

ハザードラス・ドラッグの リスクと安全な取り扱い方法を理解する ~グローバルスタンダードとヒエラルキーコントロール~

Understand the Risk and Safe Handling of
Hazardous Drugs.
~Global Standards and the Hierarchy of Controls~

1

国際がん薬剤学会 (ISOPP) トレジャー/前会長
ベルギー・ゲント大学病院中央薬剤部, Pharm. D
ヨハン・ファンデンプルグ

Vandenbroucke Johan, Pharm.D.
Senior Pharmacist production
Central Pharmacy
University Hospital Gent
Belgium

Johan.vandenbroucke@uzgent.be

ISOPP treasurer / past President



AMDD (米国医療器具・IVD工業会) 会議
2014年8月、東京にて開催

Index 目次

2

- I. Introduction
自己紹介
- II. Focus on exposure
曝露について考える
- III. Focus on health risks
健康リスクについて考える
- IV. Focus on safe handling
安全な取り扱い方法 (セーフ ハンドリング)
- V. Comparison/difference with Japan
日本との比較/日本との違い

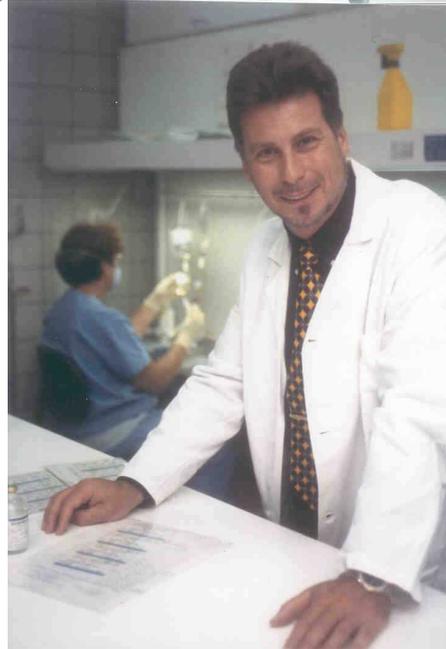
I. Introduction

I. 自己紹介

12

- 1979年に薬剤師資格取得
- 1981年にPharm.D資格取得
- 2001年にSenior pharmacist productionの資格取得

- ISOPP トレジャー
- ISOPP 前会長



Ghent University Hospital - Belgium



II. Focus on Exposure II. 曝露について考える

5

- バイアルの外部汚染
製造および包装

- 調製
調製技術 (漏出)
- 投薬
投薬技術 (漏出)

- 患者の排泄物
- 廃棄物

純製品
高濃度

1° 希釈

2° 希釈

純製品, 1° & 2° 希釈

汚染源

II. Focus on Exposure II. 曝露について考える

6

白金抗がん剤バイアルの汚染

Connor et al., Am J Health-Syst Pharm 2005;62:475-84

ロット	N	中央値 (range) (ng/バイアル)
A) 標準的除染策	72	32 (ND - 112)
B) 改善された除染策	75	7 (3 - 79)
C) 改善された除染策 + 保護フィルム	75	4 (ND - 146)*

* p < 0.0001 ; A) および B) に対する



結論: 改善された除染策とバイアル保護フィルムにより、
バイアルの汚染が減少した

Excretion Rates of Selected Cytostatic Drugs

Cytostatic drug	Excretion rate	Duration after therapy for which protective clothing is recommended when handling excreta*	
5-Fluorouracil	Urine: unchanged up to 15% over 24 h	Urine: 2 days	Faeces: 5 days
Amsacrin		Urine: 3 days	Faeces: 2 days
Bendamustin		Urine: 6 days	
Bleomycin	Urine: unchanged up to 68% over 24 h	Urine: 3 days	
Busulfan		Urine: 1 day	
Carboplatin	Urine: 60% over 24 h	Urine: 1-2 days	
Carmustin	Urine: 55-65% over 24 h	Urine: 4 days	
Chlorambucil		Urine: 1-2 days	
Cisplatin	Urine: unchanged and metabolized up to 75% over 5 days	Urine: 7 days	
Cyclophosphamide	Urine: unchanged up to 25% over 48 h; unchanged and metabolized up to 62% over 48 h Faeces: up to 4% after iv.-dose Traces detected in sweat and saliva (in saliva up to 77% of plasma concentration)	Urine: 3 days	Faeces: 5 days
Cytarabine	Urine: 90% within 24 h	Urine: 1 day	
Dacarbazine		Urine: 1 day	
Dactinomycin	Urine: 20% within 24 h	Urine: 5 days	
Daunorubicin		Urine: 7 days	Faeces: 7 days
Docetaxel	Urine: 60% within 24 h	Urine: 1 day	Faeces: 2 days
Doxorubicin	Urine: unchanged and metabolized up to 15% over 5 days Faeces: unchanged and metabolized up to 85%	Urine: 6 days	Faeces: 7 days
Epirubicin	Urine: unchanged up to 11% over 24 h	Urine: 3 days	
Etoposide	Urine: unchanged 40 to 50% over 24 h Faeces: unchanged 2 to 15% over 24 hours	Urine: 3 days	Faeces: 5 days
Fludarabine	Urine: 40-60% over 24 h	Urine: 3 days	
Gemcitabine		Urine: 1 day	
Hydroxycarbamide	Urine: 50-80% over 24 h		
Ifosfamide			
Idarubicin		Urine: 3 days	Faeces: 2 days
Lomustine	50-66% over 24 h	Urine: 2 days	Faeces: 2 days

Don't forget sweat !

