

ハザードガス・ドラッグの取扱い ～Safety with Savings～

【座長】 甲田 茂樹 先生 独立行政法人労働安全衛生総合研究所 健康障害予防研究グループ 部長

【演者】 James Jorgenson 先生 RPh, MS, FASHP (Chief Operating Officer, Visante, Inc.)



2013年3月17日、日本臨床腫瘍薬学会学術大会2013(東京)においてJames Jorgenson氏の来日講演が行われました。同氏は、英国および米国のヘルスシステムやネットワーク管理・薬学教育に注力され、60本を超える文献を執筆。現在ではVisante社のCOOとして英国における戦略・プロジェクト開発に携わる他、Hospital & Health Systems Services Practice社の責任者を兼任しながら、欧米や日本において数々の講演活動を行っています。今セミナーで同氏は、30年以上のキャリアを通じて培ったハザードガス・ドラッグの取扱いに関して解説しました。

ハザードガス・ドラッグに対する 職業曝露の危険性

2011年4月、米国疾病予防管理センター(CDC)の傘下機関である国立労働安全衛生研究所(The National Institute for Occupational Safety and Health:NIOSH)、米国労働安全衛生局(Occupational Safety and Health Administration:OSHA)と米国医療機関の第三者評価認定機関(The Joint Commission)が共同で、以下のような声明を発表しました。

「医療施設では、がん化学療法や抗ウイルス療法、ホルモン療法や他の様々な治療にも使用される何百ものハザードガス・ドラッグに医療従事者が日々曝露されている。これらの薬剤は治療を受けている患者にとって有益である一方、その多くは医療従事者の健康や安全を脅かすものである。がんの原因となったり、生殖

毒性や発生毒性を引き起こしたり、アレルギー反応やその他の有害な反応を引き起こしたりすることが知られているものもあり、低濃度の曝露であっても不可逆的な健康被害を受ける可能性もある」

この勧告はハザードガス・ドラッグに対する医療従事者の職業曝露に関するものであり、現在までに多くの研究結果がエビデンスとして報告されています。

そのひとつ、カナダおよび米国の6ヵ所のがん治療センターでの抗がん薬による表面汚染を調査した文献¹⁾では、調剤室内の75%、病棟などの薬剤を投与する現場の65%で抗がん薬の表面汚染が確認されたと報告されました。また、病院の薬局内15ヵ所のうち、7ヵ所からガス状のシクロホスファミドが検出されたという報告²⁾もあることから、ハザードガス・ドラッグの一部は調製中に常温で蒸発し、ガス状となって調剤室を汚染するとも考えられています。

安全キャビネットやアイソレーターを使

用するだけでは調剤室内や輸液バッグなどに薬剤が飛散・付着し、ハザードガス・ドラッグへの曝露を生じてしまう可能性があります。したがって、職業曝露を防ぐには、これら設備とCSTD(後述)の併用が重要となることが分かります。さらに、ハザードガス・ドラッグを患者に投与する病棟は、パソコンのキーボードやドアノブ、引き出しやカルテカバーなどにも汚染が広がっている事実が明らかになり³⁾、ハザードガス・ドラッグの汚染は一度はじまると拡散し、直接ハザードガス・ドラッグに触れていない医療従事者にも職業曝露のリスクが拡がるという疑いが浮上しました。

近年、米国では、ワシントンポストやシアトルタイムズといった一般向けの報道でも医療従事者の職業曝露のリスクを問題視しており、ワシントン州では、2013年からNIOSHに基づいたハザードガス・ドラッグのセーフハンドリングを徹底することが州法(SB 5594)で定められるまで

になりました。

限られた薬剤を限られた期間のみ投与される患者とは異なり、医療従事者は、ハザードガス・ドラッグに長期間曝露する危険性があります。セーフハンドリングを徹底し、職業曝露リスクを低減することが自らの身を守る上でも非常に重要です。

ハザードガス・ドラッグの定義

職業曝露リスクを低減するためには、まずはハザードガス・ドラッグの定義を正しく理解する必要があります。

ハザードガス・ドラッグは、NIOSHなどによって、発がん性、催奇形性や発生毒性などの6つの特徴を有する薬剤であると定義されています(表1)。

医療現場では、ハザードガス・ドラッグは抗がん薬だけであると考えてしまいがちですが、そうではありません。発がん性はなくとも、催奇形性や低用量での臓器毒性を呈する場合は、ハザードガス・ドラッグであると考えられます。そのため、薬剤の特性からハザードガス・ドラッグであるかを判断する際には、この6つの特徴を総合的に検討する必要があります。

また、この特徴の中でも特に注意すべきは、「6. 前述した基準により危険であるとされた薬剤に類似する新薬の化学構造や毒性の特徴」という項目です。特に新薬などで、薬剤の危険性が明確でない場合は、医療従事者にとって有害なハザードガス・ドラッグであると考え、セーフハン

