

抗がん薬による職業性曝露対策の変遷と薬剤師の取り組み

松田 俊之, 谷向 充哉, 矢澤 敏

釧路労災病院薬剤部

(平成 29 年 4 月 3 日受付)

要旨：抗がん薬の職業性曝露には、危険薬剤 (Hazardous Drugs : HD) の調製時、投与開始時、投与中、投与後の廃棄等、医療現場の全過程において多職種による総合的な対策が求められる。HD の職業性曝露について欧米と日本で比較し、安全な取り扱いのために必要な知識と技能を概説した。日本における曝露対策の多くは、欧米の対策を追従したものであった。一方、米国の安全対策は国策としての義務と保護に基づいていたが、日本では主に経済誘導により曝露対策が推進されてきた。その中で薬剤師は、安全キャビネット (BSC) や閉鎖式薬物移送システム (CSTD) の導入に中心的な役割を果たしてきた。抗がん薬の曝露に対する各方面の関心は高まってきている。薬剤師はこうした動きを注視し、多職種と連携・協力しながら最良の曝露対策を積極的に推進していくことが強く求められる。

(日職災医誌, 65 : 295—302, 2017)

—キーワード—

抗腫瘍剤 (治療的利用, 毒性・副作用), 職業性曝露 (予防・管理), 薬剤師

はじめに

抗がん薬の職業性曝露は調製時のみならず、投与開始時、投与中の管理の他、投与後の廃棄や患者の排泄物ケアにおいても十分な対策が必要であり、総合的な取り組みが求められる。そのため、医師・看護師・薬剤師等がチームとなり対策を講じる必要がある。このような状況を受けて、2015年に日本がん看護学会、日本臨床腫瘍学会、日本臨床腫瘍薬学会の共同で「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)」¹⁾が発刊された。ここには、がん薬物療法に係わる病院医療スタッフの他、在宅医療、訪問介護者などにも Hazardous Drugs (HD) : 危険薬剤に関連する職業性曝露を予防するための指針が示されている。これに前後して昨今、各関係機関より抗がん薬の曝露対策について様々な取り組みや報告がなされている。本稿では、薬剤師の立場より抗がん薬による職業性曝露対策の変遷と薬剤師の取り組みを中心に概説する。

1. 抗がん薬の職業性曝露と社会の動き (欧米の状況)

抗がん薬は、変異原性、催奇形性や発がん性を示すものが多く、継続的に多種の抗がん薬を取り扱う医療従事者は慢性的に抗がん薬に曝露し、健康被害を受ける可能性が高い。欧米においては1970年代より、作業者の健康

障害のエビデンスや突然変異を誘発するといった論文²⁾が報告されている。そして、80年代に入ると発育や生殖への影響や出産に伴う有害事象も報告され、より具体的な作業環境における医療従事者に対する抗がん薬の曝露が問題視されるようになった。こうしたエビデンスに対して、米国労働安全衛生管理庁 (Occupational Safety and Health Administration ; OSHA) は、1986年に「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」³⁾、1999年に「テクニカルマニュアル (危険な薬への職業曝露のコントロール)」を発表した。さらに生物学的安全キャビネット (biological safety cabinet : BSC) や個人防護具 (personal protective equipment : PPE) を整備して曝露対策を行った。しかし、その後も医療従事者の尿から抗がん剤が検出されたことなどを受け、それまでの対策では不十分との判断から、2004年に米国国立労働安全衛生研究所 (National Institute of Occupational Safety and Health ; NIOSH) より NIOSH Alert⁴⁾が発表された (図1)。

1) NIOSH Alert

図2は、NIOSH Alert について国際安全衛生センターホームページからの引用である。まず、冒頭で「保健医療現場において危険な医薬品を使用したり、そのそばで作業をしたりすると、皮膚発疹、不妊症、流産、先天性異常、および場合によっては白血病その他のがんを発症

