

労災疾病等医学研究・開発、普及事業 「労働者の健康支援」領域 医療従事者の安全 研究成果報告書

令和5年3月14日現在

【研究開発テーマ】

医療従事者の安全

【サブテーマ】

医療従事者における抗がん剤の職業暴露ゼロを目指した抗がん剤取扱い手順の開発

【研究開発期間】

平成30年7月1日～令和4年3月31日

【研究代表者】

山下 敦志 独立行政法人労働者健康安全機構 横浜労災病院 薬剤部長

【研究分担者】

有岡 仁 独立行政法人労働者健康安全機構 横浜労災病院 腫瘍内科部長
夏目 義明 新潟県地域医療推進機構 燕労災病院 薬剤部長
黒須 智博 独立行政法人労働者健康安全機構 横浜労災病院 主任薬剤師
柳澤 友希 独立行政法人労働者健康安全機構 横浜労災病院 薬剤師
西村 哲治 帝京平成大学 環境情報学研究所 研究科長
薬学部 薬学科 教授

【研究協力者】

清野 敏一 帝京平成大学 薬学部 教授
伊佐間和郎 帝京平成大学 薬学部 教授
高橋 浩子 奥羽大学歯学部附属病院 薬剤部長
河井 良智 独立行政法人労働者健康安全機構 関東労災病院 薬剤部長
角田 誠一 独立行政法人労働者健康安全機構 千葉労災病院 薬剤部長
稲村 勝志 独立行政法人労働者健康安全機構 富山労災病院 薬剤部長
栗原 康彰 独立行政法人労働者健康安全機構 中部労災病院 薬剤部長
外岡 久和 独立行政法人労働者健康安全機構 旭労災病院 薬剤部長
濱野 晃至 独立行政法人労働者健康安全機構 香川労災病院 薬剤部長

1 はじめに

近年、入院及び外来で抗がん剤治療を行う患者が増加しており、それに伴って抗がん剤を取り扱う医療従事者は、職業性曝露の機会が多くなっている。特に、

薬剤師による抗がん剤の調製時は、多種類の薬液を用いるため、目視ができない飛散量であっても、成分の濃度が高いことから、大量かつ多種類の抗がん剤の汚染につながる可能性がある。抗がん剤の飛散量が定量的に評価された標準操作手順書の作成には、調製時や投与時の手技や操作手順を工程別で、汚染が発生する項目を定量的に検討する必要がある。しかしながら、現在広く臨床で用いられている「抗がん薬調製マニュアル」において推奨されている調製手技や手順は、同じ調製工程であっても複数の方法が記載されている箇所もあり、また定量的評価に基づいた手技や手順ではないものが大部分を占めていることから、調製工程ごとの抗がん剤暴露の危険性に関する情報は十分とは言えない。本研究では、医療従事者における抗がん剤暴露の低減のため、抗がん剤の取り扱いの最適化を目指した手順について提言することを目的とした。

2 研究概要

第1章：薬剤師の抗がん剤調製業務における職業性曝露対策の実態調査

全国労災病院 31 施設と各施設に所属する薬剤師 523 名を調査対象として、各施設における既存の注射用抗がん剤調製業務のマニュアルや職業性曝露に関するガイドラインの活用状況、個人の手技や手順の細目について実際に実施されている方法及び薬剤師の職業性曝露に対する認知について調査した。全ての施設が業務マニュアルや手順書の作成を行っていた一方で、閉鎖式接続器具を全ての薬剤に導入している施設は、過去に報告された調査と同様に 10%程度にとどまっていた。環境整備が十分ではない現状から、適切な調製手順の遵守が重要であると考えられるが、個人の手技や手順は推奨される手順と比較して遵守されていない項目があった。また、抗がん剤調製業務に従事する薬剤師の半数以上が、健康被害などの不安を感じながら業務を行っており、実際に曝露したと感じる経験があった。各個人の手技や手順において、定量評価に基づいた、より飛散量を低減した手技や手順を定量的に評価し見出す必要性が示唆された。

第2章：模擬抗がん剤を使用した飛散原因の解明と低飛散手技の探索

本研究では、実験下において模擬抗がん剤として安全性の高いリン酸リボフラビンナトリウム (FMN) を用い、より飛散量に影響のある調製手技を探索し、改善することを目的とした。調製手技を行う場所に敷いたシート上及び両手袋の FMN 飛散量を HPLC-FL 法で測定した。最も使用頻度の高いバイアル製剤の調製工程の内、薬液が開放系となる手順は、薬液の溶解・採取→薬液量の確認→薬液の注入→抜針である。それぞれの工程において、調製手技ごとに飛散量を比較すると、薬液注入時に針先に薬液を満たすことは、本研究で比較を行った調製工程の中で、特に手袋及びシート上への飛散量の総量に影響を与えており、針先に薬液を満たさずに針先を上向きにして注入を行う操作は飛散量を 10 分の 1 まで低減

