

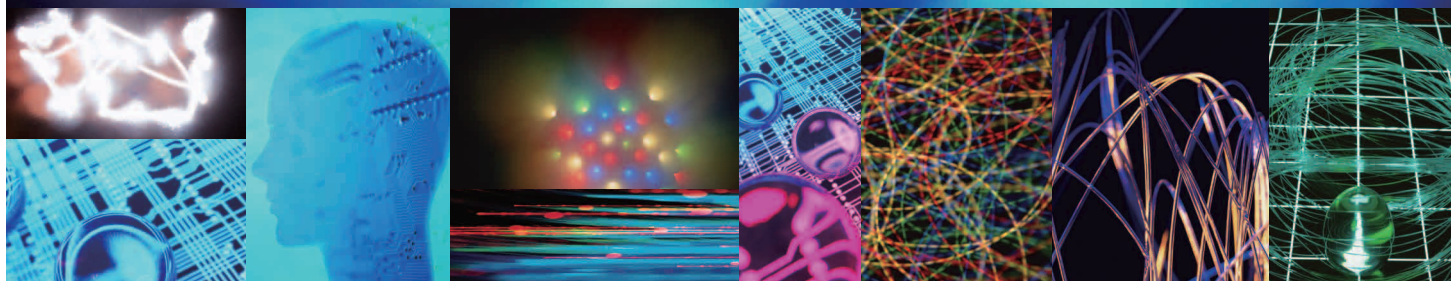
日本臨床腫瘍薬学会雑誌

Journal of Japanese Society of Pharmaceutical Oncology

Vol. **32**

2023年8月

臨時号 ISOPP スタンダード2022 翻訳版



 JASPO

一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会

ISOPP スタンダード 2022 翻訳

ISOPP Standards for the Safe Handling of Cytotoxics

日本臨床腫瘍薬学会 ISOPP Standards 翻訳 ワーキンググループ

ISOPP スタンダード 2022 の翻訳にあたって

日本臨床腫瘍薬学会 ISOPP Standards 翻訳 ワーキンググループ長 野村久祥

2022年7月、International Society of Oncology Pharmacy Practitioners（以下、ISOPP）の理事長 Evelyn Handel（United States）（2022年当時）と日本臨床腫瘍薬学会（以下 JASPO）の理事長近藤直樹（2022年当時）は、「ISOPP Standards 2022 を翻訳する基本合意書」を締結し、JASPO が ISOPP Standards 2022 を翻訳することになりました。抗がん薬曝露による医療従事者に対する有害な影響は、海外では 1970 年代から語られてきました。本邦は諸外国に遅れをとっていましたが、2015 年に日本がん看護学会、日本臨床腫瘍学会、JASPO が合同で「がん薬物療法における曝露対策合同ガイドライン」を発刊したことが、抗がん薬曝露対策幕開けの歴史的な一歩となりました。このガイドラインを作成するにあたり、米国の薬局方にあたる USP800、NIOSH（米国国立労働安全衛生研究所）アラート、OSHA（米国労働安全衛生局）のガイドラインと並んで参考にしたものが、オンコロジー薬剤師の国際学会である ISOPP が 2007 年に発刊した、ISOPP Standards となります。ISOPP Standards は当時の最新のエビデンスに基づき、細胞毒性薬の移送、職員に関する事項、教育トレーニング、個人防護具、換気装置、清掃方法、洗濯、患者の排泄物の取り扱い、在宅ケアなど、細胞毒性薬を取り扱う医療従事者が遵守すべき取り扱い方法はほぼ網羅しています。そして 2022 年 4 月、ISOPP は、ISOPP Standards タスクフォースメンバーを中心に新しい項目を追加し改訂版を発刊しました。これを受け JASPO は ISOPP Standards 2022 を本邦においてもより有効に活用していただきたいという願いから翻訳ワーキンググループを立ち上げ、翻訳しここに発表するに至りました。本書が、本邦の抗がん薬曝露対策の一助になればと思っております。

2023 年 7 月

<日本臨床腫瘍薬学会 ISOPP Standards 翻訳 ワーキングメンバー>

担当副理事長：鈴木 賢一（東京薬科大学 医療薬学科 臨床薬理学教室）

ワーキンググループ長：野村 久祥（国立がん研究センター東病院 シーズ開発推進部/薬剤部）

委員：中山 季昭（埼玉県立がんセンター 薬剤部）

委員：橋口 宏司（横浜南共済病院 薬剤科）

委員：石丸 雅博（聖路加国際病院 薬剤部）

委員：小室 雅人（国立国際医療研究センター 薬剤部）

委員：坂田 幸雄（市立函館病院 薬剤部）

委員：間宮 伸幸（東京都済生会中央病院 薬剤部）

委員：宮澤 真帆（東京都立多摩総合医療センター 薬剤科）

委員：森 祐佳（がん研究会有明病院 薬剤部）

委員：森田 智子（国立がん研究センター 革新がん研究支援室）

目次

Section 1-Introduction.....	1
1.1 Hazardous drugs	
1.2 Cytotoxic drugs (細胞毒性薬)	
1.3 Occupational exposure (職業性曝露)	
1.4 Impact of hazardous drug exposure (HDs 曝露の影響)	
1.5 Newer drugs and classes (新薬・新分類)	
1.6 New standards (新しいスタンダード)	
1.7 Conclusion (結語)	
Section 2-Transport of cytotoxic drugs (細胞毒性薬の運搬)	5
2.1 Transport from supplier (業者からの運搬)	
2.2 Internal transport of commercial product (医療施設内での製品の運搬)	
2.3 Transport of compounded admixture (調製後の運搬)	
Section 3-Personnel (人員)	9
3.1 Responsibility (責任)	
3.2 Considerations and exclusions from working in cytotoxic preparation (細胞毒性製剤の作業における留意点と除外事項)	
3.3 Hygiene (衛生面)	
3.4 Staffing levels (職員配置)	
Section 4-Education and training (教育と研修)	11
4.1 Education on cytotoxic risks and safe handling (細胞毒性リスクと安全な取り扱いに関する教育)	
4.2 Training in the manipulation and safe handling of cytotoxic drugs (細胞毒性薬の操作と安全な取り扱いに関するトレーニング)	
Section 5-Hierarchic order in protection measures (防御措置のヒエラルキー)	17
5.1 + 5.2 Levels 1 and 2: Elimination and substitution (除去と置換)	

5.3 Level 3: Engineering and ventilation controls (エンジニアリングコントロールと換気)	
5.4 Level 4: Administrative controls, organisation measures (管理的、組織学的コントロール)	
5.5 Level 5: PPE (also see Section 6) (個人防護具) セクション6 参照のこと	
Section 6-Facilities for sterile cytotoxic reconstitution and personal protective equipment (細胞毒性薬の無菌調製のための設備と個人防護具)	19
6.1 Centralised preparation (調製業務の中央化)	
6.2 Facilities (設備)	
6.3 Clothing and PPE (衣服と PPE)	
Section 7-Containment systems (including closed-system transfer devices (CSTDs))*	33
7.1 Primary packaging based containment systems (一次包装に基づく封じ込めシステム)	
7.2 Closed-system transfer devices (CSTDs)*	
Section 8-Containment primary engineering controls (C-PECs) (一次レベルの封じ込めエンジニアリングコントロール)	36
8.1 Location of C-PECs (C-PECs の場所)	
8.2 Biological safety cabinets (BSCs) (生物学的安全キャビネット)	
8.3 RABSs and pharmaceutical isolators (RABSs と医薬品用アイソレーター)	
Section 9-Nonsterile preparations (非滅菌製剤)	54
9.1 Handling of tablets, capsules, and other solid dosage forms (錠剤、カプセルなどの固形製剤の取り扱いについて)	
9.2 Extemporaneous compounding (臨時調剤)	
9.3 Facilities, biological safety cabinets (BSCs), and personal protective equipment (PPE)	
Section 10-Cytotoxic drug contamination monitoring (細胞毒性薬の汚染モニタリング)	56
10.1 Background (背景)	
10.2 Conditions for exposure (曝露の条件)	
10.3 Environmental contamination (環境汚染)	

10.4 Sampling strategies (サンプリング戦略)	
10.5 Surface sampling and analysis (表面のサンプリング分析)	
10.6 Air sampling (大気サンプリング)	
10.7 Alternative techniques (代替技術)	
10.8 Conclusion (考察)	
Section 11-Checking procedures (確認手順)	61
11.1 Clinical verification (鑑査)	
11.2 Preparation checks (調製時の確認)	
11.3 Validation (検証)	
Section 12-Safe administration of cytotoxic drugs and monoclonal antibodies (細胞毒性薬とモノクローナル抗体の安全な投与)	67
12.1 Overview (概要)	
12.2 Parenteral administration (非経口投与)	
12.3 Oral administration (経口投与)	
12.4 Topical administration (局所投与)	
Section 13-Cleaning procedures (清掃手順)	69
13.1 Cleaning the C-PEC, including automatic equipment for aseptic preparation (無菌調製用自動装置を含む C-PEC の洗浄)	
13.2 Cleaning rooms (クリーンルーム)	
13.3 Cleaning of equipment and material used for oral and topical drugs (nonsterile) (内服・外用薬に使用する器具・材料 (非滅菌) の洗浄)	
13.4 Validation of cleaning processes (洗浄工程の検証)	
Section 14-Cytotoxic spills, extravasation, and other incidents (細胞毒性薬のスピル、血管外漏出およびその他の事故)	79
14.1 Cytotoxic spills (細胞毒性薬のスピル)	
14.2 Contamination of staff and patients (スタッフおよび患者の汚染)	
14.3 Extravasation (血管外漏出)	

14.4 <i>Inadvertent intrathecal administration of vinca alkaloids and bortezomib</i> (ビンカアルカロイドとボルテゾミブの不注意な髄腔内投与について)	
14.5 <i>Documentation of incidents</i> (インシデント報告書)	
Section 15-Waste handling and patient excreta (廃棄物の取り扱いと患者の排泄物)	87
15.1 <i>Handling of cytotoxic waste</i> (細胞毒性廃棄物の取り扱い)	
15.2 <i>Handling excreta from patients receiving cytotoxic drugs</i> (細胞毒性薬を投与された患者の排泄物の取り扱いについて)	
Section 16-Laundry (洗濯)	95
16.1 <i>Gloves and personal protective equipment (PPE)</i> (手袋と個人防護具)	
16.2 <i>Linens and clothing</i> (リネンと衣類)	
16.3 <i>Patient hygiene</i> (患者の衛生管理)	
16.4 <i>Laundry</i> (洗濯)	
Section 17-Warning staff of the presence of cytotoxic drugs (スタッフへの細胞毒性薬についての警告)	97
17.1 <i>Storage</i> (保管)	
17.2 <i>Reconstitution and compounding</i> (溶解と混合)	
17.3 <i>Transport</i> (運搬)	
17.4 <i>Administration</i> (投与)	
17.5 <i>Cytotoxic waste</i> (細胞毒性廃棄物)	
17.6 <i>Spills</i> (スピル)	
17.7 <i>Home care</i> (在宅ケア)	
17.8 <i>Pathology and other laboratories</i> (病理検査室ほか)	
Section 18-Home care (在宅介護)	99
18.1 <i>Home care by nursing staff</i> (介護看護スタッフによる在宅介護)	
18.2 <i>Home care by the patient or relatives: Ambulatory and oral anticancer therapies</i> (患者や親族の方による在宅療養。外来での内服抗がん薬治療)	
18.3 <i>Handling bodily fluids</i> (体液の取り扱い)	

18.4 <i>Liability</i> (責任)	
Section 19-Risk management (リスクマネジメント)	102
19.1 <i>Hazard identification</i> (危険の特定)	
19.2 <i>Risk assessment</i> (リスクアセスメント)	
19.3 <i>Risk control</i> (リスクコントロール)	
19.4 <i>Implementation and review of risk control</i> (リスクコントロールの実施と見直し)	
Section 20-Medicines management (医薬品管理)	104
20.1 <i>Procedures for drug selection</i> (薬剤選定の手順)	
20.2 <i>Procedures for drug purchasing</i> (医薬品購入の手順)	
20.3 <i>Procedures for stock control</i> (在庫管理に関する手順)	
20.4 <i>Procedures for reuse of drugs</i> (医薬品の再利用に関する手順)	
20.5 <i>Procedures for partial vials</i> (バイアルの分割使用のための手順)	
20.6 <i>Procedures for unlicensed, foreign, compassionate, and off-label use drugs</i> (未承認薬、輸入医薬品、コンパッションネート・ユース医薬品、適応外使用薬品に関する手 続き)	
Section 21-Documentation (文書化)	111
21.1 <i>Overarching policy and SOPs</i> (包括的な方針と SOP)	
21.1.1 <i>Policies</i> (ポリシー)	
21.1.2 <i>Standard operating procedures (SOPs)</i> (標準作業手順書)	
21.2 <i>Staff</i> (スタッフ)	
21.3 <i>Facilities</i> (設備)	
21.4 <i>Operational records</i> (運用記録)	
21.5 <i>Clinical documentation</i> (臨床的記録)	
Section 22- Monoclonal antibodies (モノクローナル抗体)	117
22.1 <i>Evaluating potential health hazards of monoclonal antibodies (MABs)</i> (モノクローナル抗体 (MABs) の潜在的な健康被害に関する評価)	
22.2 <i>Routes of exposure to MABs</i> (MABs の曝露経路)	

