 職員汚染時の対応

HDにより職員が汚染された場合、次のように処理する。

- 1) 汚染を拡大しないように注意しながら、汚染されたPPEと衣服を直ちに脱ぐ^{2)~5)}。
- 2) 汚染された部位を直ちに洗浄する^{2)~4)}。
 皮膚：石鹼と水でよく洗浄する^{1)~5)}。
 眼球汚染：水または等張性洗眼薬または0.9% NaClで少なくとも15分間すすぐ¹⁾²⁾⁴⁾⁵⁾。
- 3) 施設の指針に従い、できるだけ速やかに受診する^{1)~5)}。
- 4) HD曝露の履歴は、健康診断結果とあわせて職員自身で管理する。

文献

- 1) 日本病院薬剤師会監修. 抗がん薬調製マニュアル 第3版, じほう, 2014, p3, 7.
- 2) ASHP, p80.
- 3) ISOPP, p62-5.
- 4) ONS, p57.
- 5) OSHA, p1200-1.

VI

在宅における HD 投与患者のケア

HDに関する曝露予防は、病院のみではなく、在宅においても重要である。HDを投与されている患者へのケアを職業的に提供する場合、曝露予防の方法、患者・家族に対するケア方法について理解する必要がある。

1 在宅における HD 投与患者のケアのための知識

薬の取り扱い、排泄物やリネンの取り扱い、緊急事態や事故の際に遵守すべき対処法について理解する。特に、患者に投与された HD が排泄される期間について理解する必要がある¹⁾²⁾。

1) HD の取り扱い・使用方法

- (1) HD の保管場所・保管方法 (化学的安定性に関する事項等)
- (2) 経口 HD の取り扱い (表 16)
- (3) HD の使用に必要な器具 (輸液チューブ、カテーテル、ポートシステムなどの静脈アクセス器具等)
- (4) 使用後の器具や残薬の処分方法
- (5) PPE の使い方 (IV-[3]-3) 投与管理時: p57 参照)

2) 排泄物・体液/リネン類の取り扱い方法

- (1) IV-[3]-5) 投与中・投与後の患者の排泄物・体液/リネン類の取り扱い時: p66 参照
- (2) トイレ使用後は蓋をして洗浄する。排泄物を洗浄する水量・水圧が不十分な場合は 2 回洗浄する¹⁾。
- (3) ケア提供者が汚物を処理する場合は、必ず手袋を装着する¹⁾²⁾。
- (4) 患者の通常のリネン類は、特別な取り扱いの必要はない。しかし、HD のこぼれ (スピル) や、便や尿・吐物などの排泄物により衣類が汚染された場合は、他の洗濯ものとは分けて 2 度洗いのする¹⁾。

3) 緊急事態への対応や注意すること

(1) HD のこぼれ (スピル) 時の対応

埋め込み型皮下静脈ポートを留置して、在宅にて HD を投与している患者のケアを行う場合は、事前に手袋、ビニール袋を準備しておく。HD のこぼれ (スピル)

表 16 在宅における経口 HD の取り扱い¹⁾²⁾

- 1) カプセル・錠剤は、患者が自分で内服するよう促し、その場合、薬に直接触れないように指導する。
- 2) ケア提供者が与薬する場合は、薬に直接触れないように注意する。薬に触れる可能性のある場合は、手袋を装着する。
- 3) 最後に石鹸等を用いて流水で手洗いをする。

(ONS/ISOPP ガイドラインより作成)

が生じた場合は、汚染部位に触れないように手袋を装着し取り扱う。破損した携帯型ディスポーザブル注入ポンプ等の処理は、患者が病院から受けている指導に従う。処置後は石鹸等を用いて流水で手を洗う。

- (2) 器具や装具の不具合の場合などの対処法を理解する。
- (3) 医療従事者との連絡方法を把握しておく。
- (4) 授乳期にある場合は、母乳への移行が確認されているので、授乳を控え、医師と相談しているか確認する。

文献

- 1) ONS, p37, 47-57.
- 2) ISOPP, p72-3.

VII

メディカルサーベイランス

海外のガイドラインでは、HDを扱う医療従事者は、メディカルサーベイランスプログラムに則った病歴、曝露歴、身体検査、臨床検査のモニタリングの推奨が明記されている¹⁾²⁾⁴⁾⁵⁾。HD曝露を制御し予防するためには、ヒエラルキーコントロール(組織管理的コントロール、より安全な業務の実施、PPEの着用)とともに、HDを扱う医療従事者の定期的なメディカルサーベイランスプログラムでのモニタリングが提唱されている^{1)~5)}。

その内容は臨床検査、理学的検査を含み、患者に投与されたHDの生涯与薬量の記録を保管しておくのと同様に、HD取り扱い歴も医療従事者の健康記録に記載し保存しておく^{1)~4)}。未整備であれば、医療従事者自身が職業従事歴と健康診断歴を管理することが望まれる。

また、モニタリングの方法として生物学的モニタリングと環境的モニタリングがある。生物学的モニタリングとは、曝露された医療従事者の体液に含まれる特定薬物またはその代謝物質を測定することである。喫煙など他の要因によって影響を受ける可能性もあり、検査結果に関する臨床的な関連との明確な位置づけは得られていない³⁾⁴⁾。また、HDを扱う医療従事者は複数の薬物に曝露されている可能性があるため、特定の薬物を生物学的にモニタリングする意義は少ない⁴⁾。環境的モニタリングとは、医療現場でのHDの主な曝露経路が経皮と吸入であることから、表面拭き取りサンプル(参考5)および空気中薬剤粒子のサンプル採取によって汚染測定を行うことである³⁾⁴⁾。しかし、HDの空中濃度レベルの基準値は確立されておらず、空気サンプルによる方法は表面サンプル採取と比較して一般的ではない³⁾。

参考5 サンプル採取法の紹介

採取法	サンプル対象や特色など
ワイブ法(拭き取り法)	・シクロホスファミド水和物、イホスファミド、フルオロウラシル、メトトレキサート、パクリタキセル、ドキソルビシン塩酸塩、プラチナ系薬剤など ・水酸化ナトリウム水溶液などの溶媒を使用 ・拭き取り検体から抽出後に個々の薬剤をLC-MS/MS法などで測定 ・各施設における表面汚染検査には、適切な分析方法で対象薬剤を検知し、定量化する手段が必要であり、対象区域でのサンプル採取計画の策定を推奨³⁾
サンプリングシート法(クーボン法)	・シクロホスファミド水和物、フルオロウラシル、メルカプトプリン水和物、パクリタキセル、シスプラチンなど ・水酸化ナトリウム水溶液などの溶媒を用いることなく、サンプリングシート(クーボン基材)に付着したHDの定量が可能 ・サンプリングシートに付着したHDを定量するため、拭き取り部位による回収率への影響がない ・サンプリングシートを目的部位に一定期間貼付することで累積量でなく、調査期間中に曝露した量が簡便に測定可能⁶⁾

文献

- 1) NIOSH, p18.
- 2) ASHP, p81.
- 3) ISOPP, p44-8.
- 4) ONS, p58-66.
- 5) OSHA, p1201.
- 6) 柳原良次, 苔米地敬, 折山豊仁, 他. 新しい飛散調査法(サンプリングシート法)を用いた抗悪性腫瘍薬の飛散状況の評価. 日病薬師会誌. 2014; 50(1): 61-5.

HDに関する研修は、ヒエラルキーコントロールにおける組織管理的コントロールに位置づけられ、問題を意識化させ、曝露を減らすための安全プログラムの根幹をなすものである¹⁾。そのために、各施設はHDに関する一連の取り扱いに関して、詳細な方針を記した取り扱いマニュアルを策定するとともに、定期的に更新し、常に職員が使える状態にしておくことが重要である²⁾。

また、HDを取り扱うすべての職員に対し、安全な手順および特定の業務を実施するのに必要な機器に関する広範囲の実技を伴う研修が重要である^{3)~5)}。その内容は、安全キャビネット、PPE、および急性曝露やHDのこぼれ(スピル)に伴う応急処置も含まれる¹⁾。

研修プログラムは、対象者のHDの取り扱いに関する担当業務、既修得の研修等個別性に合わせて組み立てるべきであり、研修の受講機会は一度ではなく、継続的に必要である²⁾。

NIOSHは、HDに関するガイドラインの遵守に関する調査を実施した⁶⁾。米国の看護師2,069名の解析結果⁷⁾⁸⁾では、NIOSH⁵⁾、OSHA³⁾⁴⁾、ONS¹⁾、ASHP⁹⁾等のHDガイドラインの認知率についてはONSガイドラインは93%であったが、OSAHは90%、NIOSHは66%、ASHPは46%であり、曝露に関連した研修の受講率は95%であった。一方、臨床における曝露予防の遵守率として、「機械・器具によるコントロール」については、ルアーロックの使用は94%、CSTDの使用は45%であった。「作業実践のコントロール」については、「HD以外でのプライミングの実施」は62%、「内服薬の粉碎を薬剤部で実施」は33%であった。PPEについて、「手袋の着用」は85%であるが、「2重手袋の着用」は20%、「ガウンの着用」は58%、「ゴーグルまたはフェイスシールドの着用」は12%であった。その他、ガイドラインを遵守していない項目が多く報告された。このように、ガイドラインの存在を理解し、研修を受けていても、安全な取り扱い注意事項を遵守することは別であることが示された。