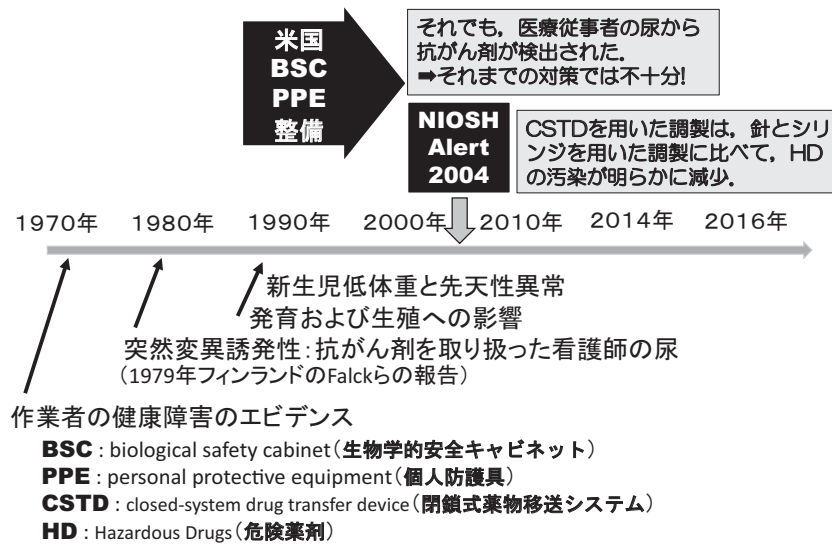


図1 抗がん薬の職業性曝露と社会の動き (欧米の状況)

保健医療現場における抗腫瘍薬
 およびその他の危険な医薬品への職業性ばく露の防止 (要約)
 Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs
 in Health Care Settings
 (資料出所: NIOSH発行「ALERT」 DHHS(NIOSH) 発行番号 No.2004-165
 September 2004

警告!
 保健医療現場において危険な医薬品を使用したり、そのそばで作業をしたりすると、皮膚発疹、不妊症、流産、先天性異常、および場合によっては白血病その他のがんを発症するおそれがある。

図2 国際安全衛生センター日本語ホームページより:
<http://www.jniosh.go.jp/icpro/jicosh-old/japanese/library/highlight/alert/05-NIOSHAlert.html>

表1 Hazardous Drugs (HD) 危険薬剤とは: NIOSH の定義

以下の6項目のうち1つ以上満たしている薬剤
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 危険薬剤に構造あるいは毒性が類似

※⑥: 新薬については既存情報からの推測データを評価すべき

するおそれがある。」と警告している。以下に、その概略をまとめる。まず、「医療従事者は危険な医薬品から身を守るために、次のことを行わなければならない。」としており、危険薬剤 (Hazardous Drugs: HD) をリスト化し

て提示するとともに医療従事者の教育・手順・管理等を明確化している。危険薬剤(HD)の定義を表1に示すが、6項目のうち1つ以上満たしている薬剤が危険薬剤と定義されている。これら6項目のうち、発がん性についてはWHOの下部組織であるIARCのリスク分類表が有用であり、5つのリスク分類に分けられる。そのうち、Group 1とGroup 2Aが発がん性の危険性があるもしくは高いとされているグループであり、我が国で臨床上常用されている抗がん薬等を表2にまとめた。また、胎児への危険度についてはFDAのカテゴリー(表3)が用いられており、この中ではC, D, Xが対象となる。表2の抗がん薬は全てカテゴリーDとなる。その他、カテゴリーXの薬剤には、メトトレキサート、サリドマイド、レナミドミド、一部のホルモン剤などがある。

2) シクロホスファミドの発がん性リスク及び環境汚染リスクへの対応の指標

シクロホスファミド（以下、CP）は古くから使用されている抗がん薬であり、常温で揮発するため調製時に吸引による曝露リスクがある。また、IARC のリスク分類で発がん性があるとされる Group 1 の薬剤である。一方、化合物としては失活し難いため発がん性や環境汚染リスクの研究が数多く報告されている。1995年に Sessinkらは、CPの動物実験と疫学調査の尿中排泄データをもとにその発がん性リスクと環境汚染リスクへの対応の指標を示している⁵⁾。すなわち、抗がん薬曝露によるがんの発生の目標値を100万人当たり1年で1例、禁止レベルを100例未満として、許容範囲（目標レベル～禁止レベル）を表4のように設定している。これによる禁止レベルは、尿中CPA量で1日当たり2.0μg未満、環境CPA量は10ng/cm²未満とし、その100分の1を目標レベル