22.3 Risk of handling MABs (MABs の取り扱いに関するリスク)	
22.4 Recommendations for handling MABs (MABs の取り扱いに関する推奨事項)	
Section 23-Automation (自動化)	126
23.1 Background (背景)	
23.2 Definitions (定義)	
23.3 Evaluation of automation (自動化の評価)	
23.4 Validation of automation (自動化の検証)	
23.5 Automation versus manual preparation (自動と手動調製の比較)	
Section 24-Oral anticancer therapies (経口抗がん薬治療)	132
24.1 Introduction (はじめに)	
24.2 Prescribing guidelines (処方箋のガイドライン)	
24.3 Content of the oral anticancer therapy prescription (経口抗がん薬治療処方内容)	
24.4 Dispensing guidelines (調剤ガイドライン)	
24.5 Monitoring (モニタリング)	
24.6 Training and education (研修・教育)	
Section 25-Investigational drugs (治験薬)	139
25.1 Background (背景)	
25.2 Good clinical practice principles and requirements (GCP の原則と要件)	
25.3 Before the trial (試験前)	
25.4 During the trial (試験中)	
Section 26-Medical surveillance (メディカルサーベイランス)	159
26.1 Goal (目標)	
26.2 Systematic risk assessment (体系的なリスクアセスメント)	
26.3 Reproductive concerns (生殖に関する悩み)	
26.4 Employee training (職員教育)	
26.5 Surface testing (表面検査)	

26.6 Institutional data collection (機関におけるデータ収集)	
26.7 Medical surveillance alternatives (メディカルサーベイランスの代替手段)	
Section 27-Computerised prescribing, dispensing and administration (コンピューターによる処方調剤管理)	162
27.1 Introduction (はじめに)	
27.2 Pre-implementation phase (前実施段階)	
27.3 Implementation Phase (実施段階)	
27.4 Post-implementation phase (実用段階後)	
Section 28-Dose banding (端数調整)	170
28.1 Definition (定義)	
28.2 Drawbacks of patient-specific dosing (患者別投薬の欠点)	
28.3 Benefits of dose banding (端数調整の利点)	
28.4 Scientific rationale for dose banding (端数調整の科学的根拠)	
28.5 Evidence in support of dose banding (端数調整を支持するエビデンス)	
28.6 Implementation of dose banding (端数調整の実施)	
28.7 Opinions of non-pharmacy colleagues on dose banding (端数調整に関する薬剤師以外の意見)	
28.8 Development of dose banding schemes (端数調整方式の開発)	
28.9 Documentation (文書化)	
28.10 Pharmaceutical issues in dose banding (端数調整における薬事上の問題点)	
28.11 Future developments in dose banding (端数調整の今後の展開)	
Section 29- Safe handling of hazardous drugs in research facilities (研究施設における HDs の安全な取り扱いについて)	186
29.1 Definitions and scope (定義と範囲)	
29.2 Background (背景)	
29.3 Receipt and stocking (受領と仕入れ)	
29.4 Access (アクセス)	

29.5 Cleaning (洗淨)

29.6 Animal testing (動物実験)

29.7 Conclusion (結論)

Section 30-Glossary (語彙集) 189

ISOPP Standards for the Safe Handling of Cytotoxics

2007年にInternational Society of Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP) の「ISOPP Standards for the safe Handling of Cytotoxics」が最初に発表されて以来、がん医療薬学は大きく発展してきた。安全な取り扱い方法は改善され、新規ハザードスドラッグ (HDs) が発見・開発され、患者をケアする従事者に新たな課題を投げかけている。ISOPP がHDsの安全な取り扱いを促進するグローバルリーダーとしての役割を果たし続ける中、ISOPP Standards タスクフォースは、21つの古い基準を包括的かつエビデンスに基づいて見直し、さらに実務分野に焦点を当てた 8つの新しいスタンダードを追加するために学会から任命された。世界中の多くの会員の協力により、ISOPP Standardsはがん専門薬剤師における実臨床の現状に合わせて更新された。以下の ISOPP 会員は、1つ以上の新しいスタンダードまたは複数のスタンダードに貢献している。

このように、この新しいスタンダードの更新と公表には、ISOPP の多くの会員が貢献しており、その知識を提供しようとする意欲に感謝しなければならない。この実臨床におけるスタンダードは、世界中の薬剤師が細胞毒性のあるものの安全な取り扱いと患者へのケアを向上させるためのアドボカシーツールとして、今後も使用されることである。

Marliese Alexander, Australia

Thomas H. Connor, USA

Tiene Bauters, Belgium

Marissa C. Alexander, USA

Barbara A. MacKenzie, USA,

Johan Vandenbroucke, Belgium

Harbans Dhillon, Malaysia

Sylvie Crauste-Manciet, France

Carole Chambers, Canada

Mayde Torriani, Brazil

Robbie McLauchlan, Australia

Lisha Ng, Malaysia

Asunción Albert Marí, Spain

Carien van der Merwe, South Africa

Steve Stricker, USA

Evelyn Handel, USA

Wael Abi Ghanem, Lebanon
Rowena (Moe) Schwartz, USA
Shinya Suzuki, Japan
Graham Sewell, England
Racha Sabbagh Dit Hawasli, Lebanon
Shereen Nabhani-Gebara, England
Paul Sessink, Sweden
Sandrine von Grünigen, Switzerland

以下のメンバーは、1つまたは複数のレビューに貢献しています。

Shaun O'Connor, Australia
Alexandre Chan, USA
Kimberley-Ann Kerr, Australia
Harbans Dhillon, Malaysia
Racha Sabbagh Dit Hawasli, Lebanon
Lauren Hutton, Canada
Paul Sessink, Sweden
Sylvie Crauste-Manciet, France
Thomas H. Connor, USA
Michelle Koberinski, Canada
Peter Yap, Singapore
Lynne Nakashima, Canada
Gozde Yesilyaprak, Turkey
Sarah Lo, Taiwan
Michael Moloney, Australia
Antoine Sedrak, Australia
Sandra Palacios, Chile
Sarah Glewis, Australia
Julie Kan, Australia
Suzanne Staude, Australia
Gouri Shankar Bhattacharyya, India
Alison Palumbo, USA
Habibah Binti Kamaruzaman, Malaysia
Emma Foreman, England
Suhaime Ali, Malaysia

最後に、メンバーシップのフィードバックの見直しに協力してくれた委員会の方

Tiene Bauters, Belgium

Shereen Nabhani-Gebara, England

Harbans Dhillon, Malaysia

Carien van der Merwe, South Africa

Emma Foreman, England

Alison Palumbo, USA

Racha Sabbagh Dit Hawasli, Lebanon

Lynne Nakashima, Canada

Section 1-Introduction

がんは、制御不能な細胞の増殖と拡散であり、身体のほぼすべての組織を侵す可能性がある。肺がん、乳がん、大腸がん、前立腺がんは、世界で最も一般的ながんである。2020年には、1,930万人以上のがんが新たに診断された。2020年の世界の死亡者数は、がんが原因で約1,000万人となっている。

1.1 Hazardous drugs

ハザードドラッグ (HDs) とは、その固有の毒性が医療従事者に危険をもたらす薬物である。これらの薬物は、以下の特性のうちの1つ以上に基づいて識別される。

- (a) 発がん性
- (b) 遺伝毒性
- (c) 催奇形性またはその他の発達毒性
- (d) 生殖毒性
- (e) 低用量での臓器障害
- (f) 新薬で、その構造および/または毒性プロファイルが、先の5つの基準で危険と判断された既存の医薬品を模倣しているもの

HDsには、化学療法剤、抗ウイルス剤、ホルモン剤、一部のバイオテクノロジー製品などが含まれる。

HDsは、安全な取り扱いのための予防措置が必要である。必要な予防策は、潜在的な曝露経路、予想される毒性、および医薬品の取り扱いに関わる活動によって異なる。

NIOSHは「List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings」、eviQはオーストラリア版を発行しており、オンラインで最新情報にアクセスすることが可能である。

1.2 Cytotoxic drugs (細胞毒性薬)

細胞毒性薬は、HDsの一部である。細胞毒性薬 (化学療法剤、抗悪性腫瘍剤) は、数十年にわたり臨床使用されており、がんやその他の疾患の治療において非常に重要な役割を担っている。現在、100種類近い細胞毒性薬が使用されており、さらに多くの薬剤が開発中である。細胞毒性薬は、患者の生活の質の向上から治癒に至るまで、新しい道を開いてきた。

細胞毒性薬は、細胞の成長と増殖に影響を与える化学物質である。多くは、細胞核の遺伝物質に直接結合するか、細胞のタンパク質合成に影響を与える。通常、細胞毒性薬は正常な細胞とがん細胞を区別しない。

ほとんどの細胞毒性薬は骨髄抑制性である。このため、患者は重度の感染症を発症するリスクが高く、特に治療前に免疫力が低下していた患者には注意が必要である。このため、非経口細胞毒性薬を調製する際には、微生物汚染を防ぐために無菌的な手順を厳格に遵守する必要がある。また、これらの薬剤の多くは治療域が狭いため、調剤の正確性を確保す

る必要がある。薬剤部では厳重なチェックが必要である（セクション11参照）。

1.3 Occupational exposure（職業性曝露）

HDsによる職業性曝露と医療従事者の潜在的な健康リスクは、1970年代に初めて安全上の懸念として認識されるようになった。

職業性曝露に関するデータが公表されたことを受け、米国労働安全衛生局（OSHA）は1986年に医療従事者による抗悪性腫瘍剤およびその他のHDsの取り扱いに関するガイドラインを発表した。このガイドラインは、現在も更新されている。

細胞毒性医薬品を含むHDsの安全な取り扱いに関するガイドラインは、政府機関や専門家を問わず、多くの国家機関が発表し続けている。ASHP、USP、欧州委員会（Eudralex）、QuapoSなどがその代表的な例である。

上記のガイドラインを含むいくつかのガイドラインは、強制力をもつ法律の型をとっている場合もあれば、（国内法で具体化すべき）欧州指針の場合もある。また、純粋なガイドライン（強制力はないが、"ベストプラクティス"として推奨されているものもある）として推奨されるものもある。さらに、職業上の曝露管理を規定する法律が存在する場合もある。

医療従事者の細胞毒性薬への曝露経路は様々である。曝露経路は通常、吸入、経皮、または経口である。

曝露経路の1つは、液滴、微粒子、蒸気を介した吸入である。多くの処置がエアロゾルを発生させる可能性があり、これには以下が含まれるがこれに限定されない。

- (a) バイアルに穴を開け、バイアルに材料を加えたり取り除いたりすること、アンプルを操作すること
- (b) 点滴に薬物を注入する
- (c) シリンジや輸液ラインから空気を抜くこと
- (d) チューブ、シリンジ、三方活栓での漏れ
- (e) 針刺し
- (f) 汚染場所が乾燥し薬剤粒子を空气中に浮遊させる

抗がん薬の気化は、カルムスチン、イホスファミド、チオテパ、シクロホスファミドなどの薬剤で記録されている。バイアルの外側の細胞毒性薬の汚染により、経皮的汚染が発生する可能性がある。このように、作業環境は細胞毒性薬の薬剤混合が始まる前から汚染されている可能性がある。研究者らは、作業台の表面や薬剤の調製・投与から離れた場所にある細胞毒性薬の拭き取りサンプルから、生物学的安全キャビネット内外の空气中の細胞毒性薬の濃度を検出した。これらの研究により細胞毒性薬を取り扱うほとんどの場所の表面は、薬剤で汚染されていることが明らかになっている。

いくつかの国の研究では、生物学的安全キャビネットの作業面、カウンタートップ、床、設備などが汚染されていることが示されている。不注意な経口摂取も問題である。作業場

で食品や飲料を調理、保管、摂取する場合、細胞毒性薬に容易に汚染される可能性がある。針刺し事故も曝露の可能性のある経路であり、無菌操作と汚染された針の廃棄に十分な注意が必要である。最も危険なのは、こぼれたり漏れたりした薬剤が直接皮膚に付着して、医療従事者の環境の汚染が起きる場合である。

1.4 Impact of hazardous drug exposure (HDs曝露の影響)

細胞毒性に基づくがん治療が進化し、患者が長生きするようになると、二次悪性腫瘍がこの治療の重大な影響を及ぼすようになってきた。1970年代、Falckらは、HDsが準備・投与される環境で働く無防備な看護師の尿中の変異原性物質濃度が、曝露されていない労働者に比べて高いことを示した。このことは、看護職員が細胞毒性薬に職業的に曝露されていることを示唆しており、その多くは変異原性であった。このことは、細胞毒性薬を取り扱う薬剤師や看護師の尿中の変異原性、染色体異常、姉妹染色分体交換、その他の結果を調べた多くの研究によって確かなものとなった。その後も、細胞毒性薬を取り扱う労働者における染色体異常の証拠が研究されている。労働者はその他の健康上の有害な影響を経験した。14件の研究のレビューで、抗がん薬への曝露と生殖に関する悪影響が関連付けられ、9件の研究で何らかの正の関連が示された。これらの研究で見つかった最も一般的な生殖への影響は、胎児死亡率の増加、先天性奇形、低出生体重、先天性異常、および不妊症であった。直接的な因果関係を明らかにできないため、より直接的な曝露の判定方法が開発された。医学的サーベイランスの詳細については、セクション26を参照。

1.5 Newer drugs and classes (新薬・新分類)

モノクローナル抗体 (MABs)、複合抗体 (放射性抗体および細胞毒性抗体)、免疫療法の導入により、細胞毒性医薬品やその他のHDsを日常的に取り扱う薬剤師やスタッフにとって、より多くの疑問が投げかけられている。複合抗体は、複合物の一部として扱わなければならない。しかし、MABsと免疫療法薬は、細胞毒性薬と非HDsの境界線にあるため、明確なガイダンスがない。MABsの評価方法に関する詳細な推奨事項については、セクション22参照。

1.6 New standards (新しいスタンダード)

このスタンダードの更新に伴い、作業者と患者の両方にとって、がん専門薬剤師業務の安全性と質を向上させるために、新しいセクションが開発された。これらは、MABs、自動化 (ロボット工学を含む)、経口化学療法、治験薬、医療監視、電子処方、調剤と管理システム、用量設定、研究施設での安全な手洗いなどを網羅している。