することを示した（シート $p = 0.03$ ，両手袋 $p < 0.01$ ）。また，薬液量の確認やエア抜きを行う際に，リキャップを行わずに操作を行うことは，特に手袋に対し，他の工程と比較して，飛散量に影響を与えることが示された。溶解方法の違いや調製後のボトル内圧を等圧に調製するための抜針時の操作は，全体の飛散量に対する影響は少ないことが示唆されたが，溶解方法の適切な選択（シート $p = 0.02$ ）やボトル内圧を適切に調製し払い出すことは，投与準備時の飛散量に対し影響を与えることが考えられた。本研究により，調製手技を適切に選択することは，抗がん剤調製時の飛散量をより低減するために有用であることが示唆された。

第3章：低飛散手技導入前後の实地診療下における抗がん剤飛散量評価

「抗がん剤調製マニュアル」に記載された適切な調製手順の実施及び第2章で得られた実験下で飛散量を低減した手技の選択が，実際の業務を行う上で抗がん剤飛散量の低減に有効であることを検証した。労災病院4施設において，抗がん剤調製業務を行った後の安全キャビネット内のシート上と両手袋における対象抗がん剤（フルオロウラシル・ゲムシタビン）の飛散量調査を実施した。その後，第2章で得られた知見をもとに飛散量をより低減するための適切な手技を映像で示し，上記4施設の抗がん剤調製に従事する薬剤師に周知した。手技習得期間を設け，再度，同様の方法で対象抗がん剤飛散量の調査を同対象施設において実施した。安全キャビネット内に敷いたシート上及び手袋に飛散した対象抗がん剤を LC-MS/MS を用いて測定し，低飛散手技導入前と導入後の対象抗がん剤の飛散量を比較した。その結果，介入前に調製業務に従事した薬剤師は 42 名，介入後に従事した薬剤師は 39 名であった。シートに対する調製したバイアルあたりの飛散量が最も多かった薬剤は 5-FU であり，介入後の調製したバイアルあたりの飛散量の平均値が 62 %有意に減少した ($p = 0.02$)。また，GEM の飛散量について介入前後に有意差はなかったが，介入後に検出限界以下であったシートの割合が 62 %であり，介入前の 46 %より増加した。更に，調製経験年数が 10 年以上の薬剤師において，介入後のシートに対する 5FU 飛散量の平均値が 83 %有意に減少した ($p = 0.01$)。また，介入後に手袋に対する 5-FU 及び GEM の調製したバイアルあたりの飛散量が検出限界以下となる割合が約 10 %増加した。

3 研究成果の社会的意義

本研究で得られた結果は，適切な調製手順の実施は，他の曝露対策と共に重要であることを示し，定量的な結果を示したことで，調製者が適切に調製し且つ安心して業務に従事するために，重要な知見となると考えられる。

4 主な参考文献

- 1) Stellman JM, Zoloth SR, Cancer chemotherapeutic agents as occupational hazards: A literature review, *Cancer Invest* , 1986, 4, 127-135.
- 2) Sorsa M, Hemminki K, Vainio H, Occupational exposure to anticancer drugs potential and real hazards, *Mutation Res* , 1985, 154, 135-149.
- 3) 大倉久直, 臨床医の立場からみた抗癌剤の副作用と安全性, *看護管理*, 1992; 2, 287-292.
- 4) 藤田優美子, 吉見隆宏, 堀里子, 佐藤宏樹, 三木晶子, 森和明, 澤田康文, 病院における抗がん剤の注射剤混合業務環境の実態調査, *医療薬学*, 2012, 38, 7, 449-460.
- 5) Connor TH, Anderson RW, Sessink PJ, Broadfield L, Power LA. Surface contamination with antineoplastic agents in six cancer treatment centers in Canada and the United States. *Am J Health Syst Pharm*, 1999; 56:1427-1432.
- 6) 中野寛之, 吉田仁, 小森桂子, 望月千枝, 中多陽子, 丁元鎮, 梶喜恵, 甲田茂樹, 西田升三, 抗がん剤曝露に対する安全対策と環境改善効果の評価, *医療薬学*, 2013, 39, 1, 1-9.
- 7) 吉田仁, 甲田茂樹, 吉田俊明, 西田升三, 熊谷信二, 安全な抗がん剤調製のためのチェックリスト活用の提案, *医療薬学*, 2011, 37, 3, 45-155.
- 8) 小暮友毅, 河添仁, 井門敬子, 村上通康, 浅川隆重, 井上智喜, 末丸克矢, 荒木博陽, 江口久恵, 注射用抗がん剤取り扱い時における薬剤師の被爆認識, *日本病院薬剤師会雑誌*, 2010, 46, 5, 651-655.
- 9) 日本病院薬剤師会, “抗悪性腫瘍薬の院内取扱い指針 抗がん薬調製マニュアル 第4版”, 株式会社じほう, 2019, p14-15.
- 10) 樺澤恵美, 清水啓之, 中村貴子, 鈴木貴明, 石井伊都子, 抗がん剤の取り扱いの実態および曝露に対する病院薬剤師の意識調査, *医薬品情報学*, 2019, 20, 4, 213-219.
- 11) 田所杏子, 三宅知宏, 谷村学, 柴田慎子, 永田裕章, 森慶喜, 濱口容子, 吉田宏, 抗がん剤汚染時における看護師の意識調査と簡易スピルキットの評価, *日本病院薬剤師会雑誌*, 2008, 4, 2, 241-244.
- 12) International Society of Oncology Pharmacy Practitioners Standards Committee (ISOPP) , ISOPP standards of practice, Safe handling of cytotoxics, *J oncol Pharm Pract*, 2007, 13 (Suppl) .
- 13) Chun-Yip Hon, Kay Teschke, Winnie Chu, Paul Demers, Scott Venners, Antineoplastic Drug Contamination of Surfaces Throughout the Hospital Medication System in Canadian Hospitals, *J Occup Med*, 1993, 35, 57-60.
- 14) 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, “がん薬物療