表2 IARCの発がん性リスクの分類表

Group (n)	発がん性リスク	主な薬剤・因子
Group 1 (118)	発がん性がある	アザチオプリン、ブスルファン、シクロスポリン、シクロホスファミド、エトポシド、メルファラン、フェナセチン、タモキシフェン、アスベスト、ヒ素、ベンゼン、タバコ 他
Group 2A (79)	おそらく発がん性がある	アザシチジン、シスプラチン、ドキシソルピシン、プロカルバジン 他

IARC: International Agency for Research on Cancer (WHO) Last update: 2016. 9. 16

としている。

3) NIOSH Alertの影響と閉鎖式薬物移送システム (CSTD) の普及

NIOSH Alertでは医療従事者の他に医療従事者を雇用する事業者にも、危険な医薬品への曝露から労働者を保護するために、義務規定として管理者の教育・手順・管理（廃棄まで）の責任を明確化した。加えて、閉鎖式薬物移送システム (closed-system drug transfer device: CSTD)の使用を推奨した。CSTDは、図3に示すようにCPに代表される揮発性の危険薬物を含めて外部へ漏出することなく移送することが出来る。これらCSTDの導入効果は、明らかに針とシリンジを用いた調製に比べてHDの汚染を確実に減らせることが証明され⁶⁾、米国ではCSTDの普及が急速に進展した(図1)。

2. 抗がん薬の職業性曝露と社会の動き (日本の状況)

一方、日本では1991年に日本病院薬剤師会が「抗悪性腫瘍剤の院内取り扱い指針」⁷⁾を作成したことから始まる。しかし、当時抗がん剤調製を実際に行っていたのは薬剤師ではなく医師や看護師であり、それらの情報は医療現場には十分に普及・啓発されなかった。その後、14年を経た2005年に「抗がん剤調製マニュアル」⁸⁾が出され、その中で曝露対策が初めて言及された。この頃には薬剤師が高カロリー輸液を調製することが一般化しクリーンベンチも普及していた。そうした流れとNIOSH Alertが、上記マニュアルに大きく影響を与えていた。これを受けて多くの薬剤部において、抗がん剤調製時の曝

表3 Drug ratings in pregnancy (FDA)

カテゴリー	内容
A	ヒトの妊娠初期3カ月間の対照試験で胎児への危険性が証明されない。その後の妊娠期間でもエビデンスがない。
B	動物の生殖試験で胎児への影響が否定的。ヒト妊婦の試験がない。動物生殖試験で有害作用が証明されているが、ヒトの妊娠初期3カ月間の対照試験で胎児への危険性が証明されない。その後の妊娠期間でもエビデンスがない。
C	動物で催奇形性、胎仔毒性などが証明されているが、ヒトでは実施されていない。投薬のベネフィットがリスクを上回るとき投与できる薬剤。
D	ヒトの胎児に明らかに影響があるが、妊婦への使用ベネフィットがリスクを上回るとき投与できる薬剤。
X	動物およびヒトの胎児異常が証明され、妊婦に使用することは他のどんな利益より明らかに危険が大きい薬剤。

表4 シクロホスファミド (CPA) の発がん性リスク及び環境汚染リスクへの対応の指標

	目標レベル			禁止レベル	
	<0.02	0.02 ~ 0.2	0.2 ~ 2.0	>2.0	
動物実験の結果からの予測 70kg, 200日/年を40年勤務 3.6 ~ 18μg/day (28.8mg ~ 144mg/40年) 男性の膀胱がん: 120 ~ 600人/100万人 男女の白血病は: 95 ~ 475人/同上	尿中 CPA 量 (μg/24h)	<0.02	0.02 ~ 0.2	0.2 ~ 2.0	>2.0
疫学調査からの予測 3.6 ~ 18μg/day (7.2mg ~ 36mg/10年) 発がんリスク: 17 ~ 100人/100万人 男女の膀胱癌と白血病: 15 ~ 76人/ 同上	環境 CPA 量 (ng/cm ²)	<0.1	0.1 ~ 1.0	1.0 ~ 10	>10
	曝露対策		注意	要対応	業務禁止
	モニタリング	時々	必要	必要	必要



① CSTD のバルーンが膨らんで危険薬物（あるいは濃縮蒸気）の漏れを防ぐ。
 ②側管注入、③混注時に針がなくても薬物を移送できる。

図3 CSTD : closed-system drug transfer device (閉鎖式薬物移送システム)