1.7 Conclusion (結語)

医療現場におけるHDsの使用は、皮膚の発疹、不妊、流産、先天性異常、白血病やその他のがんを発症の可能性が懸念されている。労働者を最大限に保護するために、雇用主は必要な組織管理のおよびエンジニアリングコントロールを実施し、労働者がHDsを取り扱うための適切な手順を使用することを保証しなければならない。

従業員の作業習慣は、自分自身と周囲の人の職業性曝露に影響を与える。従業員は、これらの薬剤がもたらす職業上のリスクについて常に最新の知識を持ち、作業方法が最新の推奨事項に従っていることを確認する必要がある。

本スタンダードは、細胞毒性薬を取り扱う際の安全な作業システムを促進するためのプロセスおよび手順の開発を支援する一般的なガイダンスを提供するものである。

職場に適用される州、国、地域間の法律や規制を遵守することの重要性は、いくら強調してもし過ぎることではない。これらの基準は、法律を改正するための擁護手段となり、また、労働者のための対策を強化することによって、さらなる安全を提供することができる。

本スタンダードの初版以来、HDsおよび細胞毒性薬から労働者を保護するための進歩があったことを認めつつも、HDsおよび細胞毒性薬の取り扱いについて、世界中で改善が必要であることは明らかである。これらのスタンダードは、医療現場における細胞毒性薬への職業性曝露を低減するための手順に関する国際合意を示すものである

Section 2-Transport of cytotoxic drugs (細胞毒性薬の運搬)

細胞毒性薬は、薬剤、取扱者及び運搬者並びに環境に対して物理的及び化学的保護を提供するように、包装、保管及び輸送されなければならない。細胞毒性薬の運搬中、細胞毒性薬にさらされる可能性のあるスタッフは最小人数にする必要がある。運搬中に薬剤がこぼれたり損傷したりした場合、取扱者の保護が最も重要であり、予測し計画する必要がある。

運搬にあたっては、HDsの運搬に関するすべての地方、州、県、および連邦法に従わなければならない。これには、市販品や調製済みの混合液の供給元からの運送や施設内での運送が含まれる。細胞毒性廃棄物の輸送については、セクション15参照。

2.1 Transport from supplier (業者からの運搬)

2.1.1 Primary containers (医薬品の容器)

医薬品の容器は、破損による漏れが生じにくい材質であることが必要である。割れないプラスチック製バイアルやガラス製バイアルを割れないプラスチック容器に入れたり、割れないプラスチックで過包装したりしたものがこれにあたる。薬剤部は割れないパックに入った製品を優先的に購入すべきである。

2.1.2 Packaging (包装)

容器の破損を防ぐため、製造業者または卸売業者からのすべての製品は、衝撃吸収性の高い成形発泡梱包材または他の保護パッケージで保護する必要がある。また、包装は、破損した場合に細胞毒性物質の封じ込めを確実にするものでなければならない。製品は、輸送中の乱暴な取り扱いからコンテンツを保護するために、強い衝撃吸収性を持つダンボールやその他の袋に入れるべきである。

冷蔵品には、温度を許容範囲内に維持するために、保冷剤やアイスパックの使用を推奨する。すべての冷蔵貨物の内部には、できればデジタル式の温度モニターを設置し、常に内部温度を監視することが必要である。また、梱包には、輸送中に製品が動かないように十分な発泡材を使用する必要がある。荷物はケース内での移動が最小限になるように配置する必要がある。

2.1.3 Labeling (ラベリング)

細胞毒性薬は、その取扱いに関与する全ての人が容易に識別できるようにしなければならない。容器の外装には、細胞毒性薬であることを示すラベルを貼付するべきである。ほとんどの国では、細胞毒性薬の標準的なシンボルがある。ほとんどのラベルでは、シンボルは紫色で、しばしば細胞分裂後期の細胞の表現が含まれている。他のラベルは、黄色でカニのようなシンボルになっていることもある。ラベルには

「Danger/Caution Cytotoxic」と書かれて、エクスクラメーションマーク「！」が含まれていることもある。受付および保管場所のスタッフは、これらのシンボルを認識するためのトレーニングを受けなければならない（セクション4参照）。

安全な温度と光の保存条件を外装に表示すること。緊急時、特にこぼれたり壊れたりした場合の対処方法について、送り主は十分な説明をしなければならない。ラベルに

は、漏れた物質との接触を避けるよう記載しなければならない。また、相談窓口の連絡先を記載しなければならない。

【国内曝露対策ガイドラインでは】

HDを運ぶ際には、運搬にあたる職員の安全が最優先事項であり、このような事態に備えるべく手順をあらかじめ決めておかなければならない。また、薬剤容器そのものおよび輸送のために入れる外箱に貼られたラベルは、特別な予防策が必要であることを取り扱い者に知らせるものである。例えば、「注意：Hazardous Drug。適切なPPEを使用して取り扱うこと。適切な方法で廃棄すること」といった警告を提示するラベルを貼付する。

2.1.4 Cytotoxic spill management (細胞毒性薬のスピル管理)

細胞毒性薬の保管及び輸送に携わる全ての職員は、破損及び流出への対処について、潜在的危険性及び正しい手順を含む指導を受けるべきである。配送車両には、細胞毒性スピルキットを用意すること。配送担当者は携帯電話を持ち、すぐに相談できる連絡先を知っておくべきである（セクション14参照）。

2.1.5 Receiving and inventory control (搬入と在庫管理)

いくつかの研究により、市販のバイアルや細胞毒性薬の医薬品に表面汚染が存在する可能性があることが示されている。搬入と在庫管理担当者は、この可能性について知っておく必要がある。

スタッフは、細胞毒性薬のバイアルを取り扱う際、使い捨ての化学療法用手袋を着用すること。

破損の形跡のあるパッケージは直ちに隔離し、納入業者に連絡すること。破損した細胞毒性バイアルは、納入業者に返送せず、細胞毒性廃棄物として処分すること。

スタッフは、細胞毒性薬のバイアルを取り扱った後、手洗いをすべきである。手袋は手洗いの代わりにはならない。手袋など汚染の可能性のあるものは、細胞毒性廃棄物として処理する。

雇用者は、保管場所に、空気中の汚染物質を希釈し除去するのに十分な全体排気装置があることを確認する必要がある。空気中の汚染物質を素早く除去し、隣接する区域の汚染を防ぐのに十分な大きさの緊急時専用換気扇の設置を検討すべきである（セクション1と6参照）。

2.1.6 Responsibilities of drug manufacturers (製薬会社の責任)

製薬会社は、細胞毒性薬に汚染のないことが保証された容器を供給すべきである。製造業者は、バイアルや医薬品に汚染されていないことを独立した研究所が証明した書面を提供すること。病院や購買業者は、汚染がないことが確認された製品を優先的に購入すること。

細胞毒性物質に関する安全性データシート (SDS) を提供し、流出事故等に対する除染・保護措置の詳細を明示すること。SDSは、使用中の製品を正確に反映するために最新のものに更新されなければならない。SDSは、細胞毒性薬が保管又は使用されるすべての場所で入手可能でなければならない (セクション21参照)。製造者は、物理的及び化学的安定性、推奨される保管条件、遮光の必要性などの詳細を提供しなければならない。

【国内曝露対策ガイドラインでは】

CQ8：シュリンク包装されたHDバイアルを使用することは曝露対策において推奨されるか

推奨：シュリンク包装されたHDバイアルは曝露対策に有用であり、シュリンク包装されたHDバイアルを使用することを強く推奨する。

2.2 Internal transport of commercial product (医療施設内での製品の運搬)

市販の細胞毒性薬の輸送と必要な安全対策は、輸送する薬剤の量によって異なる。

2.2.1 Packaging (包装)

大量の細胞毒性バイアルを輸送する必要がある場合、車輪付きの車両を使用すること。製品は元のパッケージのままではなければならない。外箱は保護プラスチックで包み、ベルトで車両に固定する。少量の場合は、割れない、漏れない箱を使用する。さらに安全性を高めるため、箱の内側には、薬剤をしっかりと固定できるよう、発泡スチロールやスポンジのような素材で成形したものを使用する。バイアルを衝撃吸収性のある割れないプラスチック容器に入れ、バイアルを保護するように設計すれば、破損のリスクを最小限に抑えることができる。

2.2.2 Labeling (ラベリング)

大量に輸送する場合は、内容物が細胞毒性であることを示すラベルを貼付する必要がある。少量の場合、医薬品を開封して輸送する必要がある場合は、輸送箱にもラベルを貼付する。取り間違いを避けるため、輸送箱は細胞毒性薬のみに使用する。

ラベルには、内容物が密封されており、輸送に安全であると考えられることを明記する必要がある。このラベルには、スピル、その他の事故が起こった場合の連絡先も記載する必要がある。

2.2.3 Spills (スピル)

施設内で製品を運搬する職員は、スピルキットを用意する必要がある。スピルキットの内容及び使用方法については、セクション14で詳しく説明されている。事故が発生した場合、適切な職員に連絡しなければならない。その職員が到着するまでは、薬剤を運搬する者は事故現場を離れてはならない。彼らは、汚染された場所に足を踏み入れないようにするため、スピルキットを開けて保護服を着用し、警告サインでその場所を記載すべきである。

2.3 Transport of compounded admixture (調製後の運搬)

2.3.1 Packaging (包装)

調製された細胞毒性薬は、可能であれば外袋をヒートシールし、ラベルを貼った密閉式の耐漏性容器に個包装する。容器は輸送中の光や破損から保護し、破損した場合は漏れを封じ込めなければならない。可能な限り、使い捨ての容器、例えば、密封されたビニール袋を使用すべきである。

2.3.2 Drug Transport (薬物の運搬)

細胞毒性薬は、病院内の病棟やデイケアセンターに直接（迂回せずに）配送されなければならない。細胞毒性薬の運搬に携わる全ての職員は、潜在的な危険性、正しい取り扱い、破損やスピルに対する処置について指導を受ける必要がある。

調製した細胞毒性薬の輸送に使用する容器は、硬い壁で頑丈に作られている必要がある。容器は、コンクリート表面への1mの落下から製品を保護することができる発泡成形体または他の材料から作られるべきである。容器は、吸収性材料で裏打ちしてもよい。容器は、細胞毒性薬の運搬にのみ使用する。細胞毒性薬の運搬にエアシューターを使用することは推奨されない。

2.3.3 Labeling (ラベリング)

細胞毒性薬は、その取扱いに関与する全ての職員が容易に識別できるようにしなければならない。容器包装が不透明な場合は、細胞毒性があることを示す明確な警告ラベルを貼付しなければならない。このようなラベルには、細胞毒性薬の識別記号を表示する。適切な温度、光条件及び有効期限を外箱に表示しなければならない。

2.3.4 Cytotoxic spill management (スピルマネジメント)

細胞毒性薬の保管及び輸送に携わる全ての職員は、破損及びスピルへの対処について、潜在的危険性及び正しい手順を含む指導を受ける必要がある。細胞毒性スピルキットを利用できるようにすること。

すべてのトレーニングは文書化されなければならない。再トレーニングは毎年実施し、その記録を保管しなければならない（セクション4と21参照）。

2.3.5 Documentation of cytotoxic drugs transport (細胞毒性薬の搬送記録)

調製された細胞毒性薬を薬剤部からこれらの薬剤が使用される様々な部署へ輸送した記録をつけておくこと（セクション21参照）。

Section 3-Personnel (人員)

3.1 Responsibility (責任)

非経口細胞毒性薬の調製は、トレーニングを受け、資格を有する者、理想的には薬剤部の職員のみが行うべきである。専任の担当者、理想的には薬剤部主任または薬剤部長が、抗がん薬の無菌調製を行うすべての活動を開発、組織化、監督する責任を有する。調製する職員の安全を確保するために適切な措置がとられなければならない。

3.2 Considerations and exclusions from working in cytotoxic preparation

(細胞毒性製剤の作業における留意点と除外事項)

職員には選択の自由が与えられ、細胞毒性薬を使用しない権利を有していなければならない。細胞毒性薬を使用しない、または使用できない職員には、能力に合った適切な職務を提供する必要がある。細胞毒性薬の使用を一時的に禁止する必要がある例としては、以下のようなものがある。

病気：上気道感染症や皮膚感染症のある者は、細胞毒性薬の調製に従事しないこと。免疫抑制療法を受けている者は、産業医によるリスクアセスメントを受けるべきである。

家族計画：セクション26参照。

病理検査異常：セクション26参照

3.3 Hygiene (衛生面)

抗がん薬調製室では、厳格な衛生管理手順を策定し、それに従わなければならない。飲食、チューインガム、化粧品の使用は厳禁とする。さらに、調製施設の職員は、指輪、イヤリング、ブレスレット、その他の宝飾品を身に着けてはならない。

3.4 Staffing levels (職員配置)

以下を考慮した方針と手順を策定し、実施する必要がある。

3.4.1 Number of staff members (職員数)

適切な人員配置を決定する際には、予想される作業量を評価しなければならない。人員配置は、最も忙しい時期の作業量を考慮し、製造する製品の複雑さを考慮する必要がある。

3.4.2 Work breaks (休憩時間)

職員の配置は、抗がん薬調製のクリーンルームで作業する人が十分な休憩を取れるようなものでなければならない。生物学的安全キャビネット (BSC) または無菌封じ込めアイソレーター (CACI-用語集参照) での作業には、休憩なしで2時間以上費やさないことが推奨される。スタッフは孤立して作業することが多いので、集中力を維持するために十分な休憩を取らなければならない。

さらに、さまざまな種類の手袋は、特定の時間、化学療法剤を通さないと評価され

る。このことは、スタッフが手袋の交換や休憩をとらずに作業できる時間を決める際に考慮されなければならない。

Section 4-Education and training (教育と研修)