知識を深めスキルを評価するとともに認識や態度を変えるために動機づけすることが求められる。

これらを踏まえ、必要な研修プログラムはHDの曝露の危険性と適切な管理の重要性を認識する内容を含むこと、および業務に関連する具体的で安全な取り扱いに関して実技を含む内容であることが重要である。教育は計画的に実施し、評価することが必要である。

1. 対象者

HD曝露の可能性があるすべての職員。例えば、医師、看護師、薬剤師、運搬に携わる職員、清掃員などである^{1)~5)}。

2. 時期

HDを取り扱う前の初期研修および、新薬や新しい器具に対応するため、研修プログラムは2~3年おきに実施することが望ましい。治療に大きな変化があった場合には、

必ず実施する^{2)~4)}。

3. 研修内容^{1)~4)}

業務により応じた実技を含めた研修を受ける必要がある。

- 1) HDの定義(日本における毒薬・劇薬, 危険薬との相違について), 分類
- 2) HDの曝露リスクと健康への影響(基礎的薬理学含む)
- 3) HDの職業性曝露の機会と経路
- 4) ヒエラルキーコントロール
- 5) 機械・器具によるコントロール
 - (1) 安全キャビネットまたはアイソレーター
 - (2) CSTD など
- 6) 組織管理的コントロール

組織の管理に関する病院の方針と取り扱い手順
- 7) 作業実践のコントロール
 - (1) PPEの選択と使用方法, 廃棄
 - (2) HDの適切な調製法
 - (3) HDの適切な運搬法
 - (4) HDの適切な投与管理
 - (5) HDのスピル時の対応
 - (6) HDを用いている患者の排泄物と体液の取り扱い
 - (7) 患者教育
- 8) PPE

PPEの特徴と使用方法: 手袋, ガウン, 保護メガネ(フェイスシールド, ゴーグル), マスク, 靴カバーなど
- 9) メディカルサーベイランス

4. 評価

知識・技術の評価を定期的に行う²⁾。

文献

- 1) ONS, p13-23, 53-7.
- 2) ISOPP, p53-4.
- 3) OSHA, "CONTROLLING OCCUPATIONAL EXPOSURE TO HAZARDOUS DRUGS." in OSHA Technical Manual (OTM) Section VI : Chapter 2, 1999.
- 4) OSHA, p1197-200.
- 5) NIOSH, p18.
- 6) Boiano JM, Steege AL, Sweeney MH. Adherence to safe handling guidelines by health care workers who administer antineoplastic drugs. J Occup Environ Hyg. 2014 ; 11 (11) : 728-40.
- 7) Polovich M, Martin, S. Nurses' use of hazardous drug-handling precautions and awareness of national safety guidelines. Oncol Nurs Forum. 2011 ; 38 (6) : 718-26.
- 8) Polovich M, Clark, PC. Factors influencing oncology nurses' use of hazardous drug safe-handling precautions. Oncol Nurs Forum. 2012 ; 39 (3) : E299-309.
- 9) ASHP, p63, 80.

資料1 文献検索式

検索データベース：PubMed, 医中誌 Web, CINAHL

※一部 CQ は The Cochrane Library (CCTR) も検索したがエビデンスとなる文献は得られなかった。

各検索式中の HD [JMLA] は以下の式を表す。

1. PubMed

Antineoplastic Agents [MH] OR Antineoplastic Agents [PA] OR "antitumor Agent*" [TIAB] OR "antitumor Drug*" [TIAB] OR "anti tumor Agent*" [TIAB] OR "anti tumor drug*" [TIAB] OR "antitumour Agent*" [TIAB] OR "antitumour drug*" [TIAB] OR "anti tumour Agent*" [TIAB] OR "anti tumour drug*" [TIAB] OR "chemotherapy Agent*" [TIAB] OR "chemotherapy Drug*" [TIAB] OR "chemotherapeutic Agent*" [TIAB] OR "chemotherapeutic Drug*" [TIAB] OR "chemo therapeutic" [TIAB] OR "antineoplastic Agent*" [TIAB] OR "anti-neoplastic drug*" [TIAB] OR "anti-neoplastic Agent*" [TIAB] OR "anticancer Agent*" [TIAB] OR "anticancer drug*" [TIAB] OR "anti cancer Agent*" [TIAB] OR "anti cancer drug*" [TIAB] OR "hazardous substances" [MH] OR "hazardous drug*" [TIAB] OR "drugs hazardous" [TIAB] OR "Cytotoxins" [MH] OR "Cytotoxins" [PA] OR "Cytostatic Agents" [MH] OR cytotoxic [TIAB]

2. 医中誌 Web

抗腫瘍剤/TH or 抗がん剤/AL or 抗がん薬/AL or 危険薬/AL or "Hazardous Drugs"/AL or 細胞毒性/TH or 細胞毒性/AL

3. CINAHL

((MH "Antineoplastics, Immunosuppressives (Non-Cinahl) / AD") OR (MH "Antineoplastic Agents + ")) OR "hazardous drugs" OR "cytotoxic drugs" OR (MH "Cytotoxins + ") OR TX cytotoxic OR TX cytotoxic

CQ 1 HDの職業性曝露による妊孕性への影響に対して配慮することが推奨されるか

PubMedで48件, 医中誌 Webで5件, CINAHLで9件の文献が検索された。これに加えて, hand search, 既存のガイドラインなどの引用文献を検索した。1次スクリーニングを行い CQ に合わない文献, 研究論文ではない文献を除外した。その後2次スクリーニングで方法や結果が明確に論述されている CQ に関連し, 適格基準を満たした10件について文献の構造化抄録を作成し委員会で検討し採用した。

検索式

PubMed (検索2014年11月2日)

#1 HD [JMLA]

#2 occupational exposure [MH] OR (exposure* [TIAB] AND occupational [TIAB])

#3 Infertility [MH] OR Infertility [TIAB] OR Sterility [TIAB] OR Subfertility [TIAB] OR Fertility [MH] OR Fertility [TIAB])

#4 AND #2 AND #3

検索結果 48件

医中誌 Web (検索2014年10月16日)

#1 HD [JMLA]

#2 職業性曝露/TH or 職業性曝露/AL or (曝露/AL and (保健医療従事者/TH or 保健医療従事者/AL))

#3 生殖能力/TH or 妊孕性/AL or 不妊症/TH or 不妊/AL or 生殖能力/AL or 生殖機能/AL or 妊娠/TH or 妊娠/AL or 生殖/TH or 生殖/AL or 生殖腺障害/TH or 生殖腺障害/AL)

#4 #1 AND #2 AND #3

検索結果 5件

CINAHL (検索2014年8月16日)

S1 HD [JMLA]

S2 (MH "Occupational Exposure")

S3 (MH "Infertility") OR "infertility" OR sterility OR subfertility OR (MH "Fertility") OR "fertility"

S4 S1 AND S2 AND S3

検索結果 10件

CQ 2 HD調製時に安全キャビネットの使用が推奨されるか

PubMedで36件、医中誌 Webで37件、CINAHLで17件の文献が検索された。1次スクリーニングを行いCQに合わない文献、研究論文ではない文献を除外した。その後2次スクリーニングでフルテキストを読み、方法や結果が明確に論述されているCQに関連し、適格基準を満たした10件について文献の構造化抄録を作成し委員会で検討した。

検索式

PubMed (検索2014年11月2日)

#1 HD [JMLA]

#2 "Pharmacy Service, Hospital" [MH] OR "hospital pharmacies" [TW] OR Drug compounding [MH] OR preparation [TIAB] OR mixing [TIAB] OR assembling [TIAB])

#3 occupational exposure [mh] OR exposure* [tiab]

#4 cabinet [tw] OR cabinets [tw] OR workstation [tw]

#5 #1 AND #2 AND #3 AND #4

検索結果 36件

医中誌 Web (検索2014年10月17日)

#1 HD [JMLA]

#2 調剤/TH or 調剤/AL or ミキシング/AL or 病院薬局業務/TH or 病院薬局業務/AL

#3 安全キャビネット/AL or アイソレーター/AL or アイソレータ/AL or BSC/AL

#4 PT = 会議録除く

#5 AND #2 AND #3 AND #4

検索結果 37件

CINAHL (検索2014年8月14日)

S1 (MH "Antineoplastics, Immunosuppressives (Non-Cinahl)") OR (MH "Antineoplastic Agents + ") OR "hazardous drug" OR cytotoxic

S2 (MH "Containment of Biohazards") OR "safety cabinet" OR cabinet*

S3 S1 AND S2 ((MH "Containment of Biohazards") OR "cabinet or cabinets") AND ((MH "Cleaning Compounds") OR "cleaning" OR "decontamination") OR 抗がん剤 [JMLA] OR (MH "Decontamination, Hazardous Materials")