Cytotoxic	Excretion rate	Duration after therapy for which protective clothing is recommended when handling excreta*	
Melphalan	30-60% over 24 h	Urine: 2 days	Faeces: 7 days
Mercaptopurine	Urine: unchanged 10 to 20% over 24 h metabolized 10 to 40% over 24 h	Urine: 2 days	Faeces: 5 days
Methotrexate	Urine: unchanged and metabolized 40 to 50% (at low doses) and up to 90% (at high doses) over 48 h Faeces: up to 9%	Urine: 72 hours	Faeces: 7 days
Mitomycine		Urine: 1 day	
Mitozantrone	Urine: unchanged up to 6.5% over 5 days metabolized up to 3.6% over 5 days Faeces: up to 18% over 5 days	Urine: 6 days	Faeces: 7 days
Nimustine	Urine: unchanged up to 13%	Urine: 4 days	
Oxaliplatin	Urine: 40-50% over 24 h	Urine: 3 days	
Paclitaxel	Urine: unchanged up to 13% over 24 hours Faeces: more than 13% over 24 hours		
Procarbazine	Urine: unchanged 5% over 72 h metabolized 25-70% over 72 h	Urine: 3 days	
Teniposide		Urine: 3 days	
Thioguanine		Urine: 1 day	
Thiotepa		Urine: 3 days	
Topotecan		Urine: 2 days	
Treosulfan	Urine: 90% over 6 h	Urine: 1 day	
Trofosfamide	Urine: 60% over 6 h	Urine: 1 day	
Vinblastine	Urine: unchanged and metabolized 13 to 33% over 72 h; Faeces: unchanged and metabolized 10 up to 41% over 72 h	Urine: 4 days	Faeces: 7 days
Vindesine		Urine: 4 days	Faeces: 4 days
Vincristine	Urine: unchanged 8% over 72 h metabolized 4% over 72 h	Urine: 4 days	Faeces: 7 days
Vincoreline		Urine: 4 days	Faeces: 7 days

*If not specified, at least 48h.

Sources: Harris and Dott (1985); Cass and Musgrave (1992); Grajny et al. (1993); Micromedex™ Drug Data Base (1997); Dimitsheva et al. (1998)

II. Focus on Exposure II. 曝露について考える

8

調製エリアにおける シクロホスファミドの表面汚染 (ng/cm²)

測定箇所	カナダ*	米 国*	欧 州	オランダ	日 本
抗がん剤調製用テーブル/BSC	0.01-2.63	0.05-40.13	0.13-14.22	0.01-1.16	0.02-9.23
BSCの下の床面	0.05-0.32	0.03-2.40	0.05-1.79	0.01-0.10	0.01-6.10
調剤室の床面	0.11-0.16	0.01-2.36	0.15-1.77	0.01-0.02	0.01-1.12
抗がん剤調製用以外のテーブル			0.02-0.19	0.01-0.36	0.01-0.05
廊下の床面		0.01-0.13	0.09-0.19	0.01	

*Connor et al., Am J Health-Syst Pharm 1999;56:1427-32
Paul Sessink – EAHP 2014

II. Focus on Exposure
II. 曝露について考える

9

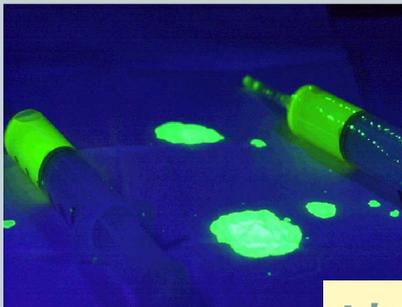
オランダの病院の薬剤投与現場における
表面汚染 (ng/cm²): 2007~2012年

測定箇所	シクロホスファミド (range)	5-フルオロウラシル (range)	白金抗がん剤 (range)
患者ベッドの下の床面	0.01 – 1.88	1.1	0.02 – 0.42
患者の椅子の肘掛け表面	0.09 – 1.49	3.5 – 4.6	0.20
薬剤廃棄容器の下の床面	0.10 – 0.23	0.8	< 0.01 – 0.05
輸液の実施場所の下の床面	0.01 – 7.37	0.3 – 6.9	0.01 – 0.16
患者用トイレの床面	0.01 – 16.07		0.01 – 2.96
洗浄エリアの床面	0.02 – 0.09		0.34
抗がん剤用テーブルの表面	0.01 – 0.04	2.7 – 3.6	< 0.01
ナースステーション/看護師休憩 室のテーブル表面	0.01 – 0.02	0.8 – 1.5	

出典: Paul Sessink / EAHP 2014

II. Focus on Exposure
II. 曝露について考える

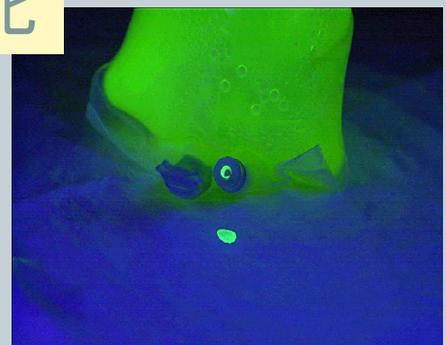
10



針とシリンジを使った
薬剤調製

リスクの可視化

針とシリンジを使った
輸液バッグへの薬剤の移しかえ



T.Connor氏のスライド
ISOPP VIII Vancouver

III. 健康リスクについて考える

11

- 抗がん剤の細胞毒性は、**がん細胞に特異的ではない**
→ 正常細胞をも攻撃する。
- 急性的影響と遅延的影響
 - 骨 髄: 骨髄抑制
 - 消化器: 嘔吐 / 悪心 / 下痢
 - 皮 膚: 脱 毛
- 遅発的影響
 - 2次発がん = 治療した患者の5%で発生
- 生殖機能への影響
 - 精子の質の低下、不妊、催奇性