4.1 Education on cytotoxic risks and safe handling

(細胞毒性リスクと安全な取り扱いに関する教育)

細胞毒性薬を取り扱うすべての職員は、そのリスクと安全な取り扱いに関して、それぞれの役割に応じた十分な教育・トレーニングを受けなければならない。これには、薬局、看護師、医療スタッフ、細胞毒性薬の運搬や汚染の可能性のある場所を清掃するサポートスタッフが含まれ、可能であれば、特別なコースに参加する必要がある。

在宅での化学療法の実施に携わる患者および介護者は、安全な取り扱い、スピル時の対処、廃棄物の処理、患者の排泄物の管理に関する基本的な教育およびトレーニングを受けべきである。書面による指示が必要である（セクション18参照）。メンテナンススタッフ、特に社外の職員（エンジニア、配管工など）は、クリーンルーム（用語集参照）に入室して作業を行う前に、細胞毒の危険性、および適切な個人保護具（PPE）を含む必要な安全手順を認識させる必要がある。

4.1.1 Content of educational courses (教育コースの内容)

細胞毒性薬にさらされるリスクと、安全な取り扱いや調製のために必要な措置を網羅した教育プログラムを開発する必要がある。このプログラムは、細胞毒性薬への曝露レベルに応じて、職種ごとにあわせることができる。このプログラムは、全職員を対象に以下の要素を含むべきである。

- (a) 細胞毒性を有する薬剤の認識
- (b) 細胞毒性薬の取り扱いおよび曝露のリスク（施設の業務再委託方針を含む）
- (c) 安全ステーション（例：洗眼器、シャワー）の位置と使用方法
- (d) 細胞毒性薬の受領、荷解き、輸送、保管
- (e) 細胞毒性廃棄物の取り扱いと処分
- (f) 細胞毒性薬のスピルと偶発的な曝露
- (g) 細胞毒性管理に関する病院の方針と手順

適切な職種には、以下の要素を追加することが望ましい。

- (a) 細胞毒性薬の基本的な薬理学
- (b) 無菌手技の理論
- (c) 細胞毒性薬の無菌調製に関する運用基準および細胞毒性薬のクリーンルーム基準
- (d) 個人防護具（着用、脱着を含む）
- (e) 安全な取り扱いのための無菌技術
- (f) 経口剤、外用剤、包装された危険物の安全な取り扱い
- (g) 封じ込め装置とバリアについての理論
- (h) 保護措置のヒエラルキー理論
- (i) 細胞毒性薬の処方

- (j) 細胞毒性薬処方箋の検証、薬局での投薬チェック (臨床、コンピューター・オーダー入力、最終製品リリース)
- (k) 細胞毒性薬の使用プロセス (薬剤の選択、処方前の確認、調製 (または購入)、調剤、投与、薬剤使用評価)
- (l) 薬局の薬剤師チェックのための文書要件と危険薬品クリーンルーム基準
- (m) 髄液投与、ビンカアルカロイド、外来危険薬品 処方表示、ラテックスアレルギーなど、患者の安全性とコンプライアンスに関する特別な基準

提供される教育は、職務内容、教育レベル、具体的な責任に基づき、個人のニーズに合わせて行われる必要がある。教育は継続的であるべきで、社内外のコース、セミナー、シンポジウムへの出席を強く奨励し文書化する。また、長期休業中の職員の再教育も考慮しなければならない。

4.1.2 Education providers (教育事業者)

教育は、必要な教育に応じて、学術専門家、臨床専門家、技術専門家が行うべきである。職員は、認定されたコースがある場合は、それを受講すべきである。コースの提供者または機関は、修了すべき時間数を指定する必要がある。

4.1.3 Documentation (文書)

教育セッションとコースへの出席状況は文書化され、記録は職員の人事ファイルに永久に保存されるべきである。

4.1.4 Certification (認定書)

専門機関が提供する正式な外部教育コースは、関連する管轄機関から認定を受け、継続教育時間の割り当てを受けることが望ましい。

4.1.5 Evaluation (評価)

出席した教育コースに関するフィードバックは、あらゆるプログラムの不可欠な部分であるべきである。教育プロセスの有効性は、定期的に評価され、見直されなければならない。これは、プログラムの最後に行われる能力テストや試験によって達成することができる。

4.1.6 Re-education (再教育)

新薬や技術革新に対応するため、2~3年ごとに教育プログラムを繰り返すことが推奨される。また、診療内容に大きな変化があった場合にも、教育を繰り返すべきである。6ヵ月以上がん診療から遠ざかっていたスタッフは、復職前に教育プログラムを完了させるべきである。

【国内曝露対策ガイドラインでは】

研修時期の研修プログラムは1年に1度実施し、個々の能力を評価することが望ましい

4.2 Training in the manipulation and safe handling of cytotoxic drugs

(細胞毒性薬の操作と安全な取り扱いに関するトレーニング)

細胞毒性薬を調製する施設で働くことを承認される前に、全ての職員は細胞毒性薬及び関連廃棄物の安全な取り扱い及び無菌調製について研修を受けなければならない。このトレーニングは、薬剤師、薬剤師免許登録前の薬学卒業生、テクニシャン、および薬学実習助手に対して提供される場合がある。他の薬局職員及び薬剤助手も、細胞毒性薬の移送及び保管、並びに細胞毒性薬のスピルへの対処についてトレーニングを受ける必要がある場合がある。

細胞毒性薬の無菌調製を担当するスタッフは、まず非細胞毒性薬の無菌調製のトレーニングを受け、その能力を証明する必要がある。細胞毒性又は非細胞毒性無菌製剤に従事する職員は、最初のトレーニングセッション後、およびその後少なくとも年に一度、能力評価を受けなければならない。

看護師への教育は、細胞毒性薬投与時の安全な手洗い、廃棄物の処理、滲出液の管理、スピルの管理、個別曝露の管理などに重点を置くべきである。

このトレーニングは、社内で行われる場合と、外部のトレーニング提供者によって行われる場合がある。社内研修を行う場合、当該分野の専門知識を有する職員、スピルキット、および細胞毒性薬の調製に使用する資源を利用できるようにしなければならない。

細胞毒性薬を取り扱う職員には、細胞毒性薬の安全な取り扱いに関するあらゆる側面と、低レベルの細胞毒性薬への曝露による危険性の報告に関する最新の情報を提供する必要がある。

4.2.1 Content of training courses (トレーニング内容)

非細胞毒性薬の前処理に関する体系的なトレーニングプログラムを開発する必要がある。トレーニングは、職務内容や関連するリスクに基づいて、個人のニーズに合わせて行うべきである。このプログラムには以下の要素を含めることができる。

- (a) どの薬剤が細胞毒性を持つか認識する
- (b) 細胞毒性薬への曝露や取り扱いによる潜在的なリスク
- (c) 無菌細胞毒性薬調製のための操作基準
- (d) 空気の流れ、事前設定、安全な運転パラメータを含む、C-SEC (格納容器二次的工学的制御) の運転基準
- (e) 関連するC-PEC (封じ込め一次制御: 生物学的安全キャビネット (BSC) または調合無菌封じ込め隔離器 (CACI)) の使用、安全操作のためのパラメータを含む
- (f) 安全な取り扱いのための無菌技術と保護するための日課
- (g) 閉鎖式薬剤移注システム (CSTD) を含む、施設特有の特殊機器の使用
- (h) 細胞毒性薬の包装済み製剤の安全な取り扱い
- (i) 細胞毒性薬の廃棄物の取り扱い
- (j) 細胞毒のスピルや偶発的な曝露への対応

- (k) 緊急時の手順、安全ステーションの場所と使用法
- (l) 薬局での投薬チェックのための文書要件と危険薬品クリーンルーム基準
- (m) 細胞毒性薬剤の受領、荷解き、保管
- (n) ラベリングと包装
- (o) 細胞毒性薬の輸送
- (p) 環境モニタリング
- (q) 洗浄の手順
- (r) 従業員の健康状態の把握
- (s) 細胞毒性薬処方箋の検証、薬局での投薬チェック（臨床、コンピューター・オーダー入力、製品化）
- (t) 髄液投与、ビンカアルカロイド、外来危険薬品処方表示、ラテックスアレルギーを含む患者の安全とコンプライアンス基準。

トレーニングは、新しい手順や製品のために定期的に更新され、継続的であるべきで、定期的な能力テストが含まれるべきである。新しい HDs が職場に導入された場合は常に、安全で効果的な製品の準備、文書化の要件、その医薬品にさらされる潜在的なリスクに関する情報を職員に提供する必要がある各施設は、細胞毒性薬の製造および投与に関する方針と手順を詳述した手順書を作成し、維持する必要がある。

これには、無菌操作、細胞毒性薬の調製および投与に関する標準操作手順（SOP）、洗浄手順、流出物への対処、細胞毒性薬の輸送、および健康モニタリングに関する記述が含まれている必要がある。このマニュアルには、細胞毒性薬の調製に使用するすべての個人防護具、機器、ロボット、および特殊デバイスの完全な説明が含まれている必要がある。このマニュアルは定期的に更新され、職員が常に利用できるようにすべきである。

4.2.2 Trainers (トレーナー)

非経口細胞毒性薬の操作に関する職員トレーニングは、経験豊富な作業者が行うべきである。無菌操作の原理と技術に関する教材や専門書を提供する認定トレーニングコースがある場合は、職員が参加することが推奨される。トレーニングのためのSOPを作成し、維持する必要がある。実施される処置の種類ごとに、具体的かつ詳細なSOPが必要である。職員は、患者への薬剤の調製または投与を試みる前に、その特定のSOPについてトレーニングを受けなければならない。

4.2.3 Documentation (文書化)

非経口細胞毒性薬に関する職員トレーニングは構造化されていなければならない、すべての段階を文書化する必要がある。受けたトレーニングの記録は、スタッフの人事ファイルに無期限で保存されるべきである。

4.2.4 Validation (妥当性の確認)

作業手順の妥当性確認

妥当性の確認の目的は、無菌調製に関わる職員及び作業手順が製品の無菌性を維持できることを実証することである。培地充填試験（あるいは培養液試験法）は、微生物培地を用いていつもの無菌操作をシミュレーションし、汚染検査が可能ないつもと同じ製造をすることを意図している。培地充填試験では、いつもの手順と同じ装置と搬送方法を使用して、等しい数の分注品を製造する必要がある。トリプトン大豆培地は通常、テストに使用される。

培地充填試験を行う前に培地の無菌性を確認し、設置が無菌性と相互作用しないことを確認する必要がある。例えば、滅菌されたCACIを使用した場合、滅菌方法が微生物の成長を阻害し、偽陰性を示すことがある。試験は少なくとも3回実施し、充填されたユニットは指定された温度で14日間培養する必要がある。期待される結果は、陽性ユニットが発見されないこと。もし陽性結果が出た場合は、施設、手順、作業者が原因かどうか焦点を当ててその原因を調査しなければならない。また、プロセスや設備に変更があった場合にも、再検証を行うべきである。

作業者の妥当性確認

第一の目的は、無菌操作を行う作業者の無菌技術が製品の無菌性を維持することを実証することである。すべての無菌操作は、バイアルからの溶液の抜き取りや輸液バッグへの溶液の添加など、いくつかの主要な工程に分ける必要がある。各主要工程は、培地充填試験により調査することができる。

第二の目的は、操作者が環境や自己を汚染することなく、これらの無菌操作を行えることを保証することである。また、細胞毒性薬が装置や職員に付着するのを防ぐために必要な安全な取り扱い技術を理解していることを示すことができなければならない。紫外線で検出されるフルオレセイン色素の使用が最も一般的である。

妥当性の再確認は、定期的実施する必要がある。その頻度は、職員の入れ替わり、勤務表のローテーション時期、その他の要因を考慮する。少なくとも、非経口細胞毒性薬を定期的に調製するスタッフは、1年に1回の妥当性の確認試験を受けるべきである。

トレーニングの妥当性確認

妥当性確認の目的は、全職員が要求される職務に対して満足できるレベルの知識と能力を有していることを確認することである。研修プログラムは妥当性の確認がされるべきであり、無菌操作及び化学汚染リスクを含む重要な細胞毒性薬の無菌調製の手順を含むべきである。研修の効果は、能力チェックによって検証されるべきである。

4.2.5 Evaluation (評価)

研修生とトレーナーの双方からの継続的なフィードバックは、プログラムの不可欠な部分であるべきである。研修の有効性は、定期的に評価され見直されるべきである。

4.2.6 Retraining (再教育)

再教育は2～3年ごとに、また、新しい細胞毒性薬、プロセス、手順、技術の導入など、実務に大きな変化が生じたときに必要である。細胞毒性薬スピル時の清掃の再教育は、毎年行うべきである。再教育の記録には、日付、受講者の署名、トレーナーの署名が含まれるべきである。

Section 5-Hierarchical order in protection measures (防御措置のヒエラルキー)

労働衛生の基準を設定する際には、職場における被雇用保護及びレベルに関する順守義務にはヒエラルキーを設けることが非常に多い。この順守義務の例は、2004年4月29日の欧州議会と理事会の指令2004/37/ECに見られるように、発がん性物質や変異原性物質への職場曝露に関連するリスクから労働者を保護することである。また、労働衛生安全に関するほとんどの国の規制や法律にも、このような義務が含まれる。これらの法規制の条項に従い、雇用者は以下のステップを含むリスク分析を行わなければならない。

- (a) 評価対象となる作業領域の定義
- (b) 有害性、負荷の把握 (物質の分類など)
- (c) 危険性、負担性の評価
- (d) 必要な措置の具体的内容
- (e) テストと計測の有効性の評価、および結果として生じる危険の特定

重要度の高い順に防護策レベル (階層化) を以下に説明する。レベル1からレベル5までの防護策を実施することが必須である

5.1 + 5.2 Levels 1 and 2: Elimination and substitution (除去と置換)