検索結果 17件

CQ 3 HD 調製時に閉鎖式薬物移送システム (CSTD) の使用が推奨されるか

PubMedで20件, 医中誌 Webで24件, CINAHLで48件の文献が検索された。

1次スクリーニングを行いCQに合わない文献, 研究論文ではない文献を除外した。その後2次スクリーニングでフルテキストを読み, 方法や結果が明確に論述されているCQに関連し, 適格基準を満たした7件について文献の構造化抄録を作成し委員会で検討した。

検索式

PubMed (検索2014年11月2日)

- #1 HD [JMLA]
- #2 "Pharmacy Service, Hospital" [MH] OR "hospital pharmacies" [TW] OR Drug compounding [MH] OR preparation [TIAB] OR mixing [TIAB] OR assembling [TIAB]
- #3 occupational exposure [MH] OR exposure * [TIAB]
- #4 "closed-system" [TW] OR "closed system" [TW] OR CSTD [TW]
- #5 #1 AND #2 AND #3 AND #4

検索結果 20件

医中誌 Web (検索2014年10月24日)

- #1 HD [JMLA]
- #2 調剤/TH or 調剤/AL or ミキシング/AL or 病院薬局業務/TH or 病院薬局業務/AL
- #3 閉鎖式/AL or 閉鎖系/AL or ChemoCLAVE/AL or PhaSeal/AL or CSTD/AL or ケモセーフ/AL or 閉鎖式薬物混合システム/AL or クレーブオンコロジーシステム/AL or Clave/AL and Oncology/AL or クレーブオンコロジーシステム/AL
- #4 PT = 会議録除く
- #5 #1 AND #2 AND #3 AND #4

検索結果 24件

CINAHL (検索2014年7月23日)

- S1 抗癌薬 [JMLA]
- S2 (MH "Occupational Exposure") OR TX exposure
- S3 closed system drug transfer devices
- S4 TX closed OR TX CSTD
- S5 (TX closed OR TX CSTD) AND (S1 AND S2 AND S4)
- S6 S3 OR S5 Limiters-Exclude MEDLINE records ; Language : English

検索結果 48件

CQ 4 HD 調製時に個人防護具 (PPE) の着用が推奨されるか

PubMedで20件, 医中誌 Webで24件, CINAHLで48件の文献が検索された。

HD 調製時のPPEの必要性について報告した文献は存在しなかった。そこで, 抗がん薬調製時の作業環境中の汚染(床や作業台だけでなく, 作業環境中の大気についても調査), 錠剤粉碎時の粉じんによる環境汚染, CSTD使用時の環境汚染について調査されている文献でなおかつ比較的新しい12本にばかり文献の構造化抄録を作成し委員会で検討して引用した。

検索式

PubMed (検索2014年11月2日)

- #1 HD [JMLA]
- #2 "Pharmacy Service, Hospital" [MH] OR "hospital pharmacies" [TW] OR Drug compounding [MH]
OR preparation [TIAB] OR mixing [TIAB] OR assembling [TIAB]
- #3 occupational exposure [MH] OR exposure* [TIAB]
- #4 PPE [TW] OR "personal protect*" [TW] OR Protective Devices [MH] OR Cap [TIAB] OR caps
[TIAB] OR Glasses [TIAB] OR Goggle [TIAB] OR Goggles [TIAB] OR Gloves [TIAB] OR mask
[TIAB] OR masks [TIAB] OR gown [TIAB] OR gowns [TIAB]
- #5 #1 AND #2 AND #3 AND #4

検索結果 86件

医中誌 Web (検索2014年10月24日)

- #1 HD [JMLA]
- #2 調剤/TH or 調剤/AL or ミキシング/AL or 病院薬局業務/TH or 病院薬局業務/AL
- #3 手袋/TH or 手袋/AL or 眼鏡/TH or 眼鏡/AL or 眼の保護具/TH or ゴーグル/AL or 予防衣/
TH or ガウン/AL or キャップ/AL or 保護具/TH or 防護具/AL
- #4 職業性曝露/TH or 職業性曝露/AL)
- #5 #1 AND #2 AND #3 AND #4

検索結果 48件

CINAHL (検索2014年7月23日)

- S1 HD [JMLA]
- S2 (MH "Protective Devices + ")
- S3 S1 AND S2

検索結果 55件

CQ 5 HD調製時のマスクはN95またはN99が推奨されるか

PubMedで41件, 医中誌 Webで27件, CINAHLで9件の文献が検索された。

HDに対するN95の有効性を示す文献は存在しなかった。加えて, 安全キャビネット, CSTD使用した場合のN95の有効性を示した文献も存在しなかった。そこで, N95およびサージカルマスクのNaCl水溶液のエアロゾルおよびdioctylphthalate (DOP) エアロゾルに対する論文5件文献の構造化抄録を作成し委員会で検討し引用した。

検索式

PubMed (検索2014年8月12日)

- #1 "microparticulate" [TIAB] OR "aerosol" [TW] OR "aerosols" [TW]
- #2 N95 [TW] OR N99 [TW] AND ("leakage" [TIAB] OR "penetration" [TIAB])
- #3 #1 AND #2

検索結果 41件

医中誌 Web (検索2014年8月12日)

- #1 N95/AL or N95マスク/AL or N99/AL or N99マスク/AL or N-95/AL or N-99/AL
- #2 エアゾール/TH or エアロゾル/AL or マイクロスフェア/TH or 微粒子/AL or 発癌物質/TH or 有害物質/TH)

#3 #1 AND #2

検索結果 27 件

CINAHL (検索 2014 年 8 月 16 日)

S1 HD [JMLA]

S2 mask OR masks OR (MH "Masks")

S3 TX N95 OR TX N99

S4 (MH "Respiratory Protective Devices")

S5 S2 OR S4

S6 S1 AND S5

検索結果 9 件

CQ 6 HDの外装に触れる際は個人防護具 (PPE) の着用が推奨されるか

PubMedで55件, 医中誌 Webで33件, CINAHLで18件の文献が検索された。そのなかでHDに関するもの, 外装に関する抗がん剤付着に関するものを抽出し論文4件の構造化抄録を作成し委員会で検討して引用した。

検索式

PubMed (検索 2014 年 11 月 2 日)

#1 HD [JMLA]

#2 drug packaging [MH] OR "drug vials" [TIAB] OR ample* [TIAB] OR "vial surface*" [TIAB]

#3 "surface contamination" [TIAB] or "Equipment contamination" [MH] OR exposed [TIAB] OR exposure [TIAB]

#4 #1 AND #2 AND #3

検索結果 55 件

医中誌 Web (検索 2014 年 10 月 24 日)

#1 HD [JMLA]

#2 職業性曝露/TH or 職業性曝露/AL or 曝露/AL or 安全管理/TH or 安全管理/AL or 労働衛生/TH or 労働衛生/AL

#3 @薬物包装/TH #4 PT = 会議録除く

#4 #1 AND #2 AND #3 AND #4

検索結果 33 件

CINAHL (検索 2014 年 7 月 22 日)

S1 HD [JMLA]

S2 (MH "Drug Contamination") OR "surface*" AND contamination"

S3 S1 AND S2 Limiters-English Language ; Exclude MEDLINE records

検索結果 18 件

CQ 7 HDの投与管理の際は個人防護具 (PPE) の着用が推奨されるか

PubMedで115件, 医中誌 Webで48件, CINAHLで55件の文献が検索された。

検索結果の115件の1次スクリーニングを行いCQに合わない文献, 研究論文ではない文献を除外した。その後2次スクリーニングでフルテキストを読み, 方法や結果が明確に論述されている2件の文献を選択した。それに加えて欧米のガイドライン, およびその引用文献も活用し文献を収集した。文献の構造化抄録を作

成し委員会で検討した結果、3件をエビデンスとして採用した。

検索式

PubMed (検索2014年10月13日)

- #1 HD [JMLA]
- #2 Environmental Exposure [Mesh]
- #3 “Safety Management” [Mesh]
- #4 “personal protective equipment” [TIAB] OR PPE [TIAB]
- #5 Protective Devices [Mesh]
- #6 #3 OR #4 OR #5
- #7 #1 AND #2 AND #3
- #8 #7 AND English [LA]

検索結果 115件

医中誌 Web (検索2014年10月13日)

- #1 HD [JMLA]
- #2 保護具/TH or 防護具/AL
- #3 personal/AL and protective/AL and (機器と資材用品/TH or equipment/AL)
- #4 #2 or #3
- #5 薬剤投与/AL
- #6 調剤/TH or 病院薬局業務/TH or (@調剤/TH and @投薬ミス/TH and @医療事故防止/TH)
- #7 輸液療法/TH or 静脈内注入/TH or (@診断物質と治療物質の遊出/TH and @静脈内注入/TH)
- #8 点滴管理/AL
- #9 静脈内注入/TH or 点滴静注/AL or 点滴/AL
- #10 #5 or #6 or #7 or #8 or #9
- #11 #1 and #4 and #10
- #12 (#11) and (PT = 会議録除く)

検索結果48件

CINAHL (検索2014年7月23日)