III. 健康リスクについて考える

12



III. Focus on Health Risks

III. 健康リスクについて考える

13

患者との違いは何か？

- 少量
- 様々な薬剤による曝露 (35種類以上)
- 長期間
- 若年者
- 健常者

III. Focus on Health Risks

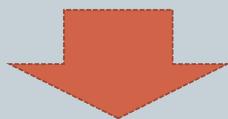
III. 健康リスクについて考える

14

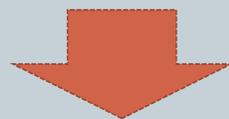
環境汚染



体内への取り込み



DNAへの影響



妊娠への影響

SUMMARY OF STUDIES OF ADVERSE REPRODUCTIVE OUTCOMES IN WORKERS EXPOSED TO ANTINEOPLASTIC DRUGS

抗がん剤に曝露された医療従事者における生殖毒性を調査した諸研究の結果の要約

年	著者	調査対象	先天異常	胎児死亡	その他
1992	Skov	抗がん剤担当看護師	+	-	+ 子宮外妊娠
1993	Stucker	抗がん剤担当看護師			+ LBW, - SGA
1993	Saurel-Cubizolles	オペ室/抗がん剤看護師			*子宮外妊娠
1995	Shortridge	抗がん剤担当看護師			* 月経異常
1997	Valanis	薬剤師 + 登録看護師			* 不妊(女); + (男)
1999	Valanis	登録看護師 薬剤師(男女)		* (女); + (男)	
1999	Peelen	抗がん剤担当看護師/テクニシャン	-/*	-	+/* LBW

LBW; 低出産体重、SGA; 子宮内発育不全児

TABLE 3 表3: 初期妊娠期間における職業的曝露と流産の関係
Association between occupational exposures during the first trimester and spontaneous abortion

職業的曝露 Occupational exposures	Odds ratio (95% confidence interval) 出産歴(95%信頼区間)		
	Age-adjusted models ^a 年齢調整モデル	Combined exposures ^b 結合曝露モデル	Full model ^c 全モデル
麻酔ガス Anesthetic gases			
<1時間/日(対照)	<1 h per day (reference)	1.0	1.0
1時間以上/日	1+ h per day	1.07 (0.81-1.40)	0.85 (0.63-1.17)
抗がん剤 Antineoplastic agents			
<1時間/日(対照)	<1 h per day (reference)	1.0	1.0
1時間以上/日	1+ h per day	1.97 (1.41-2.76)	2.03 (1.39-2.97)
抗ウイルス剤 Antiviral agents			
<1時間/日(対照)	<1 h per day (reference)	1.0	1.0
1時間以上/日	1+ h per day	1.28 (0.93-1.76)	0.93 (0.65-1.34)
殺菌剤 Sterilizing agents			
<1時間/日(対照)	<1 h per day (reference)	1.0	1.0
1時間以上/日	1+ h per day	1.46 (1.12-1.91)	1.46 (1.09-1.95)
X線照射 X-ray radiation			
<1時間/日(対照)	<1 h per day (reference)	1.0	1.0
1時間以上/日	1+ h per day	1.31 (1.05-1.62)	1.27 (1.01-1.60)

^a The age-adjusted model evaluated each exposure independently, adjusting for age; ^b The combined exposures model tested each work exposure with all work exposures, adjusting for age; ^c The full model includes all work exposures, adjusting for age, parity, shift work, and hours worked.

Incidence of Cancer among Nurses Handling Antineoplastic Drugs in Oncology Departments

腫瘍内科で抗がん剤を取り扱う看護師のがん発症率

部 位	OBS	EXP	RR	(95% CI)
全ての悪性腫瘍 (ICD-7 140-205)	14	11.69	1.20	(0.65-2.01)
リンパ組織及び造血組織の腫瘍 (ICD-7 200-205)	3	0.56	5.37	(1.11-15.7)
非ホジキンリンパ腫 (ICD-7 200, 202)	0	0.20	-	-
ホジキンリンパ腫 (ICD-7 201)	1	0.12	8.35	(0.21-46.5)
多発性骨髄腫 (ICD-7 203)	0	0.05	-	-
白血病 (ICD-7 204)	2	0.19	10.65	(1.29-38.5)
菌状息肉腫 (ICD-7 205)	0	0.01	-	-

出典 : Skov, et al: Br.J.Int.Med. 1992,49:860

III. Focus on Health Risks

III. 健康リスクについて考える

抗がん剤を取り扱うオンコロジーナースを対象とした遺伝毒性評価

Genotoxicity Assessment in Oncology Nurses Handling Antineoplastic Drugs.
Rekhadevi, Sailaja, Chandrasekhar : MUTAGENESIS 2007 NOV.22(6): 395-401

- 対象の看護師の尿を採取し、曝露のマーカードラッグとして用いられる尿中のシクロホスファミドを測定した。
- 抗がん剤に曝露した看護師では、コントロール群に比べて、リンパ球中に有意に高いDNA損傷が認められた。
- 同様に、抗がん剤に曝露した看護師では、コントロール群に比べて、末梢血リンパ球と口腔細胞で小核(MN)の頻度のより著しい増加が認められた。(P<0.05)

III. 健康リスクについて考える

19

腫瘍内科スタッフにおける染色体5番及び7番の異常

Chromosome 5 & 7 abnormalities in oncology personnel

Mc Diarmid, Oliver - JOEM, vol 52, nr 10 Oct 2010 1028-1034

抗がん剤取り扱い回数当たりの染色体異常の著しい増加:

染色体異常 = 治療を受けた白血病患者の染色体異常

❖ 取り扱い100回当たり → 20%増加

❖ 取り扱い500回当たり → 2.5倍増加

アルキル化剤の取り扱い: (シクロホスファミド、白金製剤、...)