もし、毒性の低い薬剤が同等以上の効果を持ち、副作用も同等以上であれば、薬剤を変更することも選択肢の一つとして、担当の腫瘍医と話し合うことができるかもしれない。がん患者の治療において、毒性の低い薬剤に変更することはほとんど不可能である。

レベル1と2が不可能、不十分、または実用的でない場合、次のレベルが適用される。

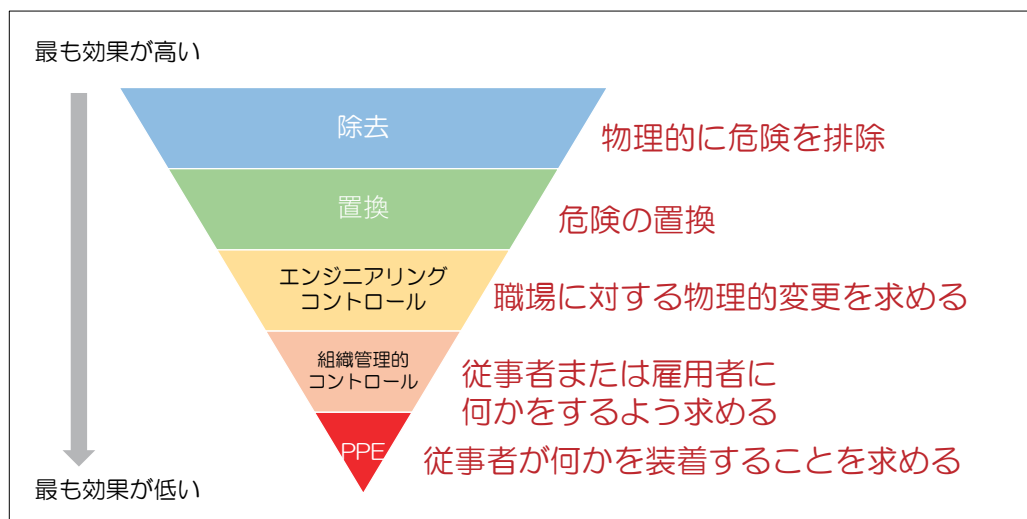


Figure 1 : ヒエラルキーコントロール

調製の外部委託は、排除の方法の一つであるが、医療システム全体の観点から見ると、外部調剤施設での管理のヒエラルキーを満たすために、適切な工学的、管理的、PPE管理が依然として必要である。認可されたRTA (Ready-to-Administer Products) の使用は、病院内の薬局で調製する必要がないため、局所的に排除とみなすことができる新しい展開である。これらの措置により、組織内の潜在的な曝露労働者の数を減らすことができる。

5.3 Level 3: Engineering and ventilation controls (エンジニアリングコントロールと換気)

細胞毒性薬安全キャビネット (CDSC) とCACIはレベル3の対策である。CDSCは、気流制御、保護シールド、HEPAフィルターなどを備えている。CACIは、ハッチ、グローブポート、HEPAフィルター、および製品と作業員との物理的バリアを提供する。CSTDは従業員に特別な保護機能を提供する (セクション7参照)。

これらの機能はいずれも、CDSCやCACI内の汚染を完全に防ぐことはできない。いったん汚染が発生すれば、環境中に拡散することは避けられない。調製済み細胞毒性薬には、レベル4 (組織的管理) およびレベル5 (PPE) とともに、工学的および換気的管理を行う必要がある。

5.4 Level 4: Administrative controls, organisation measures (管理的、組織学的コントロール)

組織管理的コントロールは、曝露時間、曝露する労働者の数を最小限に抑え、工学的統制の効果を最大にすることを旨とする。組織管理的コントロールの例として、SOP、トレーニング、作業員の妥当性確認がある。

5.5 Level 5: PPE (also see Section 6) (個人防護具) セクション6参照のこと

PPEの使用は作業員を保護する最後の手段であり、環境中の有害物質を最小限に抑えるための工学的および管理的な対策が先行していなければならない。

手袋、マスク、ガウン、ゴーグルまたは顔面防護具、およびその他の機器は、汚染物質と作業員の間で一時的な障壁を作る。PPEの適切な着用と取り外しに関するトレーニングが確実に行われるべきである。

安全な作業方法は、SOPに組み込まれ、定期的に見直し、更新されるべきである。すべての職員は、これらの手順に従って教育・トレーニングを受け、定期的の実施の確認をする必要がある。

Section 6-Facilities for sterile cytotoxic reconstitution and personal protective equipment (細胞毒性薬の無菌調製のための設備と個人防護具)

細胞毒性薬を無菌調製するための設備は、製剤と調製者を守ることができる必要がある。無菌製剤の調製は、調製後の点滴の無菌性を担保するために、管理された環境下で行わなければならない。調製者の安全を担保するために、さらなる防護策が必要である。

6.1 Centralised preparation (調製業務の中央化)

細胞毒性薬の注射製剤は、調製後の点滴を微生物および粒子汚染から守り、調製者を細胞毒性薬の曝露から防護するために、調製業務の中央化が実施されるべきである。医薬品分析および品質管理を考慮すると、調製業務の中央化は調製の品質と患者の安全性を向上させ、サービスの一元化は経済的なメリットにもつながる。

調製業務の中央化は一般的に薬剤部に設置される。多くの施設では、調剤設備を備えたサテライト薬局を腫瘍内科の外来診療部内または化学療法が最もよく行われる入院病棟の近くに設置している。これにより、細胞毒性薬の運搬が容易になり、薬剤師、医師および看護師間のコミュニケーションが強化される。いかなる場合においても、看護師が病棟で細胞毒性薬を調製することを許可されてはならない。

6.2 Facilities (設備)

環境汚染や化学物質による交差汚染のリスクがあるため、細胞毒性薬の調製は、管理区域室(クリーンルーム、専門用語では Containment Secondary Engineering Control (C-SEC) と呼ばれる)で行う必要がある。クリーンルームは、HVAC(暖房、換気、空調システム)により外部排気され、同様に専用機器によりこれらの作業に特化されるべきである。

無菌調製用アイソレーター(CACI)は、これらの要件を必要としない場合がある。クリーンルームへの立ち入りは、トレーニングを受けた薬剤部職員に限定され、その旨を警告表示で明示する必要がある。細胞毒性薬を識別するための標準的なシンボルと色の使用が推奨される。この標識には、次の文言を使用すること。“細胞毒性薬調製エリア 許可のない者の立ち入りを禁ずる”。細胞毒性薬調製の設備は、職員が作業しやすく、機器の設置や清掃がしやすい設計にする必要がある。部屋の内装は、物質の吸着を最小限に抑え、物質の蓄積を防止するように設計されるべきである。清掃しやすさにも配慮しなければならない。クリーンルームと前室は固定された壁で仕切られ、壁の表面は滑らかで耐久性のある壁材を用い、照明器具は天井埋め込み型とし、部屋にはできるだけ突起物や棚を設けない。床は可能であれば打ちっぱなしで、継ぎ目がないようにする。ビニル床タイルは薬剤が残留しやすいことが知られている。

緊急用の洗眼設備があること。曝露した眼は、市販の眼科用洗浄液または塩化ナトリウム(0.9%)液で持続的に洗浄する必要がある。水による眼球損傷の可能性があるため、水道の流水で直接眼球を洗浄することは推奨されない。また、緊急用シャワーの設置も検討する必要がある。

6.2.1 Class of cleanroom (クリーンルームの分類)

クリーンルームの一般的な分類(クラス)は、ISO14644-1で定められている。このクラス分けは、粒子数の最大値に基づいている。無菌製剤の場合、清浄度のクラス分けは EudraLex Good Manufacturing Practices (GMP) Annex 1, Volume 4、Manufacture of Sterile Medicinal Products 及び PIC/S Guidelinesで示されたクラス分け("グレード")が参照される。EudraLex は製薬業界に適用され、PIC/S ガイドラインは病院薬局を管理する医薬品検査業務に適用される。クリーンルームは、専門用語ではC-SEC (Containment Secondary Engineering Controls) と呼ばれる。この分類は、粒子数と微生物汚染を考慮したものである。細胞毒性薬の取り扱いと準備において無菌状態を促進し、細胞毒性薬用安全キャビネット (CDSC) または CACI の故障や、キャビネットまたは CACI 外への漏出があった場合に、細胞毒性薬を封じ込めることができるように設計された部屋である必要がある。クリーンルームの"クラス" または "グレード" の環境要件は、調製の種類や使用する機器によって異なる。

(a) 調製の種類：注射の細胞毒性薬の調製は、無菌調製と定義される。

(b) 環境設定：無菌技術を用いた無菌細胞毒性製剤は、グレードAの環境下で実施しなければならない。グレードAの環境下の特徴をTable 1 (粒子数) およびTable 2 (微生物汚染) に示す。一方向気流式フード(旧層流式) CDSCとアイソレーターは、いずれもグレードAの環境を保証することができる。両者の主な違いは使用する機器の周辺環境に対する必要条件が異なる。CDSCおよび CACIの詳細については、セクション8 参照。

Table 1. 清浄度クラス分類 (EudraLex GMP Annex 1より引用)

	非作業時		作業時	
	粒子径 ≥ 0.5 $\mu\text{m}/\text{m}^3$	粒子径 ≥ 0.5 $\mu\text{m}/\text{m}^3$	粒子径 ≥ 0.5 $\mu\text{m}/\text{m}^3$	粒子径 ≥ 0.5 $\mu\text{m}/\text{m}^3$
A	3,520	20	3,520	20
B	3,520	29	352,000	2,900
C	352,000	2,900	3,520,000	29,000
D	3,520,000	29,000	規定なし	規定なし

Table 2. 管理区域の微生物モニタリング「作業時」 (EudraLex GMP Annex 1より引用)

微生物汚染推奨値				
	空気サンプル CFU/m ³	シャーレ (直径90mm) CFU/4 h	コンタクトプレート (直径55mm) CFU/plate	グローブプリント (5指) CFU/glove
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

CFU: colony forming unit.

ISOクラスは、ISO14644 スタンドアードに記載されている。EudraLexのグレードA/B環境は ISO5、グレードCはISO7、グレードDはISO8 にほぼ対応している。PIC/S ガイドラインでは、無菌操作に一方気流式フード (CDSC) を使用する場合、周辺環境の推奨グレードはTable 3のとおりである。

USP800によると、注射のHDsを調製する場合、CDSCまたは CACI (クラス5) は、ISOクラス7の前室を有するISOクラス7のバッファルーム (プレフェリド) または非分類格納分離調製エリアのいずれかである制御室に位置しなければならない。周辺環境が管理されていない場合、調製された全ての調製済み無菌製剤 (CSP) の使用期限 (BUD) は、USP797に記載されているように制限されなければならない。USPによると、3つのリスクレベルが導入されている場合、低リスクの作業にはクラスDのクリーンルーム、中・高リスクの作業にはクラスCのクリーンルームの要件を満たす必要があるとされている。これらのリスクレベルは、無菌製剤が調製される状況に応じて設定されている。

PIC/S ガイドラインによると、無菌操作に一方気流式フード (CDSC) を使用する場合、推奨される周辺環境のグレードは以下の通りである。

- (a) 有効期間が24時間未満の製品の無菌調製：少なくともグレードD
- (b) 有効期間が24時間を超える製品の無菌調製：少なくともグレードB*

* 無菌手順が広範囲に文書化されている場合、PIC /S ガイドライン導入以前の施設ではグレードCが認められる可能性がある。その場合、グレードBの衣類を着用すること

アイソレーターを使用する場合 (恒久的にクローズ、セクション8参照)、周辺環境の推奨グレードは以下の通りである。

- (a) 有効期間が 24 時間未満の製品の無菌調製：少なくともグレードD
- (b) 有効期間が 24 時間を超える製品の無菌調製：少なくともグレードD

Table 3. グレード A の環境を得るために使用した機器の周辺環境

	労働環境	周辺環境
CDSC	グレード A	グレード B
CACI	グレード A	グレード D

最終無菌製剤の充填を行う周辺環境は少なくともグレードCである。陽圧室につながる前室はグレードD (ISO8) でもよいが、陰圧室につながる前室は少なくともグレードC (ISO7) の基準を満たし、陰圧環境に取り込まれる空気が同じグレードC (ISO7) の品質である必要がある。クリーンルーム内を適切に保つためにモニターできる圧力インジケーターが設置されるべきである。CDSCとアイソレーターはHEPAフィルターで濾過し完全に外気に排出されること。

アイソレーターの使用に関する追加コメント:

アイソレーターを使用する場合、その周辺の要件はアイソレーターの圧力タイプやパスボックスのタイプに依存する。完全かつ恒久的に密閉された陽圧アイソレーターは、少なくともグレードD (ISO8) の環境に設置され、陰圧アイソレーターは少なくともグレードC (ISO7) の環境に設置する必要がある (PIC/Sガイドライン)。細胞毒性薬の調製において、封じ込めは最も重要なポイントである。アイソレーターと環境の間で使用される移送システムとパスボックスには特別な注意を払わなければならない。廃棄物や最終製品を出すために、タイプFのパスボックスが強く推奨される。この装置ではダブルインターロックドアを使用し、あらゆる化学汚染の封じ込めと最終製品の無菌性を保証している。タイプAのパスボックスは避けなければならない: 特に陽圧アイソレーターを使用している場合、搬送中にアイソレーター内の空気が直接アイソレーター環境に排気される可能性がある。アイソレーターの種類については セクション8参照。

6.2.2 Pressure differentials (圧力差)

作業者の曝露対策と注射製剤の無菌性維持という2つの目的のために、細胞毒性薬調製設備に圧力差を設けるべきである。周囲の環境との圧力差は、陽圧と陰圧がある。

陽圧差:

陽圧差は、準備室の陽圧とエアロックハッチと前室の陰圧から成る。ハッチと人員区域の陰圧は、潜在的に汚染された空気を分離するためのトラップとして機能する。

陰圧差:

陰圧差は、準備室の陰圧とエアロックハッチや前室の陽圧から成る。ハッチの陽圧は、バリアの役割をする。

隣接する部屋との圧力差:

EudraLexは、グレードの異なる隣室との圧力差は10~15Paを推奨している。ただし、陰圧室の場合はこの限りではない。無菌調製に使用されるクリーンルームの一般的な圧力設定を以下に示す。

- (a) グレードAとBの間で10~15Pa
- (b) グレードBとCの間で8~10Pa
- (c) グレードCとDの間の2~6Pa
- (d) グレードDと周辺ゾーンの間で2Pa

この例は、細胞毒性薬の無菌調製のために、上記の圧力差 (a) または (b) に適合させる必要がある。いずれの場合も、細胞毒性薬を保管する部屋で容器が破損した場合でも汚染の拡散を防ぐために陰圧にすることが推奨される。USP800では、調製室は陰圧 (0.01~0.03インチ水柱の間) であるべきで、例外はないと述べられている。

(隣接するすべての領域に対して0.01~0.03インチ水柱 (2.5~7.5Pa) であること) PIC/Sガイドラインでは、無菌調製は、解放または閉鎖の手順のいずれであっても、周囲を陽圧にしたグレードAの環境下で行う。細胞毒性医薬品、放射性医薬品、放射性標識血液製剤などのHDsの調製は、作業者と環境を汚染から守るために陰圧で行うことができるが、製品の細菌汚染に対する適切な予防措置 (適切な前室の空気管理、陽圧エアロックシステム) をとることが必要である。

PIC/SとUSP800は、層流式エアフローワークベンチ (LAFW) は注射薬のHDsの調製には適さず、排気が作業者の方向ではなく、キャビネットから垂直に排気されるダウンフローのあるCDSCの使用を推奨している。

両者の推奨事項を組み合わせると、グレードA (ISO5) のCDSCは、グレードC (ISO7) の陰圧室に設置される。グレードA (ISO5) の陽圧アイソレーターは、グレードD (ISO8) の陰圧室または管理されていない部屋に設置できる。グレードA (ISO5) の陰圧アイソレーターは、グレードC (ISO7) の陰圧室に設置される。前室はISOクラス7以上でなければならず、HEPAフィルターでろ過された空気を1時間当たり最低30回換気し、隣接するすべての未分類区域に対して少なくとも0.2インチ水柱の陽圧を維持しなければならない。

6.2.3 Air changes (空気の変化)

1時間あたりの空気の入替え量 (ACPH: a minimum air change per hour) は、最低でも20室分必要である。更衣室などの大量の埃が発生することが知られている場所では、最大60ACPHまで必要とする。USP800では、部屋がグレードC (ISO7) の場合、最低でも30ACPHを推奨され、管理されていない部屋でも、最低12ACPHであるべきとされている。

6.2.4 External exhaust of air from the work area (作業領域からの外部排気)

作業場所の空気は、作業員の曝露を防ぐために屋外に排出されなければならない。

USP800では、無菌 HDs調製のためのすべてのエンジニアリングコントロールは、分類されていないエリアであっても、外部排気（準備室、バッファ室、前室）されなければならない。排気に含まれる汚染物質を減らすために、HEPAフィルターを使用する必要がある。しかし、抗がん薬の中には気化して HEPAフィルターを通過してしまうものがある。オーストラリアなど一部の国では、気化した細胞毒性薬をトラップするために活性炭フィルターの使用を義務付けている。しかし、このようなフィルターでは完全には除去できないことに注意する必要がある。（セクション8参照）

ダクトの排気口の位置は、通常、最寄りの建物から2mの高さにする。

6.2.5 Temperature and humidity (温度と湿度)

微生物汚染を防ぎ、そこで働く人々の快適さを確保するために、調製室の温度をコントロールするべきである。調製室の温度は18～22°Cが適切である。

作業面の腐食や結露を防ぎ、作業者に快適さを提供するために、湿度をコントロールする必要がある。また、CACIを過酸化水素蒸気で滅菌する場合は、周辺環境の湿度を厳密にコントロールしなければならない。ヒトの快適領域は、一般的に相対湿度30～70%の範囲である。過酸化水素で滅菌された CACIでは、相対湿度50%を目標とし、40～60%の間でコントロールすること。

6.2.6 Access of personnel to the cleanroom (クリーンルームへの出入り)

クリーンルームへのアクセスは、必ず前室を経由すること。細胞毒性薬を扱う区画と外部環境との間に有効なエアロックが必要である。ドアとパスボックスのハッチの同時開放を防止するための手順が整備されていなければならない。インターロック式ドアを使用する場合は、緊急事態に備えてロック解除スイッチを設置すること。また、両扉の同時開放を防止するため、可聴またはアラームサイン装置を装備することが望ましい。

細胞毒性薬用クリーンルームへのアクセスは前室経由のみとする。可能であれば、この前室は交差汚染を防ぐために、他の非細胞毒性クリーンルームへの前室として共有しないこと。前室はクリーンルームに入る職員のガウン着用のための設備を備え、HEPAフィルターを介して換気される必要がある。職員がクリーンルームに入る前に適切にガウンを着ていることをチェックできるよう、前室には全身鏡が用意されるべきである。粘着マットの使用も検討する必要がある。段階を区切るために、ステップオーバーバリアが使用されるべきである。アクセス制限区域を出る前にガウンと手袋を捨てられるよう、専用のゾーンが必要である。前室内の圧力は選択されたコンセプトにより、陽圧または陰圧にすることができる（セクション6.2.2参照）

6.2.7 Pass-through hatches (パスボックス)

細胞毒性薬用クリーンルームと外部環境との間の直接アクセスを防ぐために、通過型ハッチが不可欠である。これらのハッチは、クリーンルームと前室との間、またはクリーンルームと外部環境との間に設置する。後者を選択した場合、インターロック

式のドアを使用し、ユニットを HEPA フィルターで保護する必要がある。ハッチのドアは、同時に開かないように可聴または視覚アラームを装備する必要がある。調製用 CACI に入れる際に使用される特殊なハッチについては、セクション 8 参照のこと。製品の入口と出口を分離したハッチは、交差汚染を最小限に抑えることが可能である。

6.2.8 Storage room (保管庫)

USP800 によると、HDs は環境汚染や人体への曝露を防ぐために、他の在庫とは別に保管する必要がある。HDs は外部換気された陰圧室で、少なくとも 12 ACPH の換気条件で保管されなければならない。抗がん薬の冷蔵保存は、少なくとも 12 ACPH の陰圧エリア (例: 貯蔵室、バッファー室、封じ込め隔離調製エリア) 内の専用冷蔵庫に保管される必要がある。冷蔵庫を陰圧のバッファー室に設置する場合、冷蔵庫のコンプレッサーに隣接している、冷蔵庫後方からの排気を考慮する必要がある。HDs は、配布、受領、保管、投与準備、廃棄の際に適切な化学療法用手袋を使用して慎重に取り扱う必要がある。

6.2.9 Monitoring of facilities (施設内モニタリング)

モニタリングプログラムを策定する必要がある。管理された職場環境では、モニタリングすべきパラメータとして、微生物汚染、微粒子汚染、HEPA フィルターを通した空気、風速、圧力差などがある。表面や接合部にひび割れや損傷がないか、定期的に見視検査を行う。クリーンルームのグレードにより、順守すべき基準が異なる。

(セクション 6.2.1 参照)

毎日の使用前にチェックリストで室内および機器の状態を記録しておくこと。クリーンルームに入る前に、圧力差をチェックしなければならない。圧力差の不足を知らせる差圧計アラーム (できれば視覚的に) の使用を検討する。微粒子汚染と風速を定期的に評価する必要がある。

微生物汚染は、表面 (コンタクトプレート) をサンプリングして毎日確認すること。受動的空気サンプリングは、固体培地 (直径 90 mm のシャーレ) を用いて毎日行う。能動的空気サンプリングは、定期的に行う。異常が認められた場合、または保守・修理を行った場合は、より頻繁に検査を行う。

必要なモニタリングの頻度は Table 4 および Table 5 に示すとおりである。

Table 4. 物理的モニタリングの最低頻度

Cytotoxic drug safety cabinets (CDSCs)	頻度
部屋間の圧力差	作業開始前、通常は毎日
HEPA フィルターの圧力差	作業開始前、通常は毎日
粒子計測	作業時、非作業時に毎年
1時間当たりの室内空気循環量	毎年
作業場の風速	毎年
HEPA フィルターの動作点検	毎年
CACI グローブ	毎回の目視確認
HEPAフィルターに生じる圧力差	作業開始前、通常は毎日
CACI 圧力保持試験 (グローブ装着時)	毎週

Table 5. 微生物学的モニタリングの最低頻度

方法	頻度
固体培地	グレードAの業務毎 ゾーン；クリーンルーム内で週1回
表面サンプリング	毎週
作業中の空気サンプル	毎週
手指の付着菌検査	業務の終わり

6.2.10 Microbiological monitoring (微生物モニタリング)

受動的空気サンプリングは、サンプリング計画に従って設置されたコンタクトプレートを使用して実施する。この計画は、施設の微生物学部門と連携して策定することが望ましい。固体培地は、通常の作業条件下で 4時間曝露する必要がある。微生物汚染の最大許容レベルは、環境グレードによって異なり、Table 2に示されている。

能動的空気サンプリングは、バイオコレクターを使用して行う。サンプリング方法は決められた期間に既知の量の空気を採取する方法が採用されている。寒天培地の表面上にあらゆる粒子状汚染物質が表面に衝突するような速度で空気を送り込む。能動的空気サンプリングは、受動的空気サンプリングよりも感度の高い方法である。微生物汚染の最大許容レベルは、環境グレードによって異なり Table 2に示されている。

表面の微生物モニタリングは、コンタクトプレート（直径55mm）またはスワブを用いて行う。コンタクトプレートは、綿棒よりも再現性が高く使いやすい。しかし、綿棒は角のようなアクセスしにくい場所のサンプリングに有用である。また、綿棒では最大許容濃度の推奨値はない。コンタクトプレート法ではサンプリングする表面に決められた圧力で決められた時間だけ接触させる必要がある。手で軽く 2~5 秒押さえ

るという標準的な手順が良い。コンタクトプレートの微生物汚染の最大許容レベルは環境グレードによって異なり、Table 2に示されている。

6.2.11 Air particle sampling (空気粒子サンプル)

環境が基準を満たしていることを確認するために、空気粒子のサンプリングを実施する必要がある。粒子測定は、指定されたサイズ以上の大きさの粒子濃度を測定するために気中パーティクルカウンターを使用する。微粒子汚染の最大許容レベルは、環境グレードによって異なる (Table 1参照)。非作業時及び通常の作業時の条件下で最大許容レベルの許容値を設定する必要がある。非作業時の微粒子条件は、作業終了後 15~20 分の清掃時間 (ガイダンス値) 後に達成されるべきである。グレードA の環境では、実施される作業の性質上、通常の作業条件下では作業中の基準が達成できない可能性がある。(例: 無菌医療機器のオーバーラッピング)。この場合、調剤の品質を損なうことがない、基準値以上の粒子数発生といえる。そのため、粒子制御は非作業時に焦点を当てる必要がある。

6.2.12 Certification and quality assurance (認定書と適格性の確認)

可能な限り、細胞毒性製剤の調製に使用されるすべての機器及び調製手順において、製品の無菌性や特性に影響を与えるものはすべて認証又は適格性の確認を受けるべきである。発行された認定書は、指定された薬剤師がレビューし、承認し、署名して無期限に保管すること。この点に関しては、地域の慣行や規制によって異なる場合がある。使用するクリーンルームや機器に品質保証が必要とされる。これには、CDSC、CACI、自動充填ポンプが含まれる。この適格性の確認は4つのステップで構成されている。

1. Design qualification (DQ)

設備の設計、システム、機器が意図された目的に適していることを文書で検証すること。設計と図面の承認は、薬事行政機関 (州薬局委員会、薬剤師会、資格を有する検査官) および当該部署の責任者の薬剤師によって、地域の規制に従って取得されなければならない。

2. 設置品質 (IQ)

設置または変更された設備、システム、機器が承認された設計および製造者の推奨に準拠していることを文書で確認すること。この段階では設備は設置されているが、運用はされていない。この段階での目的は仕様への準拠を確認することである。

3. 運用品質 (OQ: Operational Qualification)

設置または変更された設備、システム、機器が想定されるすべての範囲において予定したとおりに機能することを文書で確認すること。ここでの目的は、実際の作業は行なわないが、その設備が通常の作業条件下で効果的に動作することを確認することである。クリーンルームの稼働認証事例を以下に示す。

- (a) HEPA フィルターの完全性テスト
- (b) 圧力調整とアラームの機能チェック
- (c) ACPH (Air Change Rate per hour)
- (d) 微粒子数
- (e) 圧力差
- (f) ノイズのレベル
- (g) 光度

4. 性能証明 (PQ : Performance Qualification)

承認されたプロセス方法及び製品の仕様通りに設備、システム及び機器が効果的かつ再現性よく機能することを文書で確認すること。目的はその設備が実際の作業において、通常の運転条件下で効果的に動作することを確認することである。性能証明の例を以下に示す。

- (a) 使用手順と設置状況のモニタリングの確認
- (b) 気流分布調査

6.2.13 Validation (バリデーション)

バリデーションとは、定められた条件下で実施される工程が、すべての基準と品質特性を満たした細胞毒性薬を効果的かつ持続的に製造できることを証明するものである。無菌調製設備でのバリデーションは、無菌調製中に行われる工程が最終製剤の無菌性を維持することを要求される (セクション4.10参照)。