- S1 HD [JMLA]
- S2 (MH “Protective Devices + ”)
- S3 S1 AND S2

検索結果 55件

CQ 8 HDの不活性化に次亜塩素酸ナトリウムが推奨されるか

PubMedで14件、医中誌 Webで15件、CINAHLで3件の文献が検索された。

検索結果の1次スクリーニングを行い、CQに合わない文献、研究論文ではない文献を除外した。その後2次スクリーニングでフルテキストを読み、複数のHDの分解に関し、同様の方法で研究が行われた4件の文献の構造化抄録を作成、委員会で検討し引用した。

検索式

PubMed (検索2014年8月14日)

- #1 HD [JMLA]
- #2 Sodium Hypochlorite [Mesh] OR Sodium Hypochlorite [TIAB]

#3 Disinfection [Mesh] OR Decontamination [Mesh] OR degradation [TIAB] OR deactivation [TIAB]

#4 #1 AND #2 AND #3

検索結果 14件

[医中誌 Web](#) (検索2014年8月7日)

#1 HD [JMLA]

#2 "Sodium Hypochlorite"/TH or 次亜塩素酸ナトリウム/TA or 次亜塩素酸ソーダ/TA or アンチホルミン/TA or 漂白剤/TA

#3 (解毒/TH or 解毒/AL) or 除染/AL or 不活性化/AL

#4 #1 and #2 and #3

#5 #4 and (PT = 会議録除く)

検索結果 15件

[CINAHL](#) (検索2014年8月16日)

S1 HD [JMLA]

S2 (MH "Sodium Hypochlorite") OR sodium hypochlorite

S3 S1 AND S2

検索結果 3件

資料2 医療現場における Hazardous Drugs リスト (NIOSH, 2014)

NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2014

<http://www.cdc.gov/niosh/docs/2014-138/pdfs/2014-138.pdf> (2015.1.16 アクセス)

表1 取り扱いに注意を要する抗がん薬

表1の薬物は、HDとしてNIOSH基準の1つ以上を満たす薬である。これらの薬物は、医療従事者への職業性曝露の危険があり、投与ルート・剤型（静脈内、皮下、局所、錠剤、カプセル）に関係なく機械・器具によるコントロール、個人保護具（PPE）を用いることが推奨される。

未開封であり、損傷のない錠剤およびカプセルは、注射薬と同程度の職業性曝露リスクをもたらさない場合があるが、錠剤およびカプセルを切断、破碎、他の操作を行う場合は曝露の危険性が増加する。

挙児を希望している男女や、妊娠中またはその可能性のある女性に対する細胞毒性の危険、授乳中の女性には母乳中への曝露の可能性がある。

危険度については、FDA 胎児危険度分類（資料4）に基づき胎児危険度を分類し、IARC 発がん性リスク分類（資料5）に基づき発がん性を分類した。

一般名	国際一般名	販売名	薬効分類名	FDA胎児危険度分類	IARC発がん性リスク、その他	剤型
アクチノマイシン D	dactinomycin	コスメゲン	抗癌性抗生物質	D		注射
アザシチジン	azacitidine	ビダーザ	代謝拮抗薬	D	IARC グループ2A	注射
アナストロゾール	anastrozole	アリミデックス	アロマターゼ阻害薬	X		内服
アビラテロン酢酸エステル	abiraterone	ザイティガ	抗アンドロゲン剤	X		内服
イダルビシン塩酸塩	idarubicin	イダマイシン	抗癌性抗生物質	D		注射
イホスファミド	ifosfamide	イホマイド	アルキル化薬	D		注射
イマチニブメシル酸塩	imatinib	グリベック	分子標的治療薬	D		注射
イリノテカン塩酸塩水和物	irinotecan	カンプト トポテシン	トポイソメラーゼ阻害薬	D		内服
エキセメスタン	exemestane	アロマシン	アロマターゼ阻害薬	X		内服
エストラムスチンリン酸エステルナトリウム水和物	estramustine	エストラサイト	エストロゲン剤	X		内服
エトポシド	etoposide	ラステット ベプシド	トポイソメラーゼ阻害薬	D	IARC グループ1	注射・内服
エビルビシン塩酸塩	epirubicine	ファルモルビシン	抗癌性抗生物質	D		注射
エベロリムス	everolimus	アフィニートール サーティカン	免疫抑制薬（mTOR 阻害薬）	D		内服
エリブリンメシル酸塩	eribulin	ハラヴェン	微小管阻害薬	D		注射
エルロチニブ塩酸塩	erlotinib	タルセバ	分子標的治療薬	D		内服
オキサリプラチン	oxaliplatin	エルプラット	白金製剤	D		注射
カバジタキセルアセトン付加物	cabazitaxel	ジェブタナ	タキサン	D		注射
カベシタビン	capecitabine	ゼローダ	代謝拮抗薬	D	フルオロウラシルに代謝	内服
カルボプラチン	carboplatin	パラプラチン	白金製剤	D		注射
カルムスチン	carmustine	ギリアデル	アルキル化薬	D	IARC グループ2A	脳内留置用徐放性製剤
乾燥 BCG 膀胱内用	bacillus calmette Guerin (BCG)	イムシスト イムノブラダー	その他の腫瘍用薬	C	生菌製剤であるため調製に伴い感染のリスクがある	膀胱内注入
クラドリビン	cladribine	ロイスタチン	代謝拮抗薬	D		注射

一般名	国際一般名	販売名	薬効分類名	FDA胎児危険度分類	IARC発がん性リスク, その他	剤型
クリゾチニブ	crizotinib	ザーコリ	分子標的治療薬	D		内服
クロファラビン	clofarabine	エボルトラ	代謝拮抗薬	D		注射
ゲムシタビン塩酸塩	gemcitabine	ジェムザール	代謝拮抗薬	D		注射
ゲムツズマブオゾガマイシン	gemtuzumab ozogamicin	マイロターゲ	分子標的治療薬	D		注射
ゴセレリン酢酸塩	goserelin	ゾラデックス	LH-RH アゴニスト	X		注射
三酸化ヒ素	arsenic trioxide	トリセノックス	急性前骨髄球性白血病治療薬	D	IARC グループ1	注射
シクロホスファミド水和物	cyclophosphamide	エンドキサン	アルキル化薬	D	IARC グループ1	注射・内服
シスプラチン	cisplatin	ブリブラチン ランダ アイエーコール	白金製剤	D	IARC グループ2A	注射
シタラビン/シタラビン オク ホスファート水和物	cytarabine	キロサイド スタラシド	代謝拮抗薬	D		注射・内服
ストレプトゾシン	streptozocin	ザノサー	アルキル化薬	D	IARC グループ2B	注射
スニチニブリンゴ酸塩	sunitinib	スーテント	分子標的治療薬	D		内服
ソラフェニブトシル酸塩	sorafenib	ネクサバル	分子標的治療薬	D		内服
ダウノルビン塩酸塩	daunorubicin	ダウノマイシン	抗癌性抗生物質	D	IARC グループ2B	注射
ダカルバジン	dacarbazine	ダカルバジン	アルキル化薬	C		注射
ダサチニブ水和物	dasatinib	スプリセル	分子標的治療薬	D		内服
タモキシフェンクエン酸塩	tamoxifen	ノルバデックス	抗エストロゲン剤	D	IARC グループ2A	内服
デガレリクス酢酸塩	degarelix	ゴナックス	GnRH 受容体拮抗薬	X		注射
テムシロリムス	temsirolimus	トーリセル	mTOR 阻害薬	D		注射
テモゾロミド	temozolomide	テモダール	アルキル化薬	D		注射・内服
ドキシソルビン塩酸塩	doxorubicin	アドリアシン ドキシル	抗癌性抗生物質	D	IARC グループ2A	注射
ドセタキセル水和物	docetaxel	タキソテル ワンタキソテル	タキサン	D		注射
トラスツズマブエムタンシン	ado-trastuzumab emtansine	カドサイラ	抗体薬物複合体	D	抗体薬物複合体	注射
トレミフェンクエン酸塩	toremifene citrate	フェアストン	抗エストロゲン剤	D		内服
ニロチニブ塩酸塩水和物	nilotinib	タシグナ	分子標的治療薬	D		内服
ネララビン	nelarabine	アラノンジー	代謝拮抗薬	D		注射
ノギテカン塩酸塩	nogitecan hydrochloride	ハイカムチン	トポイソメラーゼ阻害薬	D		注射
パクリタキセル	paclitaxel	タキソール アブラキサン	タキサン	D		注射
パゾパニブ塩酸塩	pazopanib	ヴォトリエント	分子標的治療薬	D		内服
ピカルタミド	bicalutamide	カソデックス	抗アンドロゲン剤	X		内服
ヒドロキシカルバミド	hydroxycarbamide	ハイドレア	代謝拮抗薬	D	ボトル, カプセルの取り扱いに注意	内服
ビノレルビン酒石酸塩	vinorelbine ditartrate	ナベルピン	ビンカアルカロイド	D		注射
ビンクリスチン硫酸塩	vincristine sulfate	オンコビン	ビンカアルカロイド	D		注射
ビンブラスチン硫酸塩	vinblastine sulfate	エクザール	ビンカアルカロイド	D		注射