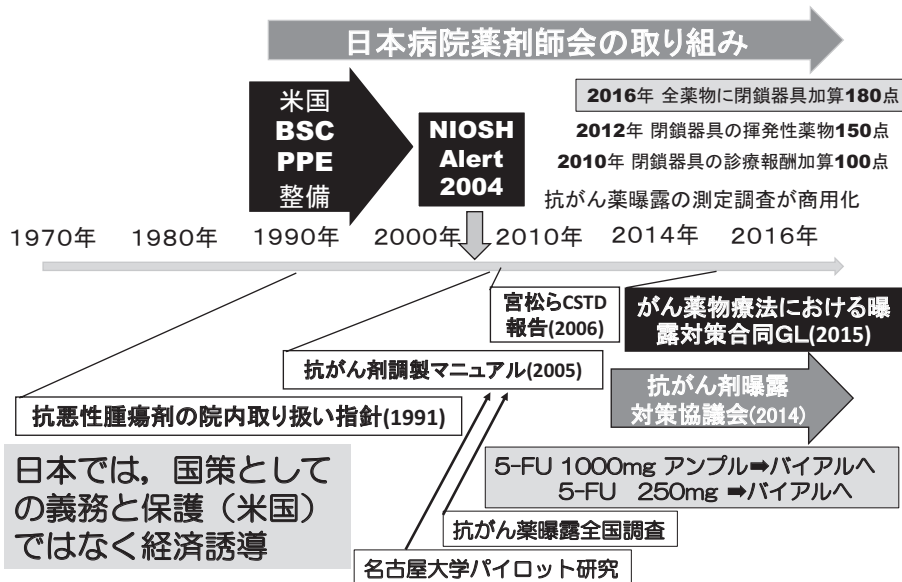


図4 抗がん薬の職業性曝露と社会の動き (日本の対応)

表5 抗がん剤調製時にCSTDを使用しているか？

調査対象	全国労災病院薬剤部へのアンケート (n=30)	
調査時期	使用中	未使用
2013年12月	21	9
2016年10月	29	1*

* 抗がん剤調製が月10件程度

露対策としてはクリーンベンチではなく、安全キャビネットが必要だという認識が普及していった。

1) 我が国における閉鎖式薬物移送システム (CSTD) の導入

2006年に薬剤師の宮松らは、我が国で初めてCSTDを自院で使用した論文⁹⁾を発表した。これに前後して、筆者はCSTD関連の勉強会に参加するなどして情報収集を行い、自施設への導入及び近隣の関連病院等への普及・啓発を行った。一方、2010年にCSTD器具の診療報酬の加算(1日につき100点)が認められ、2012年にはシクロホスファミドに代表される揮発性薬剤については150点に増点され、2016年からは全ての抗がん剤でCSTDの使用が180点に増点となった(図4)。表5は、筆者が所属している独立行政法人の系列病院である全国労災病院薬剤部に対して、「抗がん剤調製時にCSTDを

表6 発がん性等を有する化学物質を含有する抗がん剤等に対するばく露防止対策について

- 1 調製時の吸入曝露防止対策➡安全キャビネット
- 2 取扱い時の曝露防止➡閉鎖式接続器具等（抗がん剤の漏出及び気化並びに針刺しの防止を目的とした器具）を活用
- 3 取扱い時におけるカウンテクニク（呼吸用保護具、保護衣、保護キャップ、保護メガネ、保護手袋等の着用）を徹底
- 4 取り扱いに係る作業手順（調剤、投与、廃棄等における曝露防止対策を考慮した具体的な作業方法）を策定し、関係者への周知徹底
- 5 取扱い時に曝露、針刺し、経皮に曝露した際の対処方法を策定し、関係者への周知徹底