6.3 Clothing and PPE (衣服と PPE)

作業者を保護し、最終製剤の無菌性を確保するために PPE の選定と使用が必要である。

作業者を保護するために、細胞毒性薬の調製や細胞毒性薬に接触する可能性のある作業では、PPEを着用しなければならない。作業には、薬剤包装の開封、バイアルまたは使用済み製品の取り扱い、薬剤容器へのラベル付け、廃棄物の処理などが含まれる。手袋、ガウンまたはカバーオール、ブーツまたはオーバーシューズ、マスク、頭髮カバー、保護メガネがPPEに該当する。

作業者が作業する部屋のグレードによって、必要な防護具は異なる。最も高いレベルの防護が必要なのは、無菌操作が行われるゾーンA/Bである (グレードBの部屋のCDSC)。

グレード別に必要な PPEの例をTable 6に示す。

Table 6. 環境のグレードによって必要な服装の相違

クリーンルームのグレード	必要とされるPPE
グレードD	髪・ひげのカバーは通常通り 防護服
グレードC	髪・ひげのカバー 袖口が締まった服 首回りがあるもの 衣服に繊維や粉塵が付着しないこと
グレードA/B	フードまたは頭髮カバー マスク 滅菌手袋（パウダーなし） 滅菌又は消毒済み靴又は靴カバー 繊維や粒子が付着していない滅菌服 作業者が落とした粉塵を吸着できる滅菌服

6.3.1 Gowns (ガウン)

ケバ立ちや吸湿性のないポリエチレンコーティングされたポリプロピレン製の使い捨てのカバーオールまたはガウンの使用が推奨される。使用するガウンは、次のような特徴を持つことが望ましい。

- (a) 首元が長く、閉じている
- (b) 長袖で、袖口が締まっている
- (c) 手首や下腕を保護する使い捨ての袖カバー
- (d) 前面と袖に防水素材を使用
- (e) 滅菌済み
- (f) 糸くずがでない

さらに、USP800は以下の特性を推奨している。

- (a) HDsが浸透しにくい
- (b) ポリエチレンでコーティングされたポリプロピレンなどのラミネート素材は、HDsからの保護に優れている
- (c) 背開き（前面は開けない）
- (d) 袖口は、ゴムまたはニットで締まっていること
- (e) HDsを通過させる可能性のある縫い目や留め具がないこと

頭や足を覆うカバーオール一体型は、微生物や化学物質による汚染を防ぐのに適している。

USP800 では、ガウンは製造会社の浸透性に関するデータに従って交換する。使用す

るガウンの透過性に関する情報がない場合、ガウンは 2～3 時間ごと、またはスピルや飛沫の直後に交換する。相互汚染や曝露を防ぐため、HDsを取り扱った場所で着用したガウンを他の場所で着用してはならない。

USP800 では、毛髪カバー（ひげおよび口ひげを含む）、靴カバーおよび袖カバーは HDsとの接触から保護するためのものである。

使い捨て袖カバーは、HDsと接触する可能性のある腕の部分を保護するために使用する。ポリエチレンでコーティングされたポリプロピレンまたは他のラミネート材料で作られた使い捨ての袖カバーは、コーティングされていない材料で作られたものより優れた保護効果を発揮する。

靴カバーを着用すること。専用の靴を使用すること。USP800によると、HDs調製エリアでは2つ目の靴カバーが推奨されている。他の区域への汚染を防ぐため、入るときに履き、出るときに脱ぐ必要がある。

6.3.2 Masks (マスク)

HDsを調製する場合、サージカルマスクは呼吸器官の保護にならないので使用してはならない。プレフィルターの交換時、偶発的な汚染時、経口製剤には、固体または液体用の P2またはP3タイプのマスクを使用する。USP800では、以下のような HDsに呼吸器が曝露される危険がある場合、適切なフルフェイスピース、化学カートリッジ式呼吸器、動力式空気浄化装置（PAPR）を着用すべきであると規定している。

- (a) HDsのスピルがスピルキットで対処できる範囲を超えた場合
- (b) CDSC の作業面下の不活性化、除染、清掃を行う場合
- (c) 粉体または蒸気による空気汚染が生じた、または疑われる場合

6.3.3 Protective goggles (保護メガネ)

飛散のリスクがある場合はゴーグルの使用が推奨されている。ほとんどの場合、生物学的安全キャビネットのガラススクリーンは、細胞毒性薬の調製の際に起こりうる溶液の飛散に対して適切な保護する役割を果たす。こぼれた薬剤を処理するときはゴーグルを着用すること（セクション 14 参照）。USP800 では、眼鏡だけあるいはサイドシールド付きの安全眼鏡では、飛沫から眼を十分に保護できないとされている。フェイスシールドとゴーグルを併用することで、顔面および眼球への飛沫に対する完全な保護が可能となる。フェイスシールドだけでは、眼と顔の完全な保護はできない。

6.3.4 Gloves (手袋)

使用する手袋は化学療法薬剤に耐久性が証明され、化学療法用と表示されたものを使用すること。手袋は以下の特徴を持つことが望ましい。

- (a) 無菌、パウダーフリー
- (b) ラテックス製（ラテックスアレルギーの作業者を考慮）、ニトリル製、またはネ

オプレン製の手袋で、細胞毒性薬の調製のために使用して問題ないことが検証されているものを使用する。

手袋は二重にして使用する。外側の手袋は、ガウンの袖口までカバーにするように装着する。手袋は少なくとも30分ごと、または損傷や明らかな汚染が生じたときに交換すること。手袋はアルコールで汚染除去してはならない。使用する環境条件や細胞毒性薬に対してテストされた耐性材料を使用することが重要である。化学療法用手袋のような一般的な名称で特定される製品は、特定の状況において適切な保護を保証しない場合がある。また、耐久性を考慮する必要がある条件として、以下のようなものがある。

- (a) HIPEC の手順 (42.8°Cで30分間、細胞毒性薬と直接接触させる)
- (b) 手袋を手にはめたまま3分経過したときの温度が34.8°C以下
- (c) 準備作業や投与作業中の手袋の連続的な伸縮と静的な試験条件との比較
- (d) 手袋の素材の完全性を損なう可能性のある生理食塩水以外の希釈剤と接触すること

【国内曝露対策ガイドラインでは】

第2章 IV 曝露対策 3) 個人防護具(PPE)より一部抜粋 (P.39)

手袋の交換は、30分毎、30～60分毎、または製造業者情報に基づいて行うことが推奨される。

6.3.5 Hair covering (キャップ)

頭髪は、別に頭髪カバーまたはカバーオールの一体型フードで覆う必要がある。髭を生やしている男性は、別途、髭カバーを着用する必要がある。

6.3.6 Personal protective equipment for CACI and CDSC users

(CACI および CDSC を使用する職員の個人防護具について)

ガウンの着用手順は、CACIまたはCDSCが設置されている部屋のグレードによって異なる (Table 2参照)。化学物質による汚染のリスクがあるバリアエンクロージャーの外でバイアルを取り扱うような作業には、PPEを検討すること

【国内曝露対策ガイドラインでは】

CQ6：HD の調製者に対し、PPE の使用が推奨されるか

推奨：HD 曝露を低減するために、HD 調製者が PPE を使用することを強く推奨する。

CQ9：HD の調製者だけでなく、HD の取り揃え者、運搬者、鑑査者および、HD 調製室の清掃業者に対しても PPE の使用は推奨されるか？

推奨：HD の調製者以外に対しても、HD 曝露や環境汚染を低減するために適切な PPE を使用することを強く推奨する。

CQ10：HD の外装に触れる際は PPE の使用が推奨されるか？

推奨：HD 曝露を低減するために、HD の外装に触れる際は PPE を使用することを強く推奨する。

CQ12：HD 静脈内投与管理に CSTD を使用していても、PPE を使用することが推奨されるか

推奨：CSTD の使用下においても、HD 静脈内投与時には、PPE の使用を強く推奨する。

CQ13：HD の腔内注入において、CSTD や PPE を使用することが推奨されるか

推奨：HD の腔内注入時に、投与者、介助者は、CSTD を用いた場合は二重手袋、ガウン、CSTD を用いない場合は、二重手袋、ガウン、眼・顔面防護具、呼吸器防護具を使用することを強く推奨する。

CQ15：HD を投与した患者の皮膚に接触する場合の曝露対策として、PPE の使用は推奨されるか

推奨：HD の排泄が予想される期間（特に 48 時間以内）にある患者が大量に発汗しているときに、清潔ケア時など皮膚に接触する場合は、PPE の使用を強く推奨する。

Section 7-Containment systems (including closed-system transfer devices (CSTDs))*

7.1 Primary packaging based containment systems (一次包装に基づく封じ込めシステム)

1990年代後半、製薬会社から納品されたバイアルやアンプルに、細胞毒性薬が外側に付着している可能性があることが、いくつかの研究で指摘された。いくつかのケースでは、検査したバイアルの30～50%で汚染が検出された。これは、製造工程での汚染（例：泡立ちや粉末薬剤の粉塵）、および包装前のバイアルの不適切な洗浄の結果であった。現在、多くの企業がこの問題に注視していますが、その改善状況はさまざまである。

細胞毒性薬のバイアルは、バイアル外側の汚染の可能性を防ぐため、プラスチックコーティングで封入することが強く推奨されている。このプラスチックコーティングは、バイアルの底も覆う必要がある。現在、多くのメーカーがバイアル外側の汚染を防ぐ目的のために、細胞毒性薬をプラスチック製のシュリンク包装を行い供給している。一部のメーカーは、細胞毒性薬を特別に設計されたプラスチック容器に入れ、汚染の可能性を抑え、また輸送中の衝撃から保護するものを供給している。現在、多くのメーカーがこの方法で細胞毒性薬を供給している。衝撃吸収材を使用した個包装が必要とされている。

試験報告書は、バイアルまたはアンプルに亀裂が生じた場合に、すべての内容物を適切に封入する包装の能力を文書化する必要がある。バイアル瓶の外表面が汚染されていないことを保証するのは、製薬メーカーの責任である。汚染のない製品を提供することを確実にする客観的な方法の一つは、独立した試験所による分析を義務付け、調製したバッチの最初、中間、最後のバイアル／アンプルの外表面の製品の量を詳細に説明することである。セクション 2.1.6も参照のこと。薬剤師は、この問題を真剣に受け止め、汚染のないバイアルを確保するために努力しているメーカーを支持すべきである。

7.2 Closed-system transfer devices (CSTDs)*

* CSTDの定義が本邦と異なり誤解を生じるため、翻訳を行わないこととした

CSTDは、細胞毒性薬の調製および投与に使用するために開発された。CSTDの最も包括的な定義はNIOSHによって提示されている。CSTDは、環境汚染物質のシステム内への移動とHDsやエアロゾルのシステム外への流出を機械的に防止する薬物移送装置である。CSTDを使用した場合、従来の方法と比較して、環境汚染や細胞毒性薬の職業的曝露が大幅に減少することが研究により示されている。曝露は薬剤バイアルやアンプルの日常的な取り扱い、無菌調製、薬剤投与、および細胞毒性廃棄物の処理中に発生した可能性がある。この観察は、主に表面拭き取り試験で確認されている。ほとんどの国では、CSTDの使用は推奨されていますが強制ではない。例外は米国で、USP<800>では、投与にCSTDの使用を義務付けている。

CSTDは包括的および個人的な曝露対策に加えて使用することができる。バイアルや包装の外表面の汚染は依然として問題であり、調製中の表面や作業区域への汚染拡散の一因となっ

ている。

2012年、米国食品医薬品局（FDA）はCSTDの製品コード「ONB」を発行したが、510 (k) クリアランスを取得するための性能基準は設定されていない。そのため、承認されたCSTDが本当に閉鎖式器具なのか、懸念が残されている。2015年、NIOSHは代替薬を用いて調剤・投与作業をシミュレーションし、薬剤封じ込めのためのCSTDを評価するテストプロトコルを発表した。このテストプロトコルは2016年に更新され、いくつかのCSTDの検証に使用されている。finalプロトコルはまだ設定されていない。ONBコード申請は必須ではないがテストすることを推奨する。

現在のFDAの認可は、Devices FDAで "onb" を検索すると出てくる。CSTDと配合に使用する薬剤との相性が悪いと、配合製品の総用量に影響を及ぼす可能性があるため、相性の確認に配慮する必要がある。微生物汚染に関するCSTDと化学汚染や職業曝露に関するCSTDは区別されなければならない。NIOSHの封じ込めテストは、CSTDが微生物による汚染を禁止していることを検証するものである。しかし、CSTDがシステム内の溶液の微生物的完全性を維持する役割を果たすことは検証されていない。CSTDが環境汚染物質のシステム内への移行を禁止していることを検証するには、別途、微生物侵入試験が必要である。一部の研究では、特定のCSTDの使用による1本のバイアルの有効期限の延長やバイアルの共有が検討されている。これらは、さらなる経済的利益をもたらし、CSTDの使用コストを埋め合わせる可能性がある。

安全な取り扱いのもと、CSTDの使用の有無の検証がコクランレビューで2018年に公表されている。このレビューでは、CSTDの導入による職場汚染への影響を検討した多くの研究に言及しており、一方で限られた数の研究では、尿中の細胞毒性薬レベルを測定することによって作業員の曝露対策をしようと試みている。セクション10と26、および一般的な労働安全衛生慣行で議論したように、現在のエビデンスは細胞毒性曝露の安全レベルがあることを示唆していないため、CSTDなしの実施が作業員にとって安全であることを証明する十分な証拠があるまで、CSTDを用いて曝露対策を行う必要がある。

【国内曝露対策ガイドラインでは】

CQ5：BSC などの使用状況下において、すべての HD の調製に対して CSTD の使用が推奨されるか

推奨：BSC などの使用状況下においても、すべての HD の調製に対して CSTD を使用することを強く推奨する。

CQ11：HD 静脈内投与時のルートに CSTD を使用することは推奨されるか

推奨：HD 静脈内投与のルートに CSTD を使用することで、HD による環境汚染が低減される。HD 静脈内投与時のルートに CSTD を使用することを、強く推奨する。