ドリングを行うことが推奨されます。

ハザードガス・ドラッグの有害事象

医療従事者のハザードガス・ドラッグ曝露による有害事象は、大きく分けると、急性毒性と長期毒性に二分されます。

医療従事者に生じる急性毒性に関しては、様々な文献報告がなされており、その主な症状として吐き気、嘔吐、頭痛、めまい、脱毛、粘膜痛、肝臓の障害などが報告されています。これらの症状にも十分留意して対応すべきですが、これらはすべて、可逆性の毒性症状です。急性症状よりも重大なリスクであると考えられるのが、長期毒性です。長期毒性は、可逆的ではない生殖毒性、発生毒性などを指します。

ハザードガス・ドラッグによる生殖毒性に関しては、近年、大規模な研究結果が報告されました⁵⁾。看護師7049例の妊娠の転帰を調査したところ、母親が妊娠中にハザードガス・ドラッグの調製・投与などの業務を行っていた場合、自然流産と死産のリスクが有意に増加したという結果です。この報告以外にも、ハザードガス・ドラッグに曝露した医療従事者の子供は、低体重出生、先天性欠損、学習障害などを有する率が高いことが報告されています。

生殖に関するハザードガス・ドラッグのリスクについては、妊娠中期および後期より、妊娠初期での曝露が問題であると考えられています。妊婦に対してハザードガス・ドラッグを用いて治療する場合、薬剤

の投与時期、投与した薬剤の種類によっても催奇形性が生じるかの判断が難しいことから、1種類の薬剤のみを選択し、投与量や投与時期などにも十分注意します。抗がん薬が必要だったとしても、代謝拮抗薬や抗血管新生薬を投与することはありません。

しかし、医療従事者が妊婦となった場合は、妊婦の治療では用いられないようなハザードガス・ドラッグに曝露する危険が十分にあります。また、曝露の時期も考慮されていないため、妊娠初期から曝露しているリスクが非常に高いのです。

医療従事者の曝露リスクとしての発がん性に関しては、WHOの下部組織である国際がん研究機関(IARC)がハザードガス・ドラッグの分類を公表しています(表2)。直接的な因果関係の解明は困難ですが、自施設で使用しているどの薬剤がハザードガス・ドラッグであるのかを把握して、セーフハンドリングを実施することは、職業曝露における有害事象の回避において重要となります。

職業的曝露における安全域はあるか

有害事象を回避するために、許容できるハザードガス・ドラッグの曝露量はあるのかを検討したSessinkモデルを紹介します(表3)。これは、シクロホスファミドの尿と表面汚染サンプルの関係から検討した結果ですが、0.1ng/cm²の表面汚染を受けている場合、100万人当たり1人の発

表1/ハザードガス・ドラッグが有する特徴の定義 [出典:文献4) 32ページより]

1. 発がん性
2. 催奇形性または他の発生毒性
3. 生殖毒性
4. 低用量での臓器毒性
5. 遺伝毒性
6. 前述した基準により危険であるとされた薬剤に類似する新薬の化学構造や毒性の特徴

表2/IARC MONOGRAPHS VOL.1~127による物質の分類 [出典:文献6)より]

Group	ヒトに対する発がん性が認められる	物質数
Group 1	ヒトに対する発がん性が認められる	120物質
Group 2A	ヒトに対する発がん性があると考えられる	88物質
Group 2B	ヒトに対する発がん性がある可能性がある	313物質
Group 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	499物質

*表2につきましてはデータを2020年7月8日現在のものに更新しています。

表3/シクロホスファミドによる環境汚染と発がんリスクの関連 [出典:文献7)より改変]

	努力 リスクレベル			禁止 リスクレベル
尿CP (μg/24hr)	<0.02	0.02 - 0.2	0.2 - 2	>2
汚染CP (ng/cm ²)	<0.1	0.1 - 1	1 - 10	>10
アクション 安全対策	なし	あり 短期通知	あり 即時	あり 就業停止
モニタリング	定期的	恒常的	恒常的	恒常的

がんリスクが生じるという内容でした。ここから導き出せることは、ハザードス・ドラッグの取り扱いに際して、1剤においても曝露が許容できる範囲はないということです。

ここでも、ハザードス・ドラッグ取り扱い時にはセーフハンドリングが重要であることが示唆されました。

ハザードス・ドラッグのセーフハンドリングのために

医療施設でハザードス・ドラッグのセーフハンドリングを徹底するための方針として、米国はセーフハンドリングにおけるヒエラルキー（優先度）に注目しています（表4）。これは、ハザードス・ドラッグへの曝露低減に際して、効果の高さという点でヒエラルキーを定め、ヒエラルキーの高いものから順に採用すべしという考え方です。

セーフハンドリングの基本は、ヒエラルキーを重視したハザードス・ドラッグ取り扱いプロトコルを医療施設ごとに作成し、医療従事者に周知徹底させることにあります。また、ヒエラルキーは1つのレベルのものだけを実施するのではなく、複数のレベルのものを組み合わせて実施することで、ハザードス・ドラッグの職業曝露リスクを低減されることができると考えられています。

