

# Hazardous Drug取扱いのグローバルスタンダードとは ～ISOPP前会長が語るベストプラクティス～

【座長】杉浦 伸一 先生

名古屋大学大学院医学系研究科医療システム管理学寄附講座准教授(写真左)

【演者】Johan Vandembroucke 先生

ISOPP前会長/Ghent大学附属病院Senior Pharmacist Production(ベルギー)(写真右)



医療従事者の健康と安全の確保のためにハザードス・ドラッグ(Hazardous Drug)への曝露防止の必要性が叫ばれながらも、具体的な取り組みについては施設ごとに大きな差異があります。欧州全域におけるモデルとなったGhent大学附属病院\*1のハザードス・ドラッグ曝露防止策を構築し、ISOPP\*2会長を長年務めた、薬剤曝露対策の世界的リーダーの1人であるJohan Vandembroucke先生が、2月に神戸市で開催された第5回JSOPP(日本癌化学療法薬剤師学会)学術大会に登壇し、医療従事者のハザードス・ドラッグへの曝露リスクと対策、各国の関係機関の取り組みなどについて講演されました。

## ハザードス・ドラッグが 医療従事者の健康に 与える影響

ハザードス・ドラッグとは、抗がん薬、抗ウイルス薬、ホルモン剤、分子標的薬、モノクローナル抗体、遺伝子組み換え製剤などにおいて、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、の6つの特徴のなかで1つ以上を有する薬剤であり、この6つのうちの1つにでも該当する薬剤に対しては直ちに曝露予防対策をとる必要があります。

医療従事者は1回あたりの曝露量は患者よりは少ないものの、毎日のように多くの種類のハザードス・ドラッグに曝されています。また、例えば2種類のハザードス・ドラッグに曝された場合、その毒性は1+1の2にとどまらず、3以上に増加することも考えられます。特に抗がん薬調製薬剤師は毎日30種類以上ものハザードス・ドラッグを長期間にわたって扱っており、そのリスクは計り知れません。長期的には深刻な健康被害を引き起こすリスク

が高くなります。

実際に、「環境内でハザードス・ドラッグによる汚染が認められた場合、ハザードス・ドラッグはそこに勤務する医療従事者の体内に取り込まれている」、「ハザードス・ドラッグの生殖機能への影響の検討の結果、出生異常や流産、不妊が認められた」など、深刻なリスクを示唆する報告が複数あります。発がん性についてもいくつか報告があり、例えばMcDiarmidはハザードス・ドラッグへの曝露によって5番と7番の染色体が損傷すると報告しており\*3、この染色体の損傷は急性骨髄性白血病のリスクを増加させます。この報告のデータをGhent大学附属病院の薬剤部スタッフに当てはめてみますと、十分に防衛しなければ1週間で白血病の発症リスクが6～8倍増加してしまうことが分かりました。これは極めて強力な説得力を持つエビデンスです。

## モノクローナル抗体と 低分子化合物も 曝露対策が必要な ハザードス・ドラッグ(表1)

ハザードス・ドラッグには抗がん薬だ

けではなく、モノクローナル抗体や低分子化合物も含まれます。ペバシズマブ、インフリキシマブ、リツキシマブなどのモノクローナル抗体のうち、ペバシズマブは気管食道瘻、創傷治癒遅延、血管形成阻害などの臓器毒性が問題視されており、数例の死亡も報告されています。

モノクローナル抗体への曝露の形態について説明します。ある薬物が毒性を發揮するにはヒトの体内に侵入する必要があります。まずは「皮膚接触」が重要な曝露経路になりますが、モノクローナル抗体は分子量が大きいタンパク質(150kDa以上)であり、皮膚からは浸透しません。したがって最も懸念されるべき重要な経路は除外されます。タンパク質が胃に入ると胃内の酸性pHによって破壊され、その活性も破壊されます。ですから「経口摂取」による汚染ルートも除外できます。3つ目の汚染経路は「揮発」ですが、タンパク質は分子量が大きすぎて揮発しません。しかし、まだ4つ目の「エアロゾル」の経路が残っています。調製ではバイアル内に圧をかけてそれをスパイクや針で解放しますが、これらを取り外すときに微小の飛沫が飛び出てきます。モノクローナル抗体への曝露は針刺し損傷を除けばエアロゾル

表1/モノクローナル抗体と低分子化合物の特徴と曝露の経路

	モノクローナル抗体	低分子化合物
分子量	タンパク質であり分子量は比較的大きい(150 kDa以上)	分子量は非常に小さい(500Da未満)
投与経路	中心静脈投与	経口投与
作用機序	細胞表面の受容体に対するインターアクション	細胞間における相互作用
半減期	3~8日	36~48時間
血液脳関門通過性	血液脳関門を通過しない	血液脳関門を通過する
臨床における使用頻度	腫瘍内科、循環器内科、リウマチ科、皮膚科、血液内科など26領域以上で使用される	臨床的にはチロシンキナーゼ阻害薬が多用される
<b>曝露の形態</b>		
皮膚接触からの体内への浸透	×(分子量が大きい)	○
経口摂取	○(胃内の酸性pHによって破壊され活性も破壊される)	不明
揮発	×(タンパク質であり蒸発しない)	不明
エアゾルの吸引	○	○
針刺し損傷	○	×(経口投与)

