

平成21年度学術委員会学術第3小委員会報告

注射剤の安全使用に関する研究

～抗がん剤調製時の被曝汚染防止に関する研究～

委員長

(大) 名古屋大学医学部附属病院医療システム管理学寄附講座

杉浦 伸一 Shinichi SUGIURA

委員

(大) 名古屋大学医学部附属病院薬剤部

伊東亜紀雄 Akio ITOH

神戸市立医療センター中央市民病院薬剤部

橋田 亨 Tohru HASHIDA

医療法人豊田会刈谷豊田総合病院薬剤部

森 健司 Kenji MORI

委員

山田赤十字病院薬剤部

谷村 学 Manabu TANIMURA

(財) 癌研究会明病院薬剤部

濱 敏弘 Toshihiro HAMA

同志社女子大学薬学部

中西 弘和 Hirokazu NAKANISHI

香川県立中央病院薬剤部

宮川 真澄 Masumi MIYAGAWA

はじめに

学術委員会学術第3小委員会では、抗がん剤が業務環境に飛散し職員が被曝している状況を調査し、その事実を明らかにしてきた。抗がん剤の多くは、がん細胞だけではなく正常細胞のDNAにも作用を及ぼし、時にほかのがんを誘発することは周知の事実である。米国の病院では、1990年代にbiological safety cabinet (以下、BSC) を導入し職員被曝に対処してきたにもかかわらず、職員の尿中から抗がん剤が検出された事実を重くみて、2004年にNational Institute of Occupational Safety and Health (以下、NIOSH) の警告が発表された。

一方日本は、学術第3小委員会が注射剤無菌調製のガイドラインを策定するにあたり、American Society of Health-System Pharmacists (以下、ASHP) のガイドラインで扱われている抗がん剤の取り扱いについて、国内に基準がなかったことに端を発し調査が始まった。そのため数年前までは、世界的に最も対策が遅れた先進国となっていた。

今回、本稿では抗がん剤を対象にした「無菌製剤処理料1」について、閉鎖式接続器具(閉鎖式薬剤混合器具と同意)の使用に100点が付与された経緯と、その意義について報告する。

学術第3小委員会の現在までの活動(表1)

学術第3小委員会は、注射剤の無菌調製に関するガイドラインの策定を実施するなかで、ASHP同様に、2004年に抗がん剤の安全な取り扱いに関するガイドラインを策定することになった。同年はNIOSHの警告が発表され

表1 学術第3小委員会の現在までの活動

- ・2003年：高カロリー輸液の無菌調製に関するガイドライン策定開始
- ・2004年：抗がん剤の無菌調製に関するガイドライン策定開始
NIOSH警告翻訳
- ・2005年：注射剤の無菌調整に関するガイドラインを策定
名古屋大学パイロット研究 (J. Oncol. Pharm. Pract., 2010 Feb.)
カルメルファルマ(スウェーデン)に訪問し、日本でのPhaSeal販売依頼
- ・2006～2007年：ISOPP Xth クアラルンプール発表
全国調査 (J. Oncol. Pharm. Pract., 2010, in press.)
- ・2008年：ISOPP XIth スタンダードコミティー参加
UMISを用いた全国ネットワーク構築
- ・2009年：閉鎖式調製器具の汚染防御 (J. Health Sci., 2009)
ISOPPスタンダード翻訳
GERPAC フランスシンポジスト
JSOPP (ISOPP日本支部) スタート
- ・2010年：保険点数化
ISOPP XII 参加
Cyclophosphamideの商用測定開始(株コベルコ科研)
職員健康被害調査(予定)

た年でもあり、同時に翻訳を開始した。2005年には名古屋大学でCyclophosphamideの環境および職員被曝のパイロット調査を実施し、その結果に基づき、2006～2007年には国内6病院的サーベイランスを実施した。2008年にはがん診療連携拠点病院との情報収集ネットワークシステムを構築し、閉鎖式薬物混合システムの利用状況を調査した。2009年にはInternational Society of Oncology Pharmacy Practitioners (以下、ISOPP) の日本ブランチとしてJapanese Society of Oncology Pharmacy Practitioners (以下、JSOPP) を設立し、被曝調査を商用実施するために(株)コベルコ科研との連携を開始した。

表2 診療報酬の申請までの流れ

1. 背景調査（後ろ向き調査）
 - ・海外における抗がん剤の取り扱い指針の調査
 - ・日本における抗がん剤の取り扱いに関する背景調査
2. 実態調査（前向き調査）
 - ・汚染状況の実態調査（パイロット調査から全国調査へ）
 - ・汚染防御に関する実態調査（結果は論文として投稿）
3. 診療報酬の申請
 - ・学術第3小委員会から依頼書を奥田真弘学術委員会委員長（三重大学教授）に提出し、日本病院薬剤師会の要望事項とした