❖ 取り扱い100回当たり → 2~3倍増加

❖ 取り扱い200回当たり → 6~8倍増加

http://www.cdc.gov/

verken Beeld Favorieten Extra Help

Gratis Hotmail Web Slice-galerie

Disease Control and Prevention

CDC Centers for Disease Control and Prevention
CDC 24/7: Saving Lives. Protecting People.™

A-Z Index A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z #

Results 1 - 10 of about 124

[CDC - Occupational Exposure to Antineoplastic Agents ...](#)
of chromosomal aberrations, micronuclei and proliferation rate index in peripheral lymphocytes from Tunisian nurses handling **cytotoxic** drugs. ...
www.cdc.gov/niosh/topics/antineoplastic/pubs.html

[CDC - Occupational Exposure to Antineoplastic Agents ...](#)
Crauste-Manciet S, Sessink PJM, Ferrari S, Jomier JY and Brossard D. Environmental contamination with **cytotoxic** drugs in healthcare using ...
www.cdc.gov/niosh/topics/antineoplastic/sampling.html

[NIOSH Response to Peer Review Comments \(April 6, 2009\)](#)
nelarabine Pregnancy Category D*, Antineoplastic agent Analog of deoxyguanasine; acknowledged as **cytotoxic**; decreases incorporation of GTP ...
www.cdc.gov/niosh/review/public/105-A/pdfs/ResponsetoPeer.pdf

[CDC - Occupational Exposure to Antineoplastic Agents ...](#)
1986;22:567-75. Gibson JF, Gompertz D and Hedworth-Whitty RB. Mutagenicity of urine from nurses handling **cytotoxic** drugs. Lancet. ...
www.cdc.gov/niosh/topics/antineoplastic/monitoring.html

[Appendix B](#)
Direct **cytotoxic** effects of RCFs include effects on cell viability, responses, and proliferation. ... C.1 Direct **Cytotoxic** Effects of RCFs ...
www.cdc.gov/niosh/docs/2006-123/pdfs/2006-123ApB.pdf

NIOSH website: Occupational Exposure to Antineoplastic Agents

<http://www.cdc.gov/niosh/topics/antineoplastic>

Bibliography of published articles arranged by topic

Workplace Safety & Health Topics



Workplace Safety and Health Topics

Industries & Occupations

Hazards & Exposures

► Antineoplastic Agents

NIOSH Publications

Recent Publications, Guidelines, Review Articles and Surveys

Effects of Occupational Exposure

Occupational Monitoring

Environmental Sampling, Decontamination, Protective Equipment, Closed System Transfer Devices and Work Practice

Diseases & Injuries

Safety & Prevention

Chemicals

Emergency Preparedness & Response

NIOSH > Workplace Safety and Health Topics > Hazards & Exposures

[Recommend](#) [Tweet](#) [Share](#)

OCCUPATIONAL EXPOSURE TO ANTINEOPLASTIC AGENTS

Introduction

The adverse health effects associated with antineoplastic agents (cancer chemotherapy drugs, cytotoxic drugs) in cancer patients and some non-cancer patients treated with these drugs are well documented. The very nature of antineoplastic agents make them harmful to healthy cells and tissues as well as the cancerous cells. For cancer patients with a life-threatening disease, there is certainly a great benefit to treatment with these agents. However, for the health care workers who are exposed to antineoplastic agents as part of their work practice, precautions should be taken to eliminate or reduce exposure as much as possible. Pharmacists who prepare these drugs or nurses who may prepare and/or administer them are the two occupational groups who have the highest potential exposure to antineoplastic agents. Additionally, physicians and operating room personnel may also be exposed through the treatment of patients. Hospital staff, such as shipping and receiving personnel, custodial workers, laundry workers and waste handlers, all have potential exposure to these drugs during the course of their work. The increased use of antineoplastic agents in veterinary oncology also puts these workers at risk for exposure to these drugs.



On this Page

- Recent Publications, Guidelines, Review Articles and Surveys
- Effects of Occupational Exposure
- Occupational Monitoring
- Environmental Sampling, Decontamination, and Protective Equipment

[Print page](#)

[Get email updates](#)

[Subscribe to RSS](#)

[Listen to audio/Podcast](#)

Contact Us:

[National Institute for Occupational Safety and Health \(NIOSH\)](#)

Centers for Disease Control and Prevention

800-CDC-INFO (800-232-4636)
TTY: (888) 232-6348

New Hours of Operation
8am-8pm
ET/Monday-Friday
Closed Holidays

[Contact CDC-INFO](#)

In addition to acute or short-term effects related to treatment with antineoplastic agents, there

IV. Focus on Safe Handling 1980 -1985

IV. セーフハンドリング (1980～1985年)

22

医療従事者等の防護策の歴史 = この30年のこと

防護策なし (1980年)



1985年: 個人用防護具 (Personal Protection Equipment: PPE) の導入

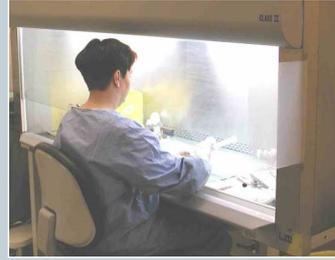


IV. セーフ ハンドリング (1985～1995年)

23

Engineering controls エンジニアコントロール

- 安全キャビネット(BSC)
- イギリス: 陰圧式アイソレーター(NPI)



- フランス: 陽圧式アイソレーター(PPI)

IV. セーフ ハンドリング

24

クリティカル・ポイント



IV.セーフ ハンドリング(1990～1999年...)

25

欧州理事会指令 90/394/EEG (1999年に国内法として発効)

職務中の発がん物質への曝露に伴うリスクから
医療従事者を守ることを定めている。

- 曝露の性質、程度および期間の特定を含む、リスク評価
- 曝露対策を講じること
- 曝露の予防/低減におけるヒエラルキーコントロール

IV.セーフ ハンドリング

26

1. 発がん性物質を危険でないか、より危険性が低い物質に置き換える
2. 閉鎖式薬物混合システム(CSTD)を採用する
3. 部分的除去または室内全体の換気
= BSC、アイソレーター等の使用
4. 個々人の曝露予防策 = 個人用防護具(PPE)

1 と 2 = PREVENTION(防護)

**3 と 4 = (partial) PROTECTION
(部分的)保護**

Hierarchic order in protection

IV. Focus on Safe Handling
IV.セーフ ハンドリング

27

NIOSH: Closed System (Drug-) Transfer Device = CSTD
閉鎖式薬物混合システム

下記を機械的に阻止する器具のこと:

- システム内への環境汚染物質の混入
- システム外へのハザーダス・ドラッグまたは蒸気の漏出

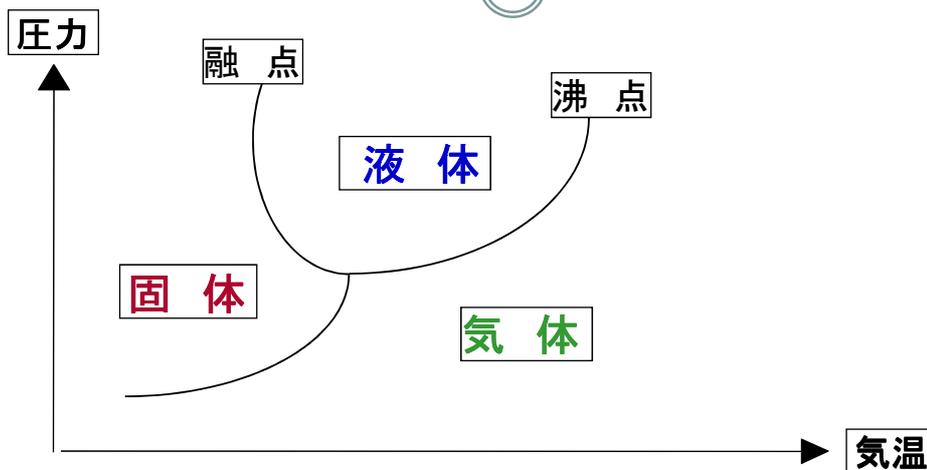
www.cdc.gov/niosh

ISOPP = Air tight & leak proof 気密性および防漏性

調製と投与には、閉鎖式システムを使いましょう !!

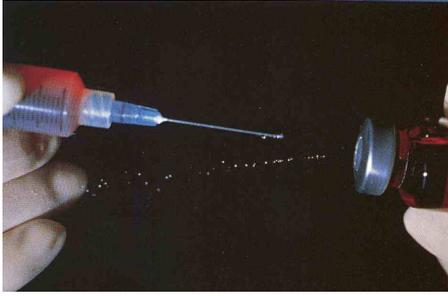
IV. Focus on Safe Handling
IV.セーフ ハンドリング

28



出典: Sublimation pResearch in the Institut für Umwelttechnologie und Umwelanalytic (IUTA) Prof. Schmidt (1998)

ある薬剤が気体状で存在するかどうかは、圧力と温度によって決まる。

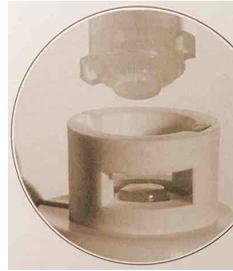


微生物学的に closed
物理的に open

微生物学的に closed
物理的に closed

FDAによるONBコードの承認要件

1. 液状あるいは気化／エアロゾル化したハザードラス・ドラッグが漏れないこと
2. 環境汚染物質の混入がないこと、
3. 微生物の侵入を防止すること



IV. Focus on Safe Handling IV.セーフ ハンドリング

30

CSTD

- 粉末状、液状および蒸気(ガス)状の薬剤に適用できる。
- 双方向(システムから/システムへの)漏出に適用できる。

“closed system”と呼ばれるものには以下のものがある

半閉鎖式

粉末状と液状の薬剤に適用できるが、蒸気(ガス)状の薬剤には適用できない → システムの外部への空気の汚染

仮想の閉鎖式

活性炭で保護されたエアフィルター → いずれ飽和状態になり、動的である(薬剤の再放出)

上記の2つはCSTDではない

Urine test results 尿検査の結果

31

	年月日	人番号	職務	0-24時間 μg	24-48時間 μg
PhaSeal	22/04/99 - 23/04/99	1	調剤技師	Nd	Nd
	30/04/99 - 01/05/99	2	調剤技師	0,6	Nd
	11/05/99 - 12/05/99	3	調剤技師	Nd	Nd
	22/04/99 - 23/04/99	4	薬剤師	Nd	Nd
	27/04/99 - 28/04/99	5	薬剤師	Nd	Nd
	03/05/99 - 04/05/99	6	薬剤師	Nd	Nd
従来の 調製方法	07/10/99 - 08/10/99	3	調剤技師	2,17	Nd
	08/10/99 - 09/10/99	7	調剤技師	Nd	/
	12/10/99 - 13/10/99	8	調剤技師	17,75	0,25
	14/10/99 - 15/10/99	2	調剤技師	Nd	Nd
	15/10/99 - 16/10/99	9	調剤技師	1,54	Nd
	18/10/99 - 19/10/99	10	薬剤師	0,27	0,16

How much does it take ??

どのくらいの汚染量がどれほどの曝露をもたらすのか??

32

被検者の尿中にCPが18 μg ~ 20μg検出される場合:

→ 汚染量は $20 \times 100 = 2,000\mu\text{g} = 2\text{mg}$

職務上取り扱う際の通常のCP濃度は 20mg/ml

1 ml = 20滴分

2 mg = 0.1 ml

2 mg = 2滴分

IV. Focus on Safe Handling

IV.セーフ ハンドリング

33

院内の作業環境における抗がん剤汚染および職業上の曝露の低減のための、閉鎖式器具の使用

Use of a closed system device to reduce occupational contamination and exposure to antineoplastic drugs in hospital work environment –

Yoshida, Tei, Mochizuki et al / Osaka Ann occup Hyg 2009 Mar;53(2):153-160

従来の調製方法 ⇔ CSTD

ワイプサンプル、手袋から採取したサンプル、CP測定の尿検体

CSTDを使用することにより、手袋から採取したサンプルを含む全サンプルにおける表面汚染および薬剤師の尿中のCP量が有意に低下した。

IV. Focus on Safe Handling 2014

IV.セーフ ハンドリング 2014

34

「安全な取り扱いのためのガイドライン」に対する認識の高まり

- NIOSHの「安全な取り扱いのためのガイドライン」(CSTDの使用を推奨)を医療施設が遵守することを定めた法律が、米国の3州で通過した。
- 「USP Chapter 800: ハザードラス・ドラッグ – 医療現場における取り扱い」の現行案では、薬剤調製時にCSTDを使用することを推奨しているが、薬剤投与時にはその使用を義務づけている。
- イスラエルではCSTDの使用が義務づけられている。
- 欧州理事会指令でもCSTDの使用が義務づけられている。