セーフハンドリングにおけるヒエラルキーで、もっとも効果が高いのは、ハザードス・ドラッグを使用しないことですが、患者が治療を受けている以上、現実的ではありません。しかし、多くの施設で利用されている安全キャビネットや陰圧クリー

ンベンチはヒエラルキーが高くないとされており、個人用防護具の使用は最も効果が低いとされているなど、個々の対策だけでは効果が高いとはいえません。

そこで重要となるのが、ハザードス・ドラッグを封じ込めること、閉鎖式薬物混合システム（Closed System Drug Transfer Device: CSTD）の併用です。

CSTDとしてのBD PhaSeal™ System

CSTDは、ハザードス・ドラッグのための専用の医療器具であり、機械的に封じ込め、ハザードス・ドラッグの漏出を防止します。調製時から病棟の投与場所まで連続的に気密性を保つことができ、ハザードス・ドラッグの漏出対策として有効です。

実際に、ハザードス・ドラッグに対して、CSTDであるBD PhaSeal™ Systemを使用する前後でハザードス・ドラッグへの曝露量が変化したかという調査が行われています⁹⁾。ハザードス・ドラッグを取り扱う医療従事者の尿中からのシクロホスファミドおよびイホスファミドの検出頻度が検討された結果、セーフハンドリングプロトコルでは、48サンプル中18サンプルでシクロホスファミドが、47サンプル中10サンプルでイホスファミドが検出されましたが、CSTDを使用したプロトコルでは、シクロホスファミド、イホスファミドとも49サンプル中、薬剤が検出されたサンプルはゼロでした。

さらに、BD PhaSeal™ Systemを用いた研究では、ハザードス・ドラッグの封じ込めだけでなく、少なくとも168時間以上微

生物学的に安定であるという結果も報告されています¹⁰⁾。

このCSTDの有用性を保証するため、米国食品医薬品局（FDA）では、CSTDに対し「ハザードス・ドラッグもしくは蒸発してガス化したハザードス・ドラッグが漏出しないこと」「環境由来の汚染をバイアル内に入れないこと」「バイアル内への微生物の侵入を防ぐこと」の3点を条件とした新しいコード（ONBコード）を制定しました。2013年3月現在、ONBコードの認定を受けているのは、BD PhaSeal™ Systemのみです（図1）。



図1/
蒸発した薬剤も封じ込めるCSTD

CSTDの適切な使用でセーフハンドリングを

医療施設では、ハザードス・ドラッグの使用は避けられません。ハザードス・ドラッグへの職業曝露による有害事象が明らかになっているにもかかわらず、職業曝露リスクをゼロにすることも難しいのが現状です。

医療従事者の健康を守るため、ハザードス・ドラッグのセーフハンドリングを適切に行いましょう。セーフハンドリングのためのヒエラルキーを理解し、正しい装置を用いて、正しい手順で行うことが必要です。その中で、大きなポイントとなるのがCSTDの活用であると考えます。

表4/ハザードス・ドラッグのセーフハンドリングにおけるヒエラルキー（優先度）

[出典:文献8)より改変]

最も効果が高い



- ・危険物質の除去
- ・エンジニアコントロール — 作業者の曝露を軽減する機械/装置
- ・運営管理上のコントロール — 曝露軽減のための方策・指針
- ・実務上のコントロール — 曝露を軽減する作業手順
- ・個人用防護具 — ガウン、手袋、マスク、フェイスシールド

最も効果が低い

製造販売元

日本ベクトン・ディッキンソン株式会社

〒960-2152 福島県福島市土船字五反田1番地

本社: 〒107-0052 東京都港区赤坂4-15-1 赤坂ガーデンシティ

カスタマーサービス ☎ 0120-8555-90 FAX: 024-593-3281

bd.com/jp/

※先生方のご所属はご講演当時のものです。

© 2020 BD. BD、BDロゴおよびその他の商標はBecton, Dickinson and Companyが所有します。
SS-005-00

■文献

- 1) Connor TH et al.: AJHP 1999; 56: 1427-32
- 2) Connor TH et al.: Mutat. Res. 2000; 470: 85-92
- 3) Lee et al.: JPPR. 2007; 37: 271-6
- 4) NIOSH ALERT; Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings. 2004.
- 5) Valanis, et al.: JOEM. 1999; 41: 632-8
- 6) IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans. <https://monographs.iarc.fr/agents-classified-by-the-iarc/>
- 7) Sessink PJM. Environmental contamination with cytostatic drugs: past, present, future. In: Safety Considerations in Oncology Pharmacy (Special edition). PPME (Pharma Publishing and Media Europe); 2011. p. 1-3.
- 8) 米国疾病予防管理センター (CDC). HIERARCHY OF CONTROLS (www.cdc.gov/niosh/topics/hierarchy/default.html)
- 9) Wich C, et al.: AJHP. 2003; 60: 2314-20
- 10) McMichael, et al.: AJPB. 2011; 3: 9-16