表3 閉鎖式薬物混合システム

- ・ Closed System Drug Transfer Device
 - A drug transfer device which mechanically prohibits the transfer of environmental contaminants into the system and the escape of hazardous drug or vapour concentrations outside the system.
- ・ 薬剤を移し替える際に、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、危険性医薬品がシステム外に漏れ出すこと、あるいは濃縮蒸気がシステム外へ漏れ出すことを防ぐ機械構造を有する器具。

診療報酬の申請と意義

1. 診療報酬の申請

診療報酬の申請にあたり、表2のような経緯で奥田真弘学術委員会委員長（三重大学医学部附属病院教授）から日本病院薬剤師会（以下、日病薬）会長を通して診療報酬を申請した。申請には、抗がん剤のような危険性薬物に対する国際的な意識の違いと、日本における職員被曝の実態を報告した。また、ほとんどの施設が閉鎖式薬物混合器具の必要性は理解しているがコスト負担が原因で使用できない状況を報告した。つまり、「コストが原因で危険な状況が放置されている」現状を早急に改善する必要があるという根拠を示し、閉鎖式薬物混合器具の使用に伴う診療報酬の設定を要望した。その結果、2010年4月の診療報酬改定において、抗がん剤を対象にした「無菌製剤処理料1」について、閉鎖式接続器具の使用を評価する項目（100点）が認められた。

この診療報酬改定において、閉鎖式接続器具として保険点数が認められた意義は大きい。本来、診療報酬は患者の治療に利用されることを優先されるが、今回の診療報酬は職員被曝に焦点が当てられている。このことは、

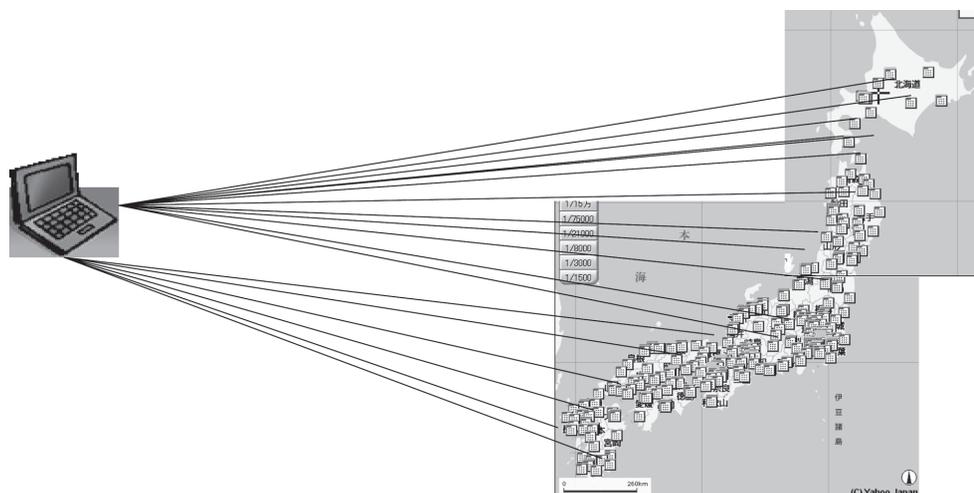


図1 KInCo-Netを利用した、がん診療連携拠点病院のネットワーク

同時に医療従事者の被曝の危険性を厚生労働省が認知し、その対策に診療報酬を充てたことであり、点数如何にかかわらず病院側にその対応を義務付けた結果ともいえる。

2. 閉鎖式薬物混合器具とは

ISOPPでは、閉鎖式薬物混合器具を表3のように定義している。この定義において、容器の内外を機械的に閉鎖できるシステムであることが強調されている。このコメントに至った経緯は、2008年のISOPP Xにおいて、テバファーマスーティカル(株)の活性炭フィルターを装着した薬物混合デバイスを機能的閉鎖システムとして評価できるのではないかと命題が上がり、各国の専門家によるコメントに基づいて策定された。ISOPPにおいて閉鎖式薬物混合デバイスを機械的密封としてこだわった理由は、フィルターの特性にある。薬物混合デバイスはフィルター式と機械式の2種類に分類される。前者は、フィルターが濡れることで急速に性能が低下するため、疎水フィルターを装着している。しかし、水、アルコールおよび脂溶性の液体から同時に保護する疎水性フィルターは存在しない。そのため、ISOPPではフィルター式を閉鎖式薬物混合デバイス（閉鎖式接続器具）とは認定していない。日本においても、この点は考慮されるべきであろう。