IV. Focus on Safe Handling IV.セーフハンドリング

35

- 出る可能性がある逃げ口上：
 - 人の手が省けるのか？
 - エンジニアコントロール=汚染源の封じ込め(一時的では)？
- 役には立たない。
- 一見安全に見えるが、それは嘘だ。
- **汚染/曝露を防ぐことは無理！**

Cytotoxic surface contamination during automated compounding 自動調製機を用いた調製の際の細胞毒性薬による汚染

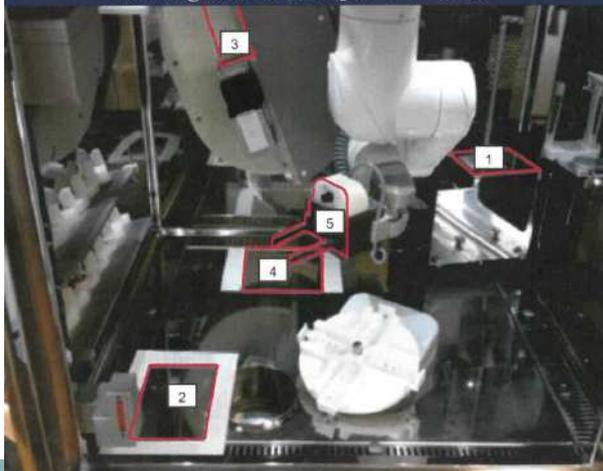
Surface contamination with cytotoxic drug substances 5-fluorouracil and platinum containing drugs was investigated during automated preparation with APOTECACHemo and during manual preparation. The contamination levels during robotic preparation were similar or lower than during manual preparation.

APOTECACHemo(ロボット)を用いて5FUと白金製剤を自動調製した際の、当該薬剤の表面汚染を調査した。このロボットを用いた調製の際の汚染レベルは、手作業による調製の際の汚染レベルと同等かそれ以下であった。

A Benigne, I Krämer – EJOP vol 8,
2014-issue 2 14-17,

図1: APOTECAのキャビネットの作業エリア内の5つのサンプル採取箇所

Figure 1: The five sampling surface areas inside the working area of the Apoteca cabinet



compounding		
Place of sampling	5FU (pg/cm ²)	Platinum (pg/cm ²)
Before compounding		
Balance (ca. 45 cm ²)	nn	2.6
Floor under the shelves (ca. 270 cm ²)	3.0	2.7
Syringe holder (ca. 400 cm ²)	2.8	14.4
Floor under the syringe holder (ca. 400 cm ²)	nn	1.4
Robotic arm (ca. 180 cm ²)	58.3	3.2
Blank value	–	–
After compounding		
Balance (ca. 45 cm ²)	nn	0.9
Floor under the shelves (ca. 270 cm ²)	0.7	1.9
Syringes' holder (ca. 400 cm ²)	625.0	6.2
Floor under the syringes' holder (ca. 400 cm ²)	nn	1.1
Robotic arm (ca. 180 cm ²)	4,933.30	1.8
Blank value	–	–

nn: not detected; limit of detection: 5FU = 0.2 ng/sample; platinum = 0.02 ng/sample.

表2: アイソレーターの表面とシリンジ/手袋/マット上のEPIおよび5-FU (ng/cm²)

Location	Baseline			
	EPI		5-FU	
	Batch 1	Batch 2	Batch 1	Batch 2
Right door (ng/cm ²)	ND	0.05	0.74	2.74
Right floor (ng/cm ²)	ND	0.04	ND	1.27
Right sleeve (ng/cm ²)	0.9	0.09	2.1	3.58
Centre floor (ng/cm ²)	ND	0.04	0.59	1.17
Left sleeve (ng/cm ²)	0.03	0.05	0.39	2.93
Left floor (ng/cm ²)	0.02	0.34	ND	0.77
Left door (ng/cm ²)	ND	0.04	ND	0.70
Gloves/pair ^a (μg)	3.16	7.25	0.85	13.77
Preparation mat ^a (μg)	44.65	38.03	769.90	772.98
Syringe surface:				
% contaminated ^b (N)	57.1 (28)		71.4 (28)	
Total contamination ^c (mean)	0.11 (0.004)		0.74 (3.59)	

ND: not detected.

^aThe values for gloves and preparation mats are total amounts of drug recovered (μg) from e

^bPercentage of syringes sampled with contamination >LOD (number of syringes in sample).

^cTotal contamination (μg) recovered from samples pooled from both batches (mean contamin

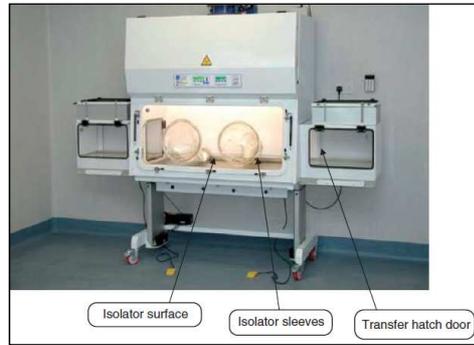


表3: 表面と手袋/輸液介入部から回収された白金製剤のレベル (ng/cm²)

Table 3. Platinum levels recovered from surfaces (ng/cm²) and gloves/infusion intervention.