一般名	国際一般名	販売名	薬効分類名	FDA 胎児 危険度分類	IARC 発がん性 リスク, その他	剤型
ブスルファン	busulfan	ブスルフェクス マブリン	アルキル化薬	D	IARC グループ1	注射 内服
フルオロウラシル	fluorouracil	5-FU	代謝拮抗薬	D		注射・内服・ 軟膏
フルタミド	flutamide	オダイン	抗アンドロゲン剤	D	男性のみ対象	内服
フルダラビンリン酸エステル	fludarabine	フルダラ	代謝拮抗薬	D		注射・内服
フルベストラント	fulvestrant	フェソロデックス	抗エストロゲン剤	D		注射
ブレオマイシン塩酸塩	bleomycin	ブレオ	抗癌性抗生物質	D	IARC グループ2B	注射・軟膏
ブレンツキシマブ ベドチン	brentuximab vedotin	アドセトリス	抗体薬物複合体	D	抗体薬物複合体	注射
プロカルバジン塩酸塩	procarbazine	塩酸プロカルバ ジン	アルキル化薬	D	IARC グループ2A	注射・内服
ペメトレキセドナトリウム 水和物	pemetrexed	アリムタ	代謝拮抗薬	D		注射
ベンダムスチン塩酸塩	bendamustine	トレアキシン	アルキル化薬	D		注射
ペントスタチン	pentostatin	コホリン	その他の腫瘍用薬	D		注射
ボリノスタット	vorinostat	ゾリンザ	ヒストン脱アセチル化 酵素阻害薬	D		内服
ボルテゾミブ	bortezomib	ベルケイド	分子標的治療薬	D		注射
マイトマイシン C	mitomycin C	マイトマイシン	抗癌性抗生物質	D	IARC グループ2B	注射
ミトキサントロン塩酸塩	mitoxantrone	ノバントロン	抗癌性抗生物質	D	IARC グループ2B	注射
ミトタン	mitotane	オベプリム	副腎皮質ホルモン合成 阻害薬	D		内服
メトトレキサート	methotrexate	メソトレキセート リウマトレックス	代謝拮抗薬 抗リウマチ薬	X		注射・内服
メルカプトプリン水和物	mercaptopurine	ロイケリン	代謝拮抗薬	D		内服
メルファラン	melfalan	アルケラン	アルキル化薬	D	IARC グループ1	注射・内服
リュープロレリン酢酸塩	Leuprorelin	リュープリン	LH-RH アゴニスト	X		注射
レトロゾール	letrozole	フェマール	アロマターゼ阻害薬	X		内服

表2 取り扱いに注意を要する抗がん薬以外の薬剤

表2の薬物は、HDとしてNIOSH基準の1つ以上を満たす薬である。

未開封であり、損傷のない錠剤およびカプセル剤は、注射薬と同程度の職業性曝露リスクをもたらしな
い場合があるが、錠剤およびカプセルを切断、破碎、他の操作を行う場合は曝露の危険性が増加する。

挙児を希望している男女や、妊娠中またはその可能性のある女性に対する細胞毒性の危険、授乳中の女
性には母乳中への曝露の可能性がある。

危険度については、FDA 胎児危険度分類（資料4）に基づき胎児危険度を分類し、IARC 発がん性リスク
分類（資料5）に基づき発がん性を分類した。

一般名	国際一般名	販売名	薬効分類名	FDA 胎児 危険度分類	IARC 発がん性 リスク、その他	剤型
アザチオプリン	azathioprine	アザニン イムラン	免疫抑制薬	D	IARC グループ1	内服
アバカビル硫酸塩	abacavir sulfate	ザイアジェン	抗 HIV 薬	C	雄雌マウスおよびラットにて悪性腫瘍 <i>in vivo</i> 試験での遺伝子 毒性	内服
アポモルヒネ塩酸塩水和物	apomorphine	アボカイン	抗パーキンソン病薬	C	複数の <i>in vivo</i> 試験で 遺伝毒性	注射
エストラジオール	estradiol	数種類販売	女性ホルモン剤	X	警告 (FDA)：悪性新生 物、子宮内膜癌、乳癌、 卵巣癌のリスク上昇 基礎研究において乳 房・子宮・子宮頸部・ 膈・精巣・肝臓の上皮 性悪性腫瘍の頻度が上昇 母乳に移行	注射・内服・ 軟膏
エストロゲン/プロゲステ ロン配合剤	estrogen/progester- one combinations	数種類発売	女性ホルモン剤	X	IRAC グループ1	内服
エチニルエストラジオール/ デソゲステル配合剤	ethinylestradiol/ desogestrel combi- nations	数種類販売	女性ホルモン剤	X	IRAC グループ1	内服
エチニルエストラジオール/ ノレチステロン配合 剤	ethinylestradiol/ norethisterone combinations	数種類販売	女性ホルモン剤	X	IRAC グループ1	内服
エチニルエストラジオール/ レボノルゲステル配 合剤	ethinylestradiol/ levonorgestrel combi- nations	数種類販売	女性ホルモン剤	X	IRAC グループ1	内服
エンテカビル水和物	entecavir hydrate	バラクルード	肝疾患治療薬	C		内服
カルバマゼピン	carbamazepine	テグレート	抗てんかん薬	D	警告 (FDA)：再生不 良性貧血、服用してい た妊婦の子に先天性の 奇形、経胎盤による移 行が早い	内服
ガンシクロビル	ganciclovir	デノシン	抗ウイルス薬	C		注射
クロラムフェニコール	chloramphenicol	クロロマイセチン クロマイ	抗菌薬	C	IARC グループ2A	注射・内服
結合型エストロゲン	estrogen, conjugated	プレマリン	女性ホルモン剤	X	警告 (FDA)：子宮内 膜症、心血管リスクが 上昇 女性への長期投与、基 礎研究で癌発生頻度が 上昇	内服
サリドマイド	thalidomide	サレド*	抗悪性腫瘍薬	X		内服
ジエノゲスト	dienogest	ディナゲスト	女性生殖器用薬	X		内服
シクロスポリン	cyclosporin	サンディミュン ネオール	免疫抑制薬	C	IARC グループ1	注射・内服
ジドブジン	zidovudine	レトロビル	抗 HIV 薬	C	IARC グループ2B	内服

一般名	国際一般名	販売名	薬効分類名	FDA 胎児 危険度分類	IARC 発がん性 リスク, その他	剤型
シロリムス	sirolimus	ラバリムス	免疫抑制薬 (mTOR 阻害薬)	C	リンパ腫, その他の悪 性腫瘍のリスク上昇 臨床投与量の0.2倍量 で, 胚・胎児毒性が上昇	内服
スピロラクトン	spironolactone	アルダクトン A	利尿薬, 降圧薬	C	警告 (FDA): 基礎研 究において腫瘍形成能	内服
タクロリムス水和物	tacrolimus	プログラフ グラセプター プロトピック	免疫抑制薬	C	リンパ腫, その他の悪 性腫瘍のリスク上昇 基礎研究において最大 臨床推奨投与量以下で 生殖毒性 母乳中に排泄	注射・内服・ 軟膏
デクスラゾキサン	dexrazoxane	サビーン	その他の腫瘍用薬	C	警告 (FDA): 長期間 服用患者において二次 癌がみられた <i>in vitro</i> と <i>in vivo</i> の実 験レベルにおいて, ヒト 用量で精機能減退が 報告された	注射
ネビラピン	nevirapine	ビラミューン	抗 HIV 薬	B	基礎研究においてヒト 用量以下で肝細胞腺 腫, 癌	内服
ノルエチステロン	norethisterone	ノアルテン	女性ホルモン剤	X		内服
バルガンシクロビル塩酸塩	valganciclovir	バリキサ	抗ウイルス薬	C		内服
フィンゴリモド塩酸塩	fingolimod Hydro- chloride	イムセラ ジレニア	多発性硬化症治療 薬・神経免疫疾患治 療薬	C	基礎研究において臨床 推奨投与量以下で先天 性奇形, 胚・胎児死が 増加 雌雄マウスに悪性リン パ腫	内服
フェニトイン	phenytoin	アレビアチン ヒダントール	抗てんかん薬	D	IARC グループ 2B	内服
プロゲステン	progestins	—	経口避妊薬等	X	人工的に合成された黄 体ホルモン作用を有す るホルモン類似物質の 総称	
プロゲステロン	progesterone	プロゲホルモン ルテウム	女性ホルモン剤		IARC グループ 2B	注射
プロピルチオウラシル	propylthiouracil	チウラジール プロバジール	甲状腺疾患治療薬	D	IARC グループ 2B	内服
ホスフェニトインナトリ ウム水和物	fosphenytoin sodium hydrate	ホストイン	抗てんかん薬	D	フェニトインのプロド ラッグ	内服
ミコフェノール酸 モフェ チル	mycophenolate mofetil	セルセプト	免疫抑制薬	D	警告 (FDA): 胎児毒 性, 悪性腫瘍, 重篤な 感染症, 妊娠初期にお ける流産や先天性奇形 のリスク上昇 取り扱いにおける注意 点: 錠剤を粉砕, カプ セルを粉砕・開封して はならない 調剤前後においてカプ セル内の粉末や経口懸 濁液の吸入, 皮膚・粘 膜への付着を避けるこ と (もし薬剤に接触し た場合には, 石鹸を 使ってよく洗うこと, 目に入った場合には水 でよくすすぐこと)	内服
メドロキシプロゲステロ ン酢酸エステル	medroxyprogesterone acetate	ヒスロン H	黄体ホルモン	X	IARC グループ 2B	内服