がん診療拠点を結ぶネットワーク

全国には370施設以上の地域がん診療連携拠点病院が認定されたが、病院間を連携するネットワークはなかった。そのため、学術第3小委員会およびJSOPPでは、Knowledge Information Collaborate Network (KInCo-Net : MSドリーム(株) ; <http://www.ms2008.jp/>) を用いた双方

向データベースシステムを利用し、全国にある270の地域がん診療連携拠点病院とのネットワークを構築した(図1)。この270施設間では、いつでもアンケート調査を実施し、自動集計できるとともに個別に連絡を取り合うことも可能となった。また、この仕組みによるアンケート調査は、システムに登録しているがん診療拠点病院であれば、誰でも安価に利用することが可能である(<http://www.medicc.or.jp/03-study/2009/08/post-6.html>)。

課題および動き

1. 病院全体の課題

日本では、がん対策基本法(平成18年法律第98号)および同法の規定に基づく「がん対策推進基本計画」により、がん診療連携拠点病院を指定し、がん医療の均てん化を進めてきた。しかし一方で、がん診療によって発生する有害薬物の職業曝露を防止する観点からの研究が進んでおらず、室内排気型のBSCが多くの施設で使用されている。BSC(biological safety cabinet)はHEPAフィルターを通した空気を循環しており、ミクロン単位の塵を除去する能力でクラス分類されている。そのため、ガス化した抗がん剤を除去することはできない。その結果、室内排気型のBSCを利用している施設では、製剤室内にガス化した抗がん剤を散布している危険性も指摘されている。吉田(大阪公衆衛生研究所)らの研究では、室内排気型のBSCを利用していた施設のワイプ試験において、エアコンのフィルターから5-Fuが検出されたと報告している(日本産業衛生学会, 2010.05)。また、日本の保険制度では1バイアルの抗がん剤を多人数に使用することが認められていないため、薬剤調製時に残液が発生し「ごみ」として廃棄していることや、抗がん剤が付着した使用後の点滴ボトルや投与ルートをごみ箱に廃棄している点も、職業環境の汚染の原因と考えられる。これらは、病院全体の取り組みとして検討すべき内容である。これら全体の取り組みを記載した国際基準としてISOPPスタンダードが発表されており、同様にJSOPPの翻訳本をJSOPP事務局で手に入れることができる(<http://www.medicc.or.jp/03-study/2010/01/isopp.html>)。

2. 学術団体の動き

日病薬学術第3小委員会の活動によって、世界的な学術組織であるISOPPの日本支部であるJSOPP(事務局NPO法人MeDICc内:<http://www.medicc.or.jp>)では、3年間以上ISOPPの会員になることを条件に、1年間のISOPP会費を免除している。また、会費の納入代行も実施しており、簡単に国際学会の会員を継続することができるように配慮している。現在、40名以上のコア会員が

活動を開始しており、一部のエキスパートによって国内WIPE試験のレポート作成を実施することになった。現在、2010年度の会費助成を開始している(<http://www.medicc.or.jp/03-study/index.html>)。

3. 汚染物質の測定

CPをはじめとする危険性薬品の環境検査および尿中薬物濃度の検査法は一部の研究組織でしか実施されておらず、商用で引き受けてくれる施設はオランダのエクスポージャーコントロール(ExCont)しかなかった。そのため、日本を含め世界中の研究者の多くはExContに測定依頼をしてきた。現在ではその窓口として日本支部が開設されたが、オランダとの仲介業務に留まっている。海外での測定は、空輸時の交通事情(火山問題)や凍結検体の保存状況など費用と時間管理を含めた調整が必要であり、日常的な被曝危険度の調査には向かなかった。現在ではJSOPPとの協力の下、(株)コベルコ科研(神戸:<http://www.kobelcokaken.co.jp/>)と共同で、LC/MS/MS(Liquid Chromatography/Mass Spectrometry/Mass Spectrometry)法を用いた国内での測定が可能になった。

平成22年度の活動

我々は職員の労働環境を調査してきたが、実際の健康被害の状況を把握できていない。2010年度からは、薬剤師の健康被害に関する実態調査を実施すべく、KInCo-Netを利用したサーベイランスシステムを構築したいと考えている。また、ジェネリックの抗がん剤が再審査のデータ提出および審査状況の問題から発売され難いという状況になっている。これらの詳細を調査し、大容量化を含めた調査を実施する予定である。

おわりに

数年前までは、日本では抗がん剤など危険性薬物の被曝対策は遅れていた。しかし、ガイドラインが策定されて以来、ここ数年で飛躍的に進歩した。特に、閉鎖式薬剤混合器具が保険診療にて認められたことや、WIPE試験を国内で実施できる環境(<http://www.medicc.or.jp/03-study/2010/03/-wipe.html>)ができたことは世界に先駆けた進歩といえる。今後の被曝対策において、実施後の効果を確認することを可能にしている。2010年のISOPPミーティング(プラハ)においてもガイドラインやスタンダードの遵守状況の調査方法について議論されたが、オランダ以外は国内で抗がん剤を測定できる環境がなく、問題となっていた。今回の診療報酬改定やWIPE試験の国内実施は、抗がん剤の汚染防止対策を実施する環境が世界的にトップレベルに達したものと考え