Location	Platinum (Pt)			
	Baseline			
	Batch 1	Batch 2	Batch 3	Batch 4
Right door (ng/cm ²)	0.86	0.18	0.36	0.11
Right floor (ng/cm ²)	0.23	0.26	0.25	0.92
Right sleeve (ng/cm ²)	0.50	0.26	0.27	0.70
Centre floor (ng/cm ²)	0.16	0.09	0.08	0.09
Left sleeve (ng/cm ²)	0.25	0.47	0.17	0.09
Left floor (ng/cm ²)	0.07	0.54	0.05	0.20
Left door (ng/cm ²)	0.05	0.14	0.06	0.23
Glove/pair (ng)	9.63	5.18	3.25	12.84
Preparation mat (ng)	82.21	5.36	2291.30	265.12
IV bag surface:				
Total for 4 batches (ng)	11,013			
Mean per bag (range)	734.2 (27-2904)			

Evaluation of CSTD in a pharmaceutical isolator
 Vyas, Turner, Sewell –
 JOPPP on line July 2014

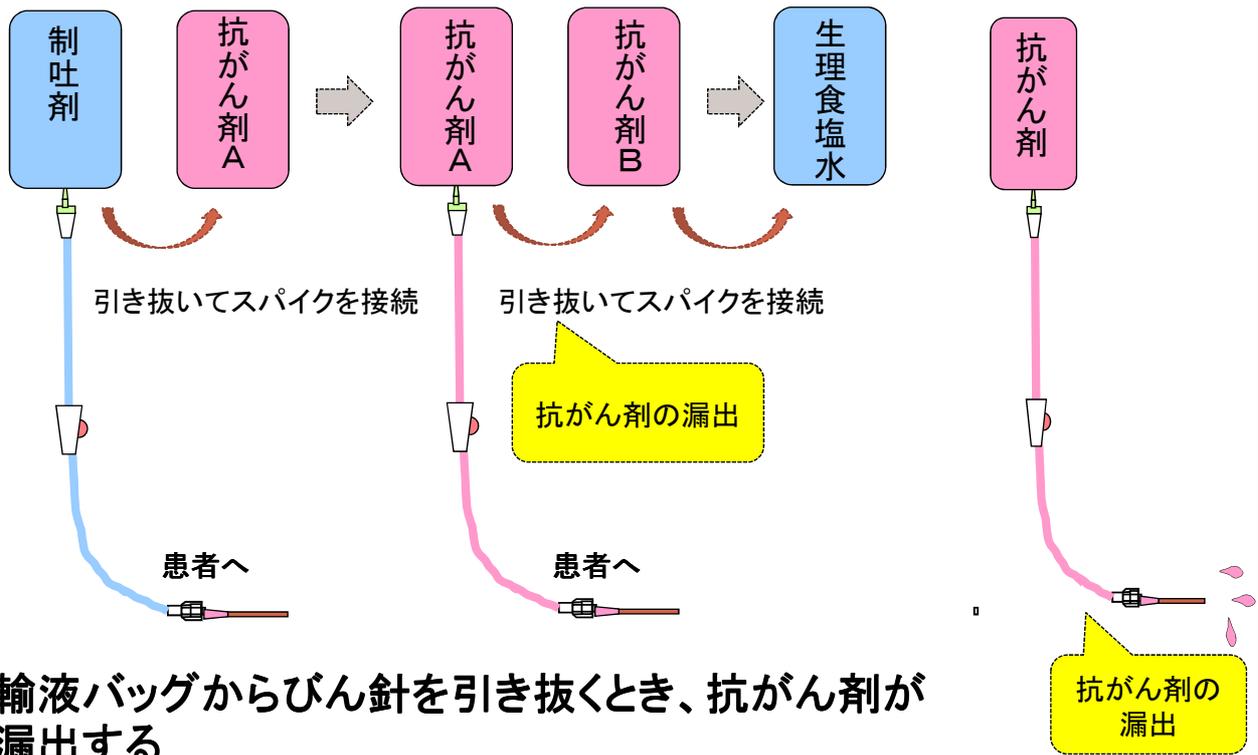
IV. Focus on Safe Handling IV. セーフハンドリング

38

Evaluation de la contamination de l'environnement matériel et humain par 5-FU lors de la manipulation en unités de reconstitution des chimio (5-FUの調製時の環境汚染評価).
 Favier; Rull and all J Pharm Clin; 20; 157-62 - 2001

- 6ヶ所の薬局(3ヶ所はBSCを保有、3ヶ所はアイソレーターを保有)を対象に、機器の表面(外表面・内表面)、手袋、手および調製後の薬剤について汚染を調査した。
- 陽性サンプル: BSCでは 8% ⇔ アイソレーターでは 80%
- 汚染の程度: BSCでは 1 ⇔ アイソレーターでは 1000
- アイソレーターで調製された薬剤の汚染: 82.8 %

制吐剤 ⇒ 抗がん剤 A ⇒ 抗がん剤 B ⇒ 生理食塩水でフラッシュ



輸液バッグからびん針を引き抜くとき、抗がん剤が漏出する

薬剤の投与時にも閉鎖式システムを使用する！！

IV. Focus on Safe Handling IV. セーフハンドリング

40

On which products ?

どの薬剤に注目すべきか？

- 様々な機関のリスト：国際癌研究機関 (IARC)、米国労働安全衛生研究所 (NIOSH)、EJOP等
少なすぎる ←→ 遅すぎる
- 保険償還は安全の基準にはならない。

IV. Focus on Safe Handling IV. セーフハンドリング

41

IARC list

IARC リスト

- 一般的に使用されている細胞毒性薬のうち、5つがグループ1の“発がん性が証明されている薬”にリストアップされている
- 一般的に使用されている細胞毒性薬のうち、4つがグループIIA “発がん性の確率が高い薬”にリストアップされている
- 一般的に使用されている細胞毒性薬のうち、5つがグループIIB “発がん性の可能性がある薬”にリストアップされている