が唯一の経路です。これが最も憂慮されている、防御すべき汚染経路です。

我々はモノクローナル抗体についても、蒸気や微小飛沫をも漏出させないCSTDを使用しています。モノクローナル抗体への曝露をCSTDで防御するのは、抗体に対して耐性ができてしまうことを防ぐ意味もあります。医療従事者にモノクローナル抗体による治療が必要になったときに、これまで継続的に曝露したことで耐性ができてしまい、モノクローナル抗体が効かなくなってしまうことがあるのです。また、マウス由来のモノクローナル抗体に曝露するとアレルギー反応を引き起こす可能性もあります。

一方、イマチニブやゲフィチニブなどのチロシンキナーゼ阻害薬は500Da未満

の低分子化合物であり、揮発による曝露の危険が極めて高いことに注意すべきです。皮膚に接触した場合も皮膚から体内に浸透し、血液脳関門も通過します。PPEで皮膚の露出部分を覆うことが必須です。イマチニブへの曝露は心機能を低下させるほか、甲状腺機能低下、高血圧、消化管穿孔のリスクが報告されています。

### ハザードガス・ドラッグ対策の実際

曝露防止対策としては欧州で90年代から「優先度(Hierarchic order)」という考え方が取られています。優先度は表2に記載された事柄を上から順番に検討・実施していくことが求められます。この考えに基づくと、ハザードガス・ドラッグに対する最上の曝露防止策は「ハザードガス・ドラッグでない薬剤、あるいはより危険の少ない薬剤への変更」、次善の策が「CSTDの使用」であり、この2つが曝露予防措置(prevention)です。しかし、抗がん薬などの場合、ハザードガス・ドラッグだからといって別の薬剤に置きかえることは事実上不可能であり、現実的にはCSTDの使用が最上策ということになります。

FDA<sup>\*4</sup>は2011年4月にCSTDに対する新たなプロダクトコード(ONBコード)<sup>\*5</sup>を制定し、その基準である「薬物およびその蒸気を漏れ出さない」、「環境由来の汚染を混入させない」、「微生物の侵入を

防ぐ」を満たす製品を審査しました。ONBコードの取得にはハザードガス・ドラッグの漏出防止と医療従事者の曝露防止の確固たるエビデンスが求められています。FDAによる審査の結果、2013年1月、BD PhaSeal™ Systemが基準のすべてに合致する唯一のCSTDとして承認されました。

感染予防のためのクローズドシステムの各製品とハザードガス・ドラッグの漏出と医療従事者の曝露防止のためのCSTDであるBD PhaSeal™ Systemでは製品コンセプトが大きく異なります。「クローズドシステム」と呼ばれる製品の目的が外部からの汚染物質の混入を防ぐことであるのに対し、BD PhaSeal™ Systemはハザードガス・ドラッグの分子レベルでの漏出防止の機能を併せ持つことによって、外部からの汚染物質の混入を防ぐとともに、ハザードガス・ドラッグへの曝露から医療従事者を守る製品です。今回、FDAがBD PhaSeal™ Systemを唯一のCSTDとして承認したわけです。

優先度のさらに下のレベルは、安全キャビネット、アイソレーター、個人防護具(PPE)のなどの使用です。これは汚染を予防するわけではなく、実際に起きている汚染から身を守る防御措置(protection)でしかありません。ハザードガス・ドラッグ曝露に対する「予防措置」と「防御措置」の意味の違いと、「防御措置」以前に「予防措置」を取るべきとの認識が重要です。

### 曝露対策の参考となる各種ガイドライン

具体的な曝露防止対策を立案するために参考となるガイドラインやサイトをいくつか紹介しましょう。

最近出たPIC/S<sup>\*6</sup>のガイドライン(図1)が注目されており、現在、各国の病院薬剤部で検討されています。薬剤部にはどういう仕組みが必要であるかが詳述されており、「最終的に薬剤無菌であればよいのではなく、最初から無菌環境における調製を目指す」との観点から製薬企業以上に厳格な内容になっています。

米国の調剤ガイドラインである“USP 797”も無償でダウンロードすることができます。このほかにもWHOのガイドラインやIARC<sup>\*7</sup>のサイトに掲載されている研究論文が参考になるでしょう。ただし、IARCリストは発がん性についてのみ考慮しており、総合的な健康対策のためには

表2/曝露防止対策としての「階層性(Hierarchic order)」の考え方

1. ハザードガス・ドラッグを他の薬剤に置き換える
2. ハザードガス・ドラッグの調製にCSTDを使用する
1および2の対策を「予防措置」(prevention)と呼ぶ
3. 安全キャビネット、アイソレーターなどの使用
4. 個人防護具(PPE)の使用
3および4の対策を「防御措置」(protection)と呼ぶ
<b>「防御措置」以前に「予防措置」を取るべきとの認識が重要</b>