る。この環境を利用し、世界最先端のガイドライン運用を実現することが望まれる。

参考文献

1. S. Sugiura, H. Nakanishi, M. Asano, T. Hashida, M. Tanimura, T. Hama, T. Nabeshima : Multicenter study for environmental and biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide in Japan, *J. Oncol. Pharm. Pract.*, 2010 May 14.
2. 松本圭司, 内藤隆文, 堀 雄史, 鈴木直哉, 宮本康敬, 高科嘉章, 大西一功, 川上純一: 抗がん薬による院内での作業環境汚染と医療従事者の被曝の調査: ドキシルピシンを指標としたモニタリング法の確立, *YAKUGAKU ZASSHI*, **130**, 431-439 (2010).
3. S. Sugiura, M. Asano, K. Kinoshita, M. Tanimura, T. Nabeshima : 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 Feb 23.
4. 西垣玲奈, 紺野英里, 杉安美紀, 米村雅人, 大塚知信, 渡邊協孝, 軍司剛宏, 戸塚ゆ加里, 若林敬二, 遠藤一司, 山本弘史: 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*, **46**, 113-117 (2010).
5. Manabu Tanimura, Kiyofumi Yamada, Shin-ichi Sugiura, Keiki Mori, Hiroaki Nagata, Kyoko Tadokoro, Tomohiro Miyake, Yoko Hamaguchi, P.J.M. Sessinb, Toshitaka Nabeshima : An Environmental and Biological Study of Occupational Exposure to Cyclophosphamide in the Pharmacy of a Japanese Community Hospital Designated for the Treatment of Cancer, *Journal of Health Science*, **55**, 750-756 (2009).
6. 杉浦伸一, 伊東亜紀雄, 谷村 学, 中西弘和, 濱 敏弘, 宮川真澄, 森 健司: 平成20年度学術委員会学術第3小委員会報告 無菌調製ガイドラインの配布と抗がん剤の調製に関するガイドライン策定 (抗がん剤の被曝回避に関する提言), *日本病院薬剤師会雑誌*, **45**, 1007-1011 (2009).
7. 望月千枝, 藤川郁世, 丁 元鎮, 吉田 仁: 抗がん剤調製用安全キャビネットの清拭用洗浄液の比較, *日本病院薬剤師会雑誌*, **44**, 601-604 (2008).

平成21年度学術委員会学術第4小委員会報告 院内製剤の市販化に向けた調査・研究

委員長

(大) 福井大学医学部附属病院薬剤部

渡辺 享平 Kyohei WATANABE

委員

名城大学薬学部医薬品情報学

後藤 伸之 Nobuyuki GOTO

(大) 岐阜大学医学部附属病院薬剤部

松浦 克彦 Katsuhiko MATSUURA

慶應義塾大学病院薬剤部

山口 雅也 Masaya YAMAGUCHI

(大) 北海道大学病院薬剤部

榊原 則寛 Norihiro SAKAKIBARA

静岡県立大学薬学部臨床薬剤学

宮寄 靖則 Yasunori MIYAZAKI

昭和薬科大学医療薬学教育研究センター

渡部 一宏 Kazuhiro WATANABE

(大) 福井大学医学部附属病院薬剤部

政田 幹夫 Mikio MASADA

公立甲賀病院薬剤部

山川 雅之 Masayuki YAMAKAWA

はじめに

近年、医療のニーズは多様化し、市販製剤だけでは十分に対応できない状況が少なくない。そのため、病院薬剤師が調製する院内製剤は、個々の患者に適切な薬物治療を行うために重要な役割を果たしてきた。学術委員会学術第4小委員会（以下、本委員会）では、こうした院内製剤をはじめ、市販製剤で実際の使用状況にそぐわない薬剤や、医療過誤の原因となる可能性のある薬剤などに関して、国内外の文献調査および我が国における大規模な使用（調製）実態調査を行い、その問題点を様々な

角度から検討している。さらに、市販化の必要性を明確にするだけでなく、製剤化に結びつけるための情報構築を行い、市販化を実現させるべく行政や製薬企業に働きかけを行ってきた。すなわち本委員会は、実地医療の要望を製剤化へと結びつける「創薬サポーター」と位置づけることができる。以下に、本委員会の平成21年度の活動について報告する。

センチネルリンパ節生検用色素製剤の使用・調製実態調査

平成18年度より、外科治療時に実施されるセンチネル