厚生労働省労働基準局安全衛生部化学物質対策課長通知（平成26年5月29日）

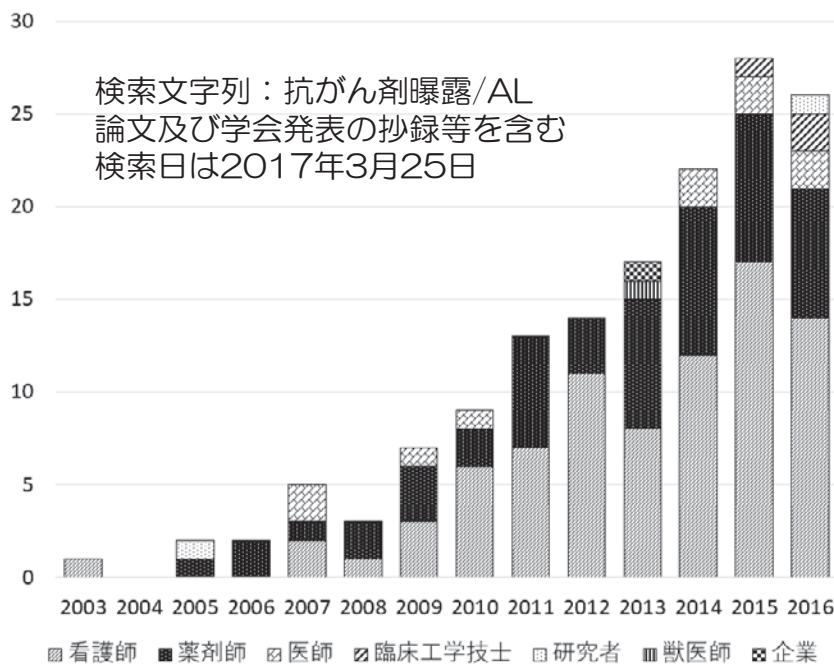


図5 医中誌収録件数の推移（年別・職種別）

使用しているか？」との調査結果である。抗がん剤調製を行っている30施設の中で、2013年12月時点では21施設であったのに対して、2016年10月では29施設が閉鎖系システムを使用していると回答し、我が国でも抗がん剤調製時の曝露対策の1つとしてCSTD導入が薬剤師主導で行われ、その進展が見られている。

2) 我が国における抗がん剤曝露対策の流れ

このように、日本では米国のように国策としての義務と保護ではなく、経済誘導で曝露対策が推進されてきた。そういった面においては、日本病院薬剤師会が中心となり調製時の安全対策における診療報酬改定に対して関係団体と協力しながら活動・推進してきた歴史がある。これに対して昨今、抗がん剤の曝露対策を病院全体の問題として捉えていこうとする動きが活発化してきている。まず、2014年にNPO法人の抗がん剤曝露対策協議会が設置された。続いて翌年の2015年に前述の関連学会主導による「がん薬物療法における曝露対策合同ガイドライン」が発表された。一方、厚生労働省も2014年に抗がん剤等に対する曝露防止対策について課長通知(表6)を发出している。具体的な対策は5項目あるが、いずれも正しい知識と必要なコストさえかければ、実行可能なもの

である。ここで我々は、今一度考えておかなければならないことがある。薬の正統性は副作用と効果のバランスで決まる。確かに患者では、治療効果というベネフィットが有害作用というリスクを上回ることによって正当性が保証される。しかしながら、患者以外（医療従事者、患者家族等）では抗がん剤曝露は有害作用でしかない。また、曝露は調製時のみではなく抗がん剤を取り扱う全ての場面でその可能性がある。従って、特定の職種だけその対策を考えれば良いのではなく病院全体で対応する必要がある。厚労省の通知は、NIOSH Alertからすでに10年の年月が経過しており遅きに失した感があるが、日本で初めて抗がん剤曝露対策に対する国の通達であり、その意義は重要で医療現場への影響は大きい。

3) 抗がん剤曝露に対する関心

これら抗がん剤の曝露問題に対する関心は年々高まってきている。図5は、2000年以降に医中誌に収録された「抗がん剤曝露」をキーワードとした論文及び学会発表の抄録の収録件数を示したもののだが、2009年以降は年々増加傾向にある。筆頭著者を職種別にみると薬剤師がコンスタントにあるが、最近では看護師による収録件数が増加傾向にある。また、医師、獣医師、臨床工学技士など多