一般名	国際一般名	販売名	薬効分類名	FDA胎児 危険度分類	IARC発がん性 リスク, その他	剤型
ラロキシフェン塩酸塩	raloxifene hydro- chloride	エビスタ	骨・カルシウム代謝 薬	X	基礎研究において低用 量での流産, 発育不全 腫瘍化のエビデンスあり	内服
リスペリドン	risperidone	リスパダール リスパダールコ ンスタ	抗精神病薬	C	基礎研究において低用 量での腫瘍化のエビデ ンスあり (プロラクチン 介在による可能性)	内服・注射
リラグルチド	liraglutide (genetical recomb- ination)	ビクトーザ	糖尿病治療薬	C	警告 (FDA): 基礎研 究において甲状腺傍濾 胞細胞腫のエビデンス あり また, 基礎研究におい て最大臨床推奨投与量 以下で催奇形性	注射
レナリドミド水和物	lenalidomide hy- drate	レブラミド*	抗悪性腫瘍薬	X	サリドマイド誘導体 警告 (FDA): 肢に異 常, 奇形 基礎研究においてサル の仔にサリドマイド様 四肢欠損	内服
レフルノミド	leflunomide	アラバ	抗リウマチ薬	X	基礎研究において臨床 投与量の1/10量で催奇 形性, 1/100量で顕著 に出生後生存率が回復 患者での重篤な肝障害 臨床投与量以下で発が ん性	内服
レボノルゲストレル	levonorgestrel	ノルレボ	女性ホルモン剤	X		内服
		ミレーナ	女性ホルモン剤	X		子宮内留置

*レブラミド, サレドは日本では抗がん薬としてのみ用いられている。

表3 主として生殖毒性を有する抗がん薬以外の薬剤

表3の薬物は、HDとしてNIOSH基準の生殖毒性の基準に該当する薬である。

未開封であり、損傷のない錠剤およびカプセル剤は、注射薬と同程度の職業性曝露リスクをもたらさない場合がある。

錠剤およびカプセルを切断、破碎、他の操作を行う場合は曝露の危険性が増加する。

挙児を希望している男女や、妊娠中またはその可能性のある女性に対する細胞毒性の危険、授乳中の女性には母乳中への曝露の可能性がある。

危険度については、FDA胎児危険度分類(資料4)に基づき胎児危険度を分類し、IARC発がん性リスク分類(資料5)に基づき発がん性を分類した。

一般名	国際一般名	販売名	薬効分類名	FDA胎児危険度分類	IARC発がん性リスク、その他	剤型
アンプリセンタン	ambrisentan	ヴォリブリス	血管拡張薬	X	警告(FDA):生殖毒性患者における精子数減少	内服
エルゴメトリンマレイン酸塩 メチルエルゴメトリンマレイン酸塩	ergonovine/methyl-ergonovine	メテルギン バルタンM	女性生殖器用薬	C	子宮収縮作用があるため、妊婦への使用は禁忌	内服・注射
オキシトシン	oxytocin	アトニン-O	女性生殖器用薬	C	妊娠後期の女性に有害	注射
ガニレリクス酢酸塩	ganirelix	ガニレスト	その他のホルモン剤	X		注射
カベルゴリン	cabergoline	カバサル	抗パーキンソン薬	B	ヒト推奨用量以下で受胎阻害、胚・胎児に影響	内服
クロナゼパム	clonazepam	ランドセン リボトリール	抗てんかん薬	D	妊娠初期の服用で先天低奇形のリスク上昇	内服
コルヒチン	colchicine	コルヒチン	尿酸血症・痛風治療薬	C	動物での生殖・発生研究において治療用量内あるいはそれ以上における胚・胎児毒性、生後発育以上が警告	内服
酢酸ナファレリン	nafarelin	ナサニール	女性生殖器用薬	X	点鼻薬のみ、職業性曝露の可能性なし	点鼻
ジノプロストン	dinoprostone	プロスタグランジンE ₂	女性生殖器用薬	C	妊娠後期の女性にとって有害	内服
セトロレリクス酢酸塩	cetrorelix	セトロタイド	その他のホルモン剤	X		注射
ゾニサミド	zonisamide	エクセグラン トレリーフ	エクセグラン:抗てんかん薬 トレリーフ:抗パーキンソン病薬	C	複数の動物種で催奇形性	内服
ゾレドロン酸水和物	zoledronic acid, hydrate	ゾメタ	骨・カルシウム代謝薬	D	基礎研究において低用量で死産が増加、新生仔の生存低下	注射
テストステロン	testosterone	国内未承認	天然アンドロゲン	X	子供は触らないこと	注射
デュタステリド	dutasteride	アボルブ	前立腺肥大症・排尿障害治療薬	X	女性は触らないこと	内服
トピラマート	topiramate	トピナ	抗てんかん薬	D		内服
トレチノイン	tretinoin	ベサノイド	抗悪性腫瘍薬	X	警告(FDA):重篤な先天性欠損	内服
バルプロ酸ナトリウム	valproate/valproic acid	デバケン セレニカR	抗てんかん薬	D	警告(FDA):催奇形性 神経管欠損を含む先天的な奇形、複数種で催奇形性	内服
パロキセチン塩酸塩水和物	paroxetine hydrochloride hydrate	パキシル	抗うつ薬	D	妊娠初期における投与で先天性異常のリスク上昇、妊娠後期における投与で妊娠合併症のリスク上昇	内服

一般名	国際一般名	販売名	薬効分類名	FDA 胎児 危険度分類	IARC 発がん性 リスク, その他	剤型
ヒト絨毛性腺刺激ホルモン	choriogonadotropin	プレグニール筋 注用 ゲストロン筋注用 HCG ゴナトロピン	その他のホルモン剤	C	妊婦への投与で胎児に 害を与える可能性	注射
ヒト絨毛性腺刺激ホル モン	gonadotropin, chori- onic	プレグニール ゲストロン ゴナトロピン HCG	その他のホルモン剤	C	基礎研究において前 肢・中枢神経の欠損, 性比の変化	注射
フィナステリド	finasteride	プロペシア	皮膚科用薬	X	男性胎児に有害事象が 生じる可能性があるた め、妊娠中や妊娠可能 性のある女性は錠剤の 分割・粉砕調剤をしないこと	内服
フルコナゾール	fluconazole	ジフルカン	抗真菌薬	C	妊娠初期の段階にて、 母体に入ったフルコナ ゾール (400～800mg/ day) が子宮内の胎児へ 曝露することにより、 先天性異常が生じた症 例症例報告あり	注射・内服
ペンテト酸カルシウム三 ナトリウム	pentetate calcium trisodium	ジトリベンター トカル	解毒薬	C	イヌの試験で重篤な催 奇形性。アンプル製剤 で職業性曝露を引き起 こす可能性あり	注射
ボセンタン水和物	bosentan	トラクリア	血管拡張薬	X	警告 (FDA) : 生殖毒性	内服
ボリコナゾール	voriconazole	ブイフェンド	抗真菌薬	D		注射・内服
ミソプロストール	misoprostol	サイトテック	消化性潰瘍治療薬	X		内服
メチルテストステロン	methyltestosterone	エナルモン	男性ホルモン剤	X		内服
リバビリン	ribavirin	レバトール コペガス	肝疾患治療薬	X	複数の基礎研究で胚毒 性、催奇形性があるた め、妊娠中の女性およ びそのパートナーの男 性は禁忌	内服
ワルファリンカリウム	warfarin	ワーファリン	抗血栓薬	D		内服

資料3 経口HDの排泄率

臨床で使用されている経口HDについて、各薬剤インタビューフォームの「排泄」の項目を抜粋し記載した。各薬剤によってデータ抽出が異なるため評価時間などが異なる。排泄率は、尿中・糞中に排泄される未変化体（薬剤が代謝を受けずそのまま排泄されたもの）および活性代謝物（薬物が体内で代謝を受けることにより、薬理作用や毒性が現れたり、強くなったりしたもの）の割合を示す。各薬剤の詳細については製薬会社に確認すること。