他のリストと組み合わせて使用する必要があります。IARCリストは薬剤を「ヒトに対して発がん性がある」、「ヒトに対しておそらく発がん性がある」、「ヒトに対して発がん性を持つ可能性がある」、「ヒトに対する発がん性があるものとしては分類できない」「ヒトに対しておそらく発がん性はない」の5つのカテゴリーに分類しています。最初の3つのカテゴリーにはおよそ14種類の薬剤が入っています。ただし、IARCリストはアップデートまでかなりの時間がかかっており、記載データが古いことも指摘されています。発がん性があることが疑われながらもリストに「発がん性あり」と記載されるまで何も手を打たないとしたら、職員を危険に晒すこと

になってしまいます。

また、CDC\*8のサイト(図2)では124の関連記事や論文が掲載されています。一方、NIOSHリスト\*9は幅広い視点から作成されており、発がん性だけでなく、生殖器への影響、遺伝毒性、重篤な臓器不全や毒性についても考慮されています。IARCリストでは「モノクローナル抗体は1種類の薬剤を除いて発がん性は認められていない」とされていますが、NIOSHのリスト(図3)では複数種類の薬剤について生殖への影響を疑っています。このようにNIOSHリストには細胞毒性薬剤やモノクローナル抗体もリストに載っており、例えば他のガイドラインには記載されていないクロナゼパムをハザード・ドラッグ

としています。

これからハザード・ドラッグ対策を始めるにはISOPPのガイドラインが参考になるでしょう。効率よく進められる手順が記載されています。また、FIP\*10の「バーゼル声明」はガイドラインとして全世界的に病院薬剤部向けに採択されています。病院薬剤部として成すべきことが明記されています。

最後に強調しておきたいのは「これらのガイドラインやリストはあくまで参考に過ぎない」ということです。前述したように、新規薬剤は10~20年経たないと毒性の実態がわかりません。したがって、「毒性が分からないときには安全性を重視せよ」との考え方で対処されるべきです。



図1/PIC/Sのガイドラインのサイト

就業期間を通じてリスク管理を徹底し  
リスクアセスメントを文書化することを強調している。  
(<http://www.picscheme.org/>)

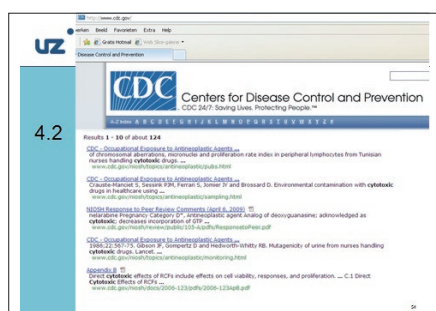


図2/CDCのガイドラインのサイト

医療従事者の衛生、感染制御、ハザード・ドラッグ  
曝露予防について世界的な指針を提供している。  
([cdc.gov/](http://www.cdc.gov/))

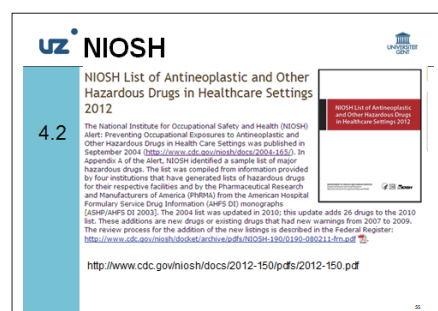


図3/NIOSHのガイドラインのサイト

ハザード・ドラッグとして挙げている薬剤の種類が  
最も多い。  
(<http://www.cdc.gov/NIOSH/>)

\*1 Ghent大学附属病院：入院用病床1,062床、外来患者用病床100床。スタッフ数約5,000人で年間の診療件数は38万件を超える(2010年現在)。  
\*2 ISOPP: International Society of Oncology Pharmacy Practitioners (国際癌化学療法薬剤師学会)  
\*3 McDiarmid MA, Condon M. Organizational safety culture/climate and worker compliance with hazardous drug guidelines: lessons from the blood-borne pathogen experience. J Occup Environ Med. 2005 Jul; 47: 740-9.  
\*4 FDA: Food and Drug Administration (米国食品医薬品局)  
\*5 ONBは米国にて承認されているFDA制定のコードである。  
\*6 PIC/S: Pharmaceutical Inspection Convention (PIC) および Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (医薬品製造査察協定と医薬品査察協同スキーム)  
\*7 IARC: International Agency for Research on Cancer (国際がん研究機関)  
\*8 CDC: Centers for Disease Control and Prevention (米国疾病管理予防センター)  
\*9 NIOSH: The National Institute for Occupational Safety and Health (米国国立労働安全衛生研究所)  
\*10 FIP: International Pharmaceutical Federation (フランス語でFédération Internationale Pharmaceutique、国際薬剤師・薬学連合)