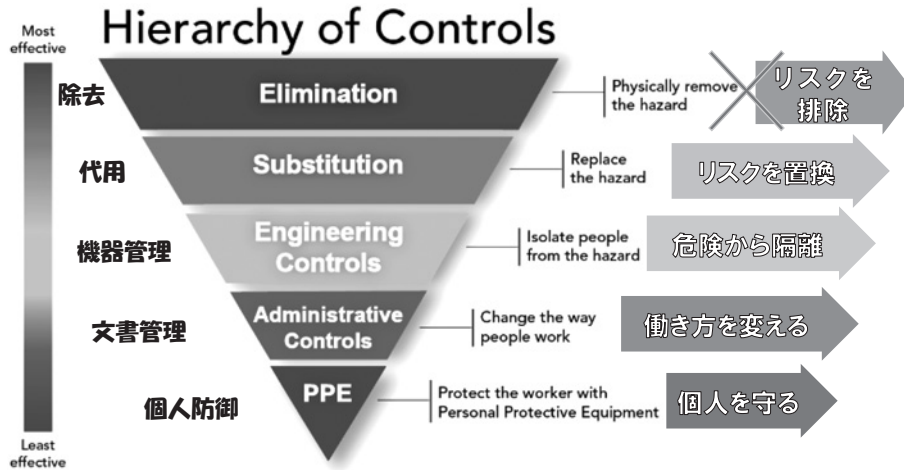


図6 リスクマネジメントにおけるヒエラルキーコントロールの概念
(抗がん薬曝露対策のケース)

様な職種の報告もあり、ベットへの影響や透析室における曝露対策、在宅医療関連の論文も散見され、幅広いフィールドに渡ってその関心が高まってきていることが推察される。

3. 抗がん薬の曝露対策の実際

1) リスクマネジメントにおけるヒエラルキーコントロールの概念

抗がん薬の曝露対策を実践可能で効果的に行うためには、リスクマネジメントにおけるヒエラルキーコントロールの概念を理解しておく必要がある。図6において上層は下層よりも効果的であり、対策は上から順番に行うことが推奨される。まず、一番上は「危険物質の除去」であるが、がん患者に対して抗がん薬を使用しないという選択肢はないので一般的には除外される。2番目は「リスクを置換する」、3番目は「危険から隔離する」、4番目は「手順を見直して働き方を変える」、そして最後に、「個人の段階で守る」となる。NIOSH Alertでも、我が国のガイドラインでもこうした考え方が取り入れられている。このようなヒエラルキーコントロールの観点からすると、最初にすべき対応はリスクを置き換えることである。その一つの方法が、「危険性薬物の曝露対策を施した製品に積極的に変更する」ということである。最近発売されている製品の中には、表面汚染を極力少なくした製剤があり、それらを積極的に採用することが望ましい。次の段階として、「危険から隔離する」方策がある。その一つが空調管理であり、安全キャビネットの使用である。この際注意しなければならないことは、安全キャビネットにもいくつかの種類があり、室内を一部循環するタイプもあるため確実に抗がん薬を室外に排気することが重要である。また、配管にも配慮して確実に室外排気されているか確認する必要がある。もう一つの隔離方法が、前述のCSTDすなわち閉鎖系システムの導入である。こ

れを欧米にならって全ての抗がん薬の調製に使用すべきと考える。さらに調製のみならず、使用段階においても閉鎖系システムを導入する必要がある。これまでの報告¹⁰⁾で、安全キャビネットだけでは病院内の抗がん薬汚染をなくすことができないことがわかっている。

2) 閉鎖系薬物移送システム (CSTD) は誰のために使うのか？

「閉鎖系システムは誰のために使うのか？」という問いに対して、これまでのエビデンスを総合して考えるとCSTDは決して調製者（主に薬剤師）のためだけではなく、病院全体のリスクを軽減するためと考えられる。閉鎖系システムを適切に使用していない医療機関では、多くの医療従事者が知らない間に抗がん薬に汚染されている可能性がある。ただし、CSTDは現在様々な種類のものが入手可能である。したがって、それらの中から状況に応じて自施設に適合した製品を利用することが大切である。また、前述の全国労災病院薬剤部へのアンケートにおいて、閉鎖系システムを使用していると回答した29施設の中で全ての抗がん薬に使用している施設はわずかであった。さらに、未だ閉鎖系システムを使用していない医療機関も相当数あると予想される。IARCの発がん性リスク分類では、シクロホスファミドはアスベストと同じGroup 1(発がん性がある)に分類されている。不適切な調製方法や投与方法では、シクロホスファミドを無意識に何度も曝露することが予想される。そうした積み重ねが将来の健康被害につながるようにならない。アスベストの教訓を今一度思い起こす必要がある。

3) 抗がん薬曝露対策に対する新たな動き

一般社団法人医療安全全国共同行動は、医師、看護師、薬剤師等、医療を担う多職種の連携・協働に加え、患者・市民とのパートナーシップを通じて医療安全対策の普及を目指している組織である。上記技術支援部会より、2014