危険度については、FDA 胎児危険度分類（資料4）に基づき胎児危険度を分類し、IARC 発がん性リスク分類（資料5）に基づき発がん性を分類した。

一般名	商品名	剤型	分類	危険度	尿中排泄率	糞中排泄率
アナストロゾール	アリミデックス	錠剤（フィルムコーティング錠）	アロマターゼ阻害薬	FDA 胎児危険度分類 X	尿中70%以上 未変化体7%（尿中および糞中の割合は不明）	
アピラテロン酢酸エステル	ザイティガ	錠剤（素錠）	抗アンドロゲン剤	FDA 胎児危険度分類 X	5.3%（264時間） 未変化体・活性代謝物：検出なし	87.9%（264時間） 未変化体・活性代謝物：アピラテロン酢酸エステル（55.3%）、アピラテロン（22.3%）
イマチニブメシル酸塩	グリベック	錠剤（フィルムコーティング錠）	分子標的治療薬	FDA 胎児危険度分類 D	11.9%尿中排泄。（3日間）投与量の5.4%が未変化体	30.2%が糞中排泄。（3日間）66.9%排泄。（7日間）投与量の20%が未変化体
エキセメスタン	アロマシン	錠剤（糖衣錠）	アロマターゼ阻害薬	FDA 胎児危険度分類 X	尿中排泄率は42 ± 3%（7日間）	糞中排泄率は42 ± 6%（7日間）
エストラムスチンリン酸エステルナトリウム水和物	エストラサイト	カプセル剤（硬カプセル剤）	エストロゲン剤	FDA 胎児危険度分類 X	尿中排泄約60% 未変化体・活性代謝物：データなし	
エトポシド	ベプシドラステット	カプセル剤（硬カプセル剤）	トポイソメラーゼ阻害薬	IARCグループ1 FDA 胎児危険度分類 D	尿中未変化体排泄率は32～62%（5日間）	ラットに静脈内投与した場合、糞中に70.7%（72時間） イスに静脈内投与した場合、尿中31.3%であった。
エベロリムス	アフィニートール	錠剤分散錠（素錠）	mTOR 阻害薬	FDA 胎児危険度分類 D	尿中からの排泄は投与後数パーセントである	主な排泄経路であり20～30%（投与後24時間）、徐々に排泄され投与10日で80%近く排泄
エルロチニブ塩酸塩	タルセバ	錠剤（フィルムコーティング錠）	分子標的治療薬	FDA 胎児危険度分類 D	8%（10日間） 未変化体・活性代謝物：2%	91%（10日間） 未変化体・活性代謝物：2%
カベシタビン	ゼローダ	錠剤（フィルムコーティング錠）	代謝拮抗薬	FDA 胎児危険度分類 D	96%（7日目）	未変化体・活性代謝物：フルオロウラシル1%未満
シクロホスファミド化合物	エンドキサン	経口用原末（結晶または結晶性の原末） 錠剤（糖衣錠）	アルキル化薬 抗リウマチ薬	IARCグループ1 FDA 胎児危険度分類 D	約68%（4日間） 未変化体・活性代謝物：シクロホスファミド約10%（24時間）、4-ヒドロキシシクロホスファミド + アルドホスファミド約1%（12時間）	約1.8%（4日間） 未変化体・活性代謝物：データなし（1.8%の組成不明）
シトラビン オクホスファート水和物	スタラシド	カプセル剤（硬カプセル剤）	代謝拮抗薬	FDA 胎児危険度分類 D	動物実験のデータのみ 約40%が尿中排泄（活性があるかは不明）	
スニチニブリンゴ酸塩	スーテント	カプセル剤（硬カプセル剤）	分子標的治療薬	FDA 胎児危険度分類 D	16%（21日目まで） 未変化体・活性代謝物：データなし	61%（投与後21日目まで）尿・糞全体の61.4%が最初の7日以内に排泄 未変化体・活性代謝物：データなし
ソブゾキサン	ベラゾリン	細粒	トポイソメラーゼ阻害薬		未変化体・活性代謝物：ICRF-154 3.4～39.16%	未変化体が糞中に排泄されるが、活性はほとんどなし。

一般名	商品名	剤型	分類	危険度	尿中排泄率	糞中排泄率
ソラフェニブトシル酸塩	ネクサパール	錠剤(フィルムコーティング錠)	分子標的治療薬	FDA 胎児危険度分類 D	19.2% (14日目まで) 未変化体・活性代謝物：ソラフェニブグルクロン酸抱合体 14.8%, ビリジン基 N-酸化体グルクロン酸抱合体 2.7% (8日目まで)	77.1% (14日目まで) 50.7% (8日目まで) 未変化体・活性代謝物：活性代謝物 M-2 検出なし, M-6 カルボン酸体 19.1%, M-3 0.4%, M-4 1.2% (8日目まで)
ダサチニブ水和物	スプリセル	カプセル剤(硬カプセル剤)	分子標的治療薬	FDA 胎児危険度分類 D	約4% (10日間) 未変化体・活性代謝物：0.1%	約85% (10日間) 未変化体・活性代謝物：19%
タモキシフェンクエン酸塩	ノルバデックス	錠剤(フィルムコーティング錠)	抗エストロゲン剤	IARC グループ1 FDA 胎児危険度分類 D	糞尿中約65%, このうち約1/5 (13日間) 未変化体・活性代謝物：ほとんどなし(動物)	糞尿中約65%, このうち約4/5 (13日間) 未変化体・活性代謝物：ほとんどなし(動物)
テガフル	フトラフル	カプセル剤(硬カプセル剤) 腸溶顆粒剤 坐剤(肛門坐剤)	代謝拮抗薬		ヒトでのデータなし	ヒトでのデータなし
テガフル・ウラシル	ユーエフティ ユーエフティ E	カプセル剤(硬カプセル剤) 腸溶顆粒剤	代謝拮抗薬		ヒトでのデータなし	ヒトでのデータなし
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム	ティーエスワン	カプセル剤(硬カプセル剤) 錠剤(口腔内崩壊性の有核錠) 腸溶顆粒剤	代謝拮抗薬		未変化体・活性代謝物：テガフル 7.8%, フルオロウラシル 7.4% (72時間)	データなし
テモゾロミド	テモダール	カプセル(硬カプセル剤)	アルキル化薬	FDA 胎児危険度分類 D	約37% (7日間) 未変化体・活性代謝物：データなし	約0.8% (7日間) 未変化体・活性代謝物：データなし
ドキシフルリジン	フルツロン	カプセル剤(硬カプセル剤)	代謝拮抗薬		未変化体・活性代謝物：ドキシフルリジン 14.8%, フルオロウラシル 0.4%	ほとんど排泄なし
トリフルリジン・チピラシル塩酸塩	ロンサーフ	錠剤(フィルムコーティング錠)	代謝拮抗薬		未変化体・活性代謝物：0.963~7.64% (10時間)	データなし
トレミフェンクエン酸塩	フェアストン	錠剤(素錠)	抗エストロゲン剤	FDA 胎児危険度分類 D	0.1%以下 (24時間) 未変化体・活性代謝物：検出なし	主排泄経路は糞中であると推定 (24時間)
ニロチニブ塩酸塩水和物	タシゲナ	カプセル剤(硬カプセル剤)	分子標的治療薬	FDA 胎児危険度分類 D	検出なし (168時間)	90%以上 (168時間) 未変化体・活性代謝物：68.5%
パゾパニブ塩酸塩	ヴォトリエント	錠剤(フィルムコーティング錠)	分子標的治療薬	FDA 胎児危険度分類 D	約2.6% (168時間)	約82.2% (168時間) 未変化体・活性代謝物：平均67%
バンデタニブ (日本未承認)			分子標的治療薬	FDA 胎児危険度分類 D	データなし	データなし
ビカルタミド	カソデックス カソデックス OD	錠剤(素錠, 口腔内崩壊錠)	抗アンドロゲン剤	FDA 胎児危険度分類 X	36% (9日間) 未変化体・活性代謝物：検出なし	43% (9日間) 未変化体及び水酸化体：31% (未変化体)
ヒドロキシカルバミド	ハイドレア	カプセル剤(硬カプセル剤)	代謝拮抗薬	FDA 胎児危険度分類 D	主に尿中排泄であり, 反復投与後で49~76% (24時間)	記載なし
ブスルファン	マブリン散1%	散剤	アルキル化薬	IARC グループ1 FDA 胎児危険度分類 D	未変化体・活性代謝物：検出なし	データなし
フルオロウラシル	5-FU	錠剤(フィルムコーティング錠)	代謝拮抗薬	FDA 胎児危険度分類 D	経口投与後, 尿中に10%排出 (24時間)	主に80~90%が肝臓の酵素により代謝され CO ₂ や NH ₃ に分解され, 呼吸中に排出される。