表 1 (続): 危険な薬剤として取り扱われるべき薬剤を例示したリスト

Table 1 (Continued). Sample List of Drugs that Should be Handled as Hazardous*

Drug	Source	AHFS Pharmacologic-therapeutic classification
Cidofovir	3,5	8:18.32 Nucleosides and nucleotides
Cisplatin	1,2,3,4,5	10:00 Antineoplastic agents
Cladribine	1,2,3,4,5	10:00 Antineoplastic agents
Clofarabine	6	10:00 Antineoplastic agents
Clonazepam	7	28:12.08 Benzodiazepines
Colchicine	5	92:16 Antigout agents
Cyclophosphamide	1,2,3,4,5	10:00 Antineoplastic agents
Cyclosporin	1	92:44 Immunosuppressive agents
Cytarabine	1,2,3,4,5	10:00 Antineoplastic agents
Dacarbazine	1,2,3,4,5	10:00 Antineoplastic agents
Dactinomycin	1,2,3,4,5	10:00 Antineoplastic agents
Dasatinib	6	10:00 Antineoplastic agents
Daunorubicin HCl	1,2,3,4,5	10:00 Antineoplastic agents
Decitabine	6	10:00 Antineoplastic agents
Degarelix	7	10:00 Antineoplastic agents
Denileukin	3,4,5	10:00 Antineoplastic agents
Diethylstilbestrol	5	Not in AHFS (nonsteroidal synthetic estrogen)
Dinoprostone	5	76:00 Oxytocics
Docetaxel	1,2,3,4,5	10:00 Antineoplastic agents
Doxorubicin	1,2,3,4,5	10:00 Antineoplastic agents
Dronedarone HCl	7	24:04.04 Antiarrhythmics
Dutasteride	5	92:08 5-alpha reductase inhibitors
Entecavir	6	8:18.32 Nucleosides and nucleotides

米国労働安全衛生
研究所 (NIOSH) の
リスト - 2014年

表 2: 非経口的に投与される55種類の抗がん剤の毒性と曝露可能性のランキング(EJOP)

Table 2: Toxicity and potential exposure ranking of 55 parenterally administered antineoplastic agents					
Antineoplastic agent	CAS number	Mechanism of action	MW (Da)	IARC classification [20]	Vaporisation reference
Highest toxicity and potential exposure					
Amsacrine	51264-14-3	other	393	2B	
Azacitidine	320-67-2	antimetabolite	244	2A	
Bendamustine	16506-27-7	alkylating drug	395		
Busulfan/Myleran	55-98-1	alkylating drug	246	1	
Carboplatin	41575-94-4	alkylating drug	341		
Carmustine/BCNU	154-93-8	alkylating drug	214		[21, 22]
Chlornaphazine	494-03-1	alkylating drug	268	1	
Chlorozotocin	54749-90-5	alkylating drug	314	2A	
Cisplatin	15663-27-1	alkylating drug	300	2A	[21]
Cyclophosphamide	6055-19-2/ 50-18-0	alkylating drug	279	1	[21, 22]
Dacarbazine	4342-03-4	alkylating drug	182	2B	
Daunomycin/Daunorubicin	20830-81-3	antibiotic	528	2B	
Doxorubicin	25316-40-9	antibiotic	544	2A	
Etoposide	33419-42-0	topoisomerase inhibitor	589	1	[21]
Fluorouracil	51-21-8	antimetabolite	130	3	[21]
Ifosfamide	3778-73-2	alkylating drug	261	3	[22]
Mechlorethamine/Mustargen	55-86-7	alkylating drug	193		[22]
Melphalan	148-82-3	alkylating drug	305	1	
Merphalan	531-76-0	alkylating drug	305	2B	
Mitomycin	50-07-7	antibiotic	344	2B	
Mitoxantrone	65271-80-9	antibiotic	517	2B	
N-Ethyl-N-nitrosourea	759-73-9	alkylating drug	117	2A	
Nitrogen mustard	51-75-2	alkylating drug	156	2A	
N-Methyl-N-nitrosourea	684-93-5	alkylating drug	103	2A	
Oxaliplatin	63121-00-6	alkylating drug	397		
Semustine/Methyl-CCNU	13909-09-6	alkylating drug	248	1	
Streptozotocin	18883-66-4	alkylating drug	265	2B	
Temozolomide	85622-93-1	alkylating drug	194		
Teniposide	29767-20-2	topoisomerase inhibitor	657	2A	

V. Comparison / difference with Japan

V. 日本との比較/日本との違い

44

- 抗がん剤はすべて、薬局で調製される(ベルギーの法律の規定による)。ほとんどは調剤技師によって調製されている。
- 抗がん剤の選択は病院に委ねられている。
- 抗がん剤については競争が激しい。(12社が競合する抗がん剤もある。)
- 抗がん剤の濃度と用量はきわめて多様である。

V. Comparison / difference with Japan
V. 日本との比較/日本との違い

45

Folfox



日本

MTX 200mg/8mL × 78バイアル...



ベルギー



操作(手作業)があまり要らない。

Follow guidelines

ガイドラインを遵守する

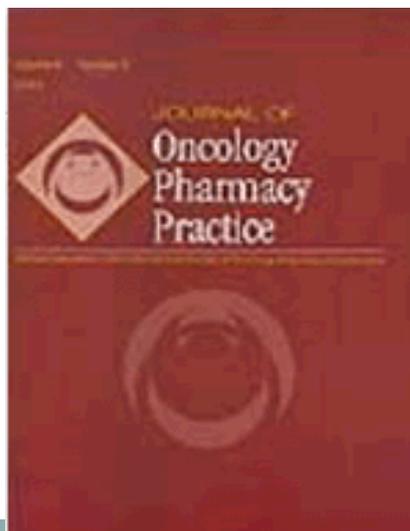


ISOPP

International Society of
Oncology Pharmacy Practitioners

www.ISOPP.org

September 2007, Volume 13, No. 3 suppl



ISOPP
Standards of Practice
Safe Handling of Cytotoxics

To end with
結びの言葉....

47



適正な情報を入手すれば.....正しく行動することができます。