年に「抗がん剤曝露のない職場環境を実現する」の項目が加えられた。また、2015年に発刊された「医療安全実践ハンドブック」の中で職員被ばくを防止するための対策を17項目にまとめている¹¹⁾。現在、各項目の具体的な対策支援ツール作成のためのワーキンググループが発足して、その作業に当たっている。今後とも我々薬剤師は、こうした動きを注視していくとともに各医療現場の声を発出し、多職種で連携・協力しながら我が国の抗がん薬による職業性曝露対策に積極的に取り組んでいきたい。

謝辞：今回の発表に当たり、多大なるご協力をいただきましたNPO法人抗がん剤曝露対策協議会副理事長の杉浦伸一先生に深謝致します。

利益相反：利益相反基準に該当無し

文 献

- 1) 日本がん看護学会, 日本臨床腫瘍学会, 日本臨床腫瘍薬学会編：がん薬物療法における曝露対策合同ガイドライン 2015年版. 東京, 金原出版, 2015.
- 2) Falck K, Grohn P, Sorsa M, et al: Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Lancet* 313 (8128): 1250—1251, 1979.
- 3) Occupational Safety and Health Administration: Work practice guidelines for personnel dealing with cytotoxic (antineoplastic) drugs. *Am J Hosp Pharm* 43: 1193—1203, 1986.
- 4) NIOSH ALERT 2004. Preventing Occupational Exposure to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Setting. <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf> (accessed 2017-3-25)
- 5) Sessink PJ, Kroese ED, van Kranen HJ, et al: Cancer risk assessment for health care workers occupationally exposed to cyclophosphamide. *Int Arch Occup Environ Health* 67 (5): 317—323, 1995.
- 6) 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* 17 (1): 39—48, 2011.
- 7) 日本病院薬剤師会学術委員会編：抗悪性腫瘍剤の院内取り扱い指針. 東京, 日本病院薬剤師会, 1991.
- 8) 日本病院薬剤師会監修：抗悪性腫瘍薬の院内取扱い指針・改訂版：抗がん薬調製マニュアル. 東京, じほう, 2005.
- 9) 宮松洋信, 坂本真澄, 東加奈子, 他：抗がん剤用安全取扱器具 PhaSeal system の操作性の評価. *医療薬学* 32(12)：1211—1221, 2006.
- 10) Sessink PJ, Boer KA, Scheefhals AP, et al: Occupational exposure to antineoplastic agents at several departments in a hospital: environmental contamination and excretion of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health* 64 (2): 105—112, 1992.
- 11) 行動目標 W 医療従事者を健康被害からまもる. (1) 抗がん剤曝露のない職場環境を実現する. 一般社団法人医療安全全国共同行動. <http://kyodokodo.jp/10mokuhyou/gaiyou/> (参照 2017-3-25)

別刷請求先 〒085-8533 北海道釧路市中園町 13 番 23 号
釧路労災病院薬剤部
松田 俊之

Reprint request:

Toshiyuki Matsuda
Department of Pharmacy, Kushiro Rosai Hospital, 13-23,
Nakazono-cho, Kushiro, 085-8533, Japan

Safe Handling of Occupational Exposure to Antineoplastic Agents from Pharmacist Reviews

Toshiyuki Matsuda, Mitsuya Tanimukai and Satoshi Yazawa
Department of Pharmacy, Kushiro Rosai Hospital

Occupational exposure of antineoplastic agents should be managed by comprehensive team approaches throughout all processes in health care settings; preparation, administration to abandonment of hazardous drugs (HD). We compared the Western countries and Japan with the occupational exposure of HD and settled necessary knowledge and skills for safe handling of HD. Safe handling of HD in Japan almost followed Europe and America. On the other hand, they were based on duty and the protection as the national policy in the United States, but it has been propelled mainly in Japan by economic instructions. Pharmacists played a central role in use promotion of biological safety cabinet (BSC) and closed-system drug transfer device (CSTD). The interest in exposure of HD increases in various fields. Pharmacist watch such movement closely, and it is strongly recommended that we will take an initiative to promote the best safe handling of HD in cooperation with other medical staffs.

(JJOMT, 65: 295—302, 2017)

—Key words—

antineoplastic agents (drug therapy, poisoning · adverse effects), occupational exposure (prevention & control), pharmacist