一般名	商品名	剤型	分類	危険度	尿中排泄率	糞中排泄率
フルタミド	オダイン	錠剤(素錠)	抗アンドロゲン剤	FDA 胎児危険度 分類D(男性のみ)	資料なし	資料なし
フルダラビンリン 酸エステル	フルダラ	錠剤(フィルム コーティング錠)	代謝拮抗薬	FDA 胎児危険度 分類D	活性代謝物の2F-ara- Aとして投与量の 29～42%が尿中排泄	記載なし
プロカルバジン塩 酸塩	塩酸プロカルバ ジン	カプセル剤(硬 カプセル剤)	アルキル化薬	IARC グループ 2A FDA 胎児危険度 分類D	67.4～70.5% (24時間) 未変化体・活性代謝 物：データなし	3.9～9.3% (72時間) 未変化体・活性代謝 物：データなし
ベムラフェニブ (日本未承認)			キナーゼ阻害薬	FDA 胎児危険度 分類D	データなし	データなし
ポリノスタット	ゾリンザ	カプセル剤(硬 カプセル剤)	ヒストン脱アセチ ル化酵素(HDAC) 阻害薬	FDA 胎児危険度 分類D	未変化体・活性代謝 物：未変化体1%未 満、O-グルクロン酸 抱合体23%、4-アニ リノ-4-オキソプタ ン酸57% (24時間)	データなし
ミトタン	オベプリム	カプセル剤(硬 カプセル剤)	副腎皮質ホルモ ン合成阻害薬	FDA 胎児危険度 分類D	約10% 未変化体・活性代謝 物：データなし	60～65% 未変化体・活性代謝 物：データなし
メトトレキサート	メソトレキセート	錠剤(素錠)	代謝拮抗薬	FDA 胎児危険度 分類X	主に腎排泄 蓄積尿中排泄率は 65.9%	主に腎排泄 蓄積糞中排泄率は8%
メルカプトプリン 水和物	ロイケリン	散剤	代謝拮抗薬	FDA 胎児危険度 分類D	尿中排泄量は11%で あった。(6時間)	記載なし
メルファラン	アルケラン	錠剤(フィルム コーティング錠)	アルキル化薬	IARCグループ1 FDA 胎児危険度 分類D	約30%が緩徐に排泄 (6日間) 未変化体尿中排泄率 は11% (24時間)	約30%が緩徐に糞便中 に排泄(6日間)
レトロゾール	フェマーラ	錠剤(フィルム コーティング錠)	アロマターゼ阻 害薬	FDA 胎児危険度 分類X	投与量の88.2%が尿 中に排泄。(336時 間) 投与量の5%が未 変化体	投与量の3.8%が糞中 に排泄(336時間)

資料4 FDA 胎児危険度分類

米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration : FDA) による胎児危険度分類

本分類は、医薬品を投与される患者への影響を示している。医療従事者の曝露に関連したデータに基づいているものではない。また、本分類にあるような A, B, C, D, X は廃止され、薬剤別の記述による注意喚起に変更される新分類が2015年6月30日発効の予定である (米国 FDA)。

カテゴリー	解説	評価基準
A	ヒト対照試験で危険性が見出されない	ヒトの妊娠初期3カ月間の対照試験で、胎児への危険性は証明されず、またその後の妊娠期間でも危険であるという証拠もないもの。
B	ヒトでの危険性の証拠はない	動物生殖試験では胎仔への危険性は否定されているが、ヒト妊婦での対照試験は実施されていないもの。あるいは、動物生殖試験で有害な作用 (または出生数の低下) が証明されているが、ヒトでの妊娠期3カ月の対照試験では実証されていない、またその後の妊娠期間でも危険であるという証拠はないもの。
C	危険性を否定することができない	動物生殖試験では胎仔に催奇形性、胎仔毒性、その他の有害作用があることが証明されており、ヒトでの対照試験が実施されていないもの。あるいは、ヒト、動物ともに試験は実施されていないもの。注意が必要であるが投薬のベネフィットがリスクを上回る可能性はある (ここに分類される薬剤は、潜在的な利益が胎児への潜在的危険性よりも大きい場合にのみ使用すること)。
D	危険性を示す確かな証拠がある	ヒトの胎児に明らかに危険であるという証拠があるが、危険であっても、妊婦への使用による利益が容認されることもあり得る (例えば、生命が危険にさらされているとき、または重篤な疾病で安全な薬剤が使用できないとき、あるいは効果がないとき、その薬剤をどうしても使用する必要がある場合)。
X	妊娠中は禁忌	動物またはヒトでの試験で胎児異常が証明されている場合、あるいはヒトでの使用経験上胎児への危険性の証拠がある場合、またはその両方の場合で、この薬剤を妊婦に使用することは、他のどんな利益よりも明らかに危険性の方が大きいもの。ここに分類される薬剤は、妊婦または妊娠する可能性のある女性には禁忌である。

資料5 IARC 発がん性リスク分類

WHOの下部組織である国際がん研究機関 (International Agency for Research on Cancer : IARC) による発がん性リスク分類

グループ1	ヒトに対する発がん性が認められる	116物質
グループ2A	ヒトに対する発がん性があると考えられる	73物質
グループ2B	ヒトに対する発がん性がある可能性がある	287物質
グループ3	ヒトに対して発がん性があるものとしては分類できない	503物質
グループ4	ヒトに対する発がん性はおそらくない	1物質

Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1-112
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>
 (2015.5.10 アクセス)

和文索引

あ

アイソレーター 33
 アルカリ処理 69
 安全キャビネット 33, 34, 37
 アンブルの調製 51
 遺伝毒性 12
 医療関係者 3
 医療関連サービス業者 3
 医療廃棄物 64
 運搬 56
 エアロゾル 27, 49
 エビデンスレベル 6, 7
 エビデンス・テーブル 7

か

海外のガイドライン 11
 外装 54
 ガウン 43
 環境的モニタリング 74
 感染性廃棄物 64
 がんの発現 16
 がん薬物療法 2
 機械・器具によるコントロール 31
 危険物質の除去 31
 急性症状 15, 16
 狭義の抗がん薬 3
 空気サンプル 74
 腔内注入 60
 クリニカルクエスション 5, 6
 クリーンベンチ 33
 経管注入 60
 経口抗がん薬 49
 経口投与 60
 劇薬 9
 研究デザイン 7
 健康影響 16, 18
 研修内容 77
 抗がん剤曝露対策協議会 2
 広義の抗がん薬 3
 厚生労働省労働基準局安全衛生部 2
 構造化抄録 6
 国際がん研究機関 13
 ゴーグル 44
 個人防護具 32, 43, 47, 54, 62
 こぼれ 68, 72

さ

催奇形性 12
 在宅 72
 作業実践のコントロール 31
 坐剤挿入 60
 サンプルングシート法 74
 次亜塩素酸ナトリウム 70
 静脈内投与 57
 職員汚染時 71
 職業性曝露 3, 14
 推奨の強さ 6, 7
 スクリーニング 6
 スピル 68, 72
 スピルキット 68
 生殖異常 16
 生殖毒性 12
 生物学的安全キャビネット 33
 生物学的影響 14, 18
 生物学的モニタリング 74
 世界保健機関 13
 接続器具 39
 臓器障害 12
 早産 25
 阻害要因 5
 促進要因 5
 組織管理的コントロール 31

た

胎児奇形 25
 調剤 53
 調製 37, 39, 41, 47, 49, 51
 調製準備 51
 低出生体重 25
 手袋 43
 投与管理 62
 毒薬 9

な

軟膏塗布 60
 日本がん看護学会 2
 日本臨床腫瘍学会 2
 日本臨床腫瘍薬学会 2
 尿中排泄率 94
 妊孕性 25

欧文索引

は

バイアルの調製 51
 廃棄 58, 64
 排泄物・体液 66, 72
 排泄率 67, 94
 ハイリスク薬 9
 ハイリスク薬の定義 10
 曝露対策 51
 曝露の機会 27, 28
 曝露の経路 27, 28
 曝露予防 17, 30
 発がん性 12
 バックブライミング 59
 ヒエラルキーコントロール 30
 ビン針 28
 フィルター式 39
 フェイスシールド 44
 不活性化 70
 糞中排泄率 94
 閉鎖式薬物移送システム 39, 41
 便・尿中への HD 排泄率 67
 保管 56
 保護メガネ 44

ま

マスク 44
 無菌製剤処理料 2, 4, 40
 メディカルサーベイランス 74
 モニタリング方法 15

や

有害事象 14
 輸液バッグ交換 58

ら

利益相反 8
 リネン類 66, 72
 流産 25
 臨床疑問 5
 ルアーロック 58, 59

わ

ワイプ法 74

A

AGREE II 7
 ASHP 1, 8

C

CQ 5, 6
 CSTD 39, 41
 CSTDの定義 39

F

FDA 胎児危険度分類 97

H

Hazardous Drugs 1, 2, 9
 Hazardous Drugs リスト 86
 HD 1, 2, 9
 HDの定義 11
 HD 廃棄物 64

I

IARC 13
 IARC 発がん性リスク分類 97
 ISOPP 1, 8

J

JASPO 2
 JSCN 2
 JSMO 2

N

N95 マスク 44, 49
 NIOSH 1, 8, 86

O

ONS 1, 8
 OSHA 1, 8

P

PPE 32, 43, 45, 47, 54, 62
 PPEの適切な外し方 44
 PPEの判断基準 44

W

WHO 13

がん薬物療法における
曝露対策合同ガイドライン 2015年版
定価（本体 2,000円＋税）

2015 年 7 月 15 日 第 1 版第 1 刷発行
2015 年 8 月 20 日 第 2 刷発行
2015 年 10 月 15 日 第 3 刷発行

編 集 一般社団法人 日本がん看護学会
公益社団法人 日本臨床腫瘍学会
一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会

発行者 古谷 純朗

発行所 金原出版株式会社

〒113-8687 東京都文京区湯島 2-31-14

電話 編集 (03)3811-7162

営業 (03)3811-7184

FAX (03)3813-0288

振替口座 00120-4-151494

<http://www.kanehara-shuppan.co.jp/>

©2015

検印省略

Printed in Japan

ISBN 978-4-307-70198-3

印刷・製本／真興社

JCOPY <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複製は著作権法上での例外を除き禁じられています。複製される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

小社は捺印または貼付紙をもって定価を変更致しません。

乱丁、落丁のものはお買い上げ書店または小社にてお取り替え致します。