- 法における職業性曝露対策ガイドライン 2019年版 第2版”，金原出版，2019.
- 15) 川中 明宏，山田 克弘，安村 和子，須藤 隆一郎，閉鎖式混合調製器具 (ChemoCLAVE™) 使用による抗がん剤曝露低減化を目的とした院内クローズドシステムの構築とその効果，日本病院薬剤師会雑誌，2011，47，439-443.
- 16) International Organization for Standardization, ISO 11843-7 Capability of detection—Part 7: Methodology based on stochastic properties of instrumental noise.
- 17) Japanese Industrial Standards Committee, JIS Z 8462-7 Detection capability of measurement method—Part 7: Methodology based on stochastic properties of instrumental noise.
- 18) 中山 季昭，内田 礼人，片山 明香，嶋崎 幸也，抗がん剤分割使用時における曝露リスクに関する検討，医療薬学，2018，44，575-581.
- 19) 勝野晋哉，鷹見繁宏，立松三千子，金田典雄，抗がん剤投与時における取り扱い手技の定量的評価法の確立，医学と薬学，2014，71，417-425.
- 20) ISOPP standards of practice. Safe handling of cytotoxics. J Oncol Pharm Pract. 2007, 13 Suppl, 1-81.
- 21) The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), “Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings”, <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/> (accessed 1 December, 2021).
- 22) American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. Am J Health-Syst Pharm 2006, 63, 1172-93.
- 23) 谷川 大夢，曾根 敦子，矢野 忠，市川 訓，石川 星，神林 弾，廣原 正宜，串田 一樹，抗がん剤における環境曝露の実態調査に関する文献的考察，医薬品情報学，2019，21, 3, 95-103.
- 24) Toshihiro Hama, Takeshi Aoyama, Takeshi Shirai, Syutaro Higuchi, Takashi Yokokawa, Yoshikazu Sugimoto, Environmental Contamination due to Preparation of Cyclophosphamide and Exposure of Pharmacists to It, J. Pharm. Health Care Sci., 2009, 35, 10, 693-700.
- 25) 高野 匠巳，鈴木 茂，築山 郁人，斎藤 寛子，抗がん剤の病院内汚染を把握する拭き取り分析法の研究，産業衛生学雑誌，2015，57，6，275-285.

5 研究成果の主な普及状況

・雑誌論文

柳澤友希，黒須智博，夏目義明，清野敏一，伊佐間和郎，西村哲治，山下敦志. Quantitative comparison of anticancer drug dispersal before and after introducing appropriate preparation procedures during anticancer drug

preparation. Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences, 8(19), 2022.

柳澤友希, 黒須智博, 夏目義明, 清野敏一, 伊佐間和郎, 西村哲治, 山下敦志. Investigation and improvement of techniques that affect the amount of dispersal during preparation of anticancer drugs. YAKUGAKU ZASSHI, 142(6), 651-659, 2022.

柳澤友希, 黒須智博, 夏目義明, 清野敏一, 伊佐間和郎, 西村哲治, 山下敦志. 注射用抗がん剤調製業務に従事する薬剤師の職業性曝露に対する認知と曝露防止対策の実施状況. 医療薬学, 47(10), 537-548, 2021.

・学会発表

柳澤友希, 注射用抗がん剤調製手順のピットホールとその対応策, 日本病院薬剤師会関東ブロック第52回学術大会, 2022年.

柳澤友希, 注射用抗がん剤の調製時と投与時における飛散量を低減するための適切な輸液ボトル内圧の検討, 日本臨床腫瘍薬学会年会 2021 (Web開催), 2021.

柳澤友希, 病院薬剤師における注射用抗がん剤調製業務への不安に影響する因子の解析, 第30回日本医療薬学会年会 (Web開催), 2020.

Y. Yanagisawa, Survey of the prevention practices and the awareness in handling for mixing of anticancer drug injections in Japan, FIP Virtual 2020 (online), 2020.