【国内曝露対策ガイドラインでは】

本邦の現状では、2018年現在診療報酬上の要件として悪性腫瘍に対して用いる注射薬に閉塞式接続器具を用いて無菌製剤処理を行なった場合に、180点の無菌製剤処理料を算定することができる。この場合の閉塞式接続器具とは、バイアル内外の差圧を調節する機構を有することにより薬剤の飛散等を防止する器具とされており、フィルター式も含まれる。本法の診療報酬上の閉塞式器具は、海外で定義されるCSTDとは厳密に同じではない。

【国内曝露対策ガイドラインでは】

2018年現在、本法では、悪性腫瘍に対して用いるHD注射薬に閉塞式接続器具を用いて投与を行った場合の診療報酬加算はない。しかし、米国では、HDに分類されている抗がん薬を投与する際に、当該剤形でCSTDの使用が可能な場合は、CSTDを使用しなければならないと使用を義務付けている。

Section 8-Containment primary engineering controls (C-PECs) (一次レベルの封じ込めエンジニアリングコントロール)

細胞毒性薬の調製および操作には、患者および作業者の安全を促進し、環境を保護するために、特別な装置が必要である。この装置には以下のものが含まれる：

- (a) 生物学的安全キャビネット (BSCs)、アクセス制限バリアシステム (RABSs)、アイソレーターなどの一次レベルの封じ込めエンジニアリングコントロール (C-PECs)。
- (b) クリーンルームなどの二次レベルの封じ込めエンジニアリングコントロール (C-SECs) (セクション6参照)。
- (c) CSTDなどの補足的な機械的制御。

細胞毒性薬の調製には、作業者への曝露リスクが高いため、水平気流式フードや陽圧式RABS/アイソレーターは絶対に使用してはならない。

無菌および非無菌の細胞毒性薬は、C-SEC内のC-PEC内で調製または操作されなければならない。C-PECがC-SEC内の陰圧を維持する場合、または無菌製剤の調製に使用される場合、電源を切ってはならない。

錠剤やカプセルの計数や再包装などの最終製剤の取り扱いにおいては、微粒子、エアロゾル、ガスが発生しないため、細胞毒性薬の取り扱いとはならない。しかし、この取り扱いにおいて、細胞毒性薬への曝露のリスクが低くても、取り扱い者を保護するために手順に従う必要がある。セクション9参照。

非無菌調製に使用されるC-PECsは、外部排気 (推奨) または高性能微粒子空気 (HEPA) フィルターを直列に配置する必要がある。無菌調製に使用するC-PECsは、外部排気型でなければならない。

無菌細胞毒性薬は、以下をクリアーしたC-PEC内で調製することが必要である：

- (a) 作業する環境において、ISOクラス5以上の環境を維持する。
- (b) HEPAフィルターを通った空気がキャビネット上部から作業面に向かって一方向流れ、作業エリアから微粒子を一掃するのに十分な速度を有する。
- (c) 少なくとも1つのHEPAフィルターを通った後、大気へ排気する。
- (d) 吸気口から離れた専用ダクトにて外部に排気していること。
- (e) 作業室内に空気を再循環させない。

C-PECは、無停電電源装置 (UPS) に接続し、サージプロテクタに装着する。停電など、何らかの理由でC-PECの電源が切れた場合は、C-PEC内での作業を直ちに停止すること。C-PECの電源を入れ直したら、内部のすべての表面を除染、清掃、消毒する必要がある。メーカーが指定する一定の時間、C-PEC内の気流制御を再点検する必要がある。作業者には、C-PECはキャビネット内の細胞毒性薬の汚染の発生を防ぐものではなく、汚染防止の有効性は作業者の適切な使用と技術次第であることを伝え、理解させることが必要である。補足的な機械的制御を使用する場合は、C-PEC内で使用しなければならない。

【国内曝露対策ガイドラインでは】

CQ3：HD注射薬の調製時にBSCまたはアイソレーターを使用することが推奨されるか
 推奨：HD注射薬の調製時にBSCまたはアイソレーターを使用することは、HDの曝露を低減するために強く推奨する。

CQ4：静脈投与以外のHD注射薬は、BSCまたはアイソレーター（CACI）を使用して調製することが推奨されるか

推奨：HD注射薬をBSCまたはアイソレーターを使用せず調製することで、環境曝露が報告されているため、静脈内投与以外のHDもBSCまたはアイソレーターを用いて調製することを強く推奨する。

8.1 Location of C-PECs (C-PECs の場所)

C-PECは、以下のようなC-SECに設置することが推奨されている²：

- (a) 壁が固定されている。
- (b) 外部への排気口がある。
- (c) ISOクラス7の空気の基準に適合、またはそれ以上。
- (d) 隣接する区域に対して0.01～0.03インチの水柱の陰圧を維持する。
- (e) HEPAフィルターを通り供給された空気を1時間あたり最低30回換気する。
- (f) ISOクラス7以上の控室に隣接し、HEPAフィルターを通り供給された空気を1時間あたり最低30回換気し、隣接するすべての未分類区域に対して最低0.2インチの水柱の陽圧を維持する。

8.1.1 C-PECs not located in C-SECs (C-SECs に置かれていない C-PECs)

C-SECに置かれていないC-PECでの細胞毒性薬の調製は推奨されない。

C-PECは、固定された壁を有し、隣接するすべての区域に対して水柱で0.01から0.03の陰圧を維持し、1時間あたり最低12回の空気の入替えを行う封じ込め隔離調製区域

(C-SCA) に配置することが必要である。C-SCAは、外部換気されていなければならない。手指衛生用シンクは、C-PECから少なくとも1m離れた場所に設置されていなければならない。上記のようにC-SECに置かれていないC-PECでの非細胞毒性薬は、最終製剤に割り当てられる使用期限（BUD）に影響を与える。C-SCA内にあるC-PECで調製される最終製剤には、短縮されたBUDが適用されなければならない。

8.2 Biological safety cabinets (BSCs) (生物学的安全キャビネット)

BSCsにはいくつかの種類がある。EN12469 2000では、大きく3つのクラス（I、II、III）に分類されている。

8.2.1 Class I BSCs

クラスIのBSCは、作業員および環境を保護するように設計されている。室内の空気

は常にキャビネットの前面開口部から入り、作業面を横切るように流れる。すべての排気は、作業ゾーンから専用の排気ダクトを通して排出される。これらのキャビネットは、無菌製剤の準備には使用してはならない。クラスIのBSCは、作業者と環境を保護するために、非滅菌細胞毒性薬の調製に使用することができる。

8.2.2 Class II BSCs

クラスIIのBSCは、作業者および製品を保護する。クラスIIのBSCは、前面が開口しており、作業者保護のために流入する気流制御、製品保護のためにHEPAフィルターを通し下向きの一方向の気流制御、および部屋または施設に対してはHEPAフィルターを通した排気を備えている。排気は施設の排気システムから排出され、クラスIIのBSCsは環境保護も兼ね備えている。クラスIIキャビネットは、気流制御のパターンや速度、HEPAフィルターの位置、換気量、排気方法などが異なるため、細分類される (A1、A2、B1、B2)。

細胞毒性薬の調製にクラスIIのBSCを選択する場合、細胞毒性薬用に設計・構成されたクラスIIキャビネットのみを使用しなければならない。細胞毒性薬の中には蒸発してHEPAフィルターを通過するものがあるため (例：シクロホスファミド)、作業室内に排気するBSCは避けなければならない。

クラスIIタイプAキャビネットは推奨されない。A1型キャビネットは、揮発性細胞毒性薬の調製には適していない。A2型キャビネットは、微量の揮発性細胞毒性薬の調製にのみ使用できる。

クラスIIタイプB1 (流入空気の一部を再循環) は、微量の揮発性細胞毒性薬にのみ使用する必要がある。クラスIIタイプB2 (全排気) は、細胞毒性薬の調製に使用するのに適している。

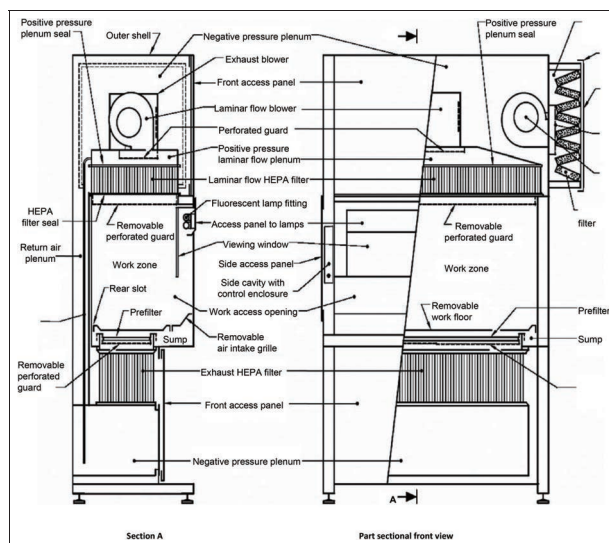


Figure 1. クラスIIタイプB1層流細胞毒性薬用安全キャビネット

セクションA

- <左> Positive pressure plenum seal : 陽圧プレナムのシール
- HEPA filter seal : HEPAフィルターのシール
- Return air plenum : 還流空気用プレナム
- Removable perforated guard : 取り外し可能な孔あき保護板
- <中> Outer shell : 外殻
- Work zone : 作業ゾーン
- Rear slot : リアスロット
- Prefilter : 前置フィルター
- Sump : サンプ
- <右> Negative pressure plenum : 陰圧プレナム
- Exhaust blower : 排気送風機
- Front access panel : フロント・アクセス・パネル
- Laminar flow blower : 層流送風機
- Perforated guard : 孔あき保護板
- Positive pressure laminar flow plenum : 陽圧層流プレナム
- Laminar flow HEPA filter : 層流HEPAフィルター
- Fluorescent lamp fitting : 蛍光灯取り付け
- Access panel to lamps : ランプへのアクセスパネル (ランプをつけるパネル)
- Viewing window : 覗き窓
- Side access panel : サイド・アクセス・パネル
- Side cavity with control enclosure : サイドの空洞とコントロール空間
- Work access opening : 作業用開口部
- Removable air intake grille : 取り外し可能な給気口の格子板
- Exhaust HEPA filter : 排気用HEPAフィルター
- Part sectional front view : 部分断面図
- <作業場> Removable work floor : 取り外し可能な作業面

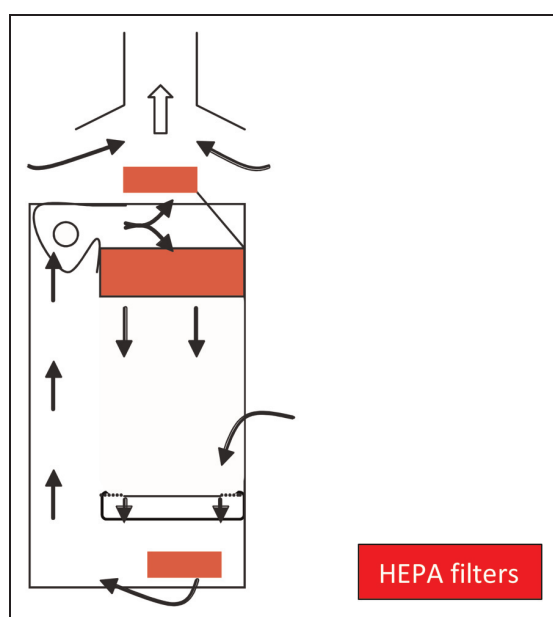
8.2.3 Class III BSCs

クラスⅢのBSCは、完全換気型でガスを封じ込める密閉構造のキャビネットである。装着されているグローブを使い、密閉状態の窓越しから内部を見ながら作業を行う。このBSCは陰圧に保たれている。空気はHEPAフィルターを通してキャビネット内に取り込まれる。排気は二重のHEPAフィルターを通すことによって処理される。通常、キャビネットへの搬入搬出は、二重構造のパスボックスを通して行う。クラスⅢのBSCsは、感染性の高い微生物やその他の病原体を扱うために設計されている。クラスⅢのBSCsは、通常、薬局での細胞毒性薬の調製には使用されない。

8.2.4 Airflow (気流制御)

プレナム

プレナムとは、C-PECと建物の暖房、換気、空調（HVAC）システムの間にあるスペースのことである。通常、構造天井と吊り天井の間のスペースにあたる。プレナムは、両方のダクトが合流する共通空間へのインターフェースであったり、C-PECと建物の排気システムとの間のハードダクトであったりする。細胞毒性薬を調製する場合、ダクトとプレナムは細胞毒性薬の残留物で汚染されていると考えなければならない。



HEPA filters : HEPAフィルター

Figure 2. 細胞毒性薬調製用BSC

作業面の下に設置されたHEPAフィルターは、メンテナンス作業時に簡単に取り外せるように設計されており、作業者の安全確保に寄与している。

BSCの内部

すべてのクラスIIのBSCでは、前面開口部からフロントグリルへ空気が流入することで、作業者の防護に役立っている。キャビネット内のHEPAフィルターを通った空気の上から下への一方の流は、半分がリアグリルから、半分がフロントグリルから取り込まれ、クリーンルームから取り込まれた空気と合流する。フロントグリルから取り込まれる空気は、BSC内の空気がフロント開口部から流出するのを防ぎ、BSCの作業ゾーンに室内空気が入るのを最小限に抑える保護カーテンを形成する。

クラスIIタイプAのキャビネットでは、空気の70%はHEPAフィルターを通してキャビ

ネットの作業区域に再循環され、30%はHEPAフィルターを通った後、共通のプレナムから部屋または排気キャノピーを通して施設の排気システムに排気される。

クラスIIタイプA1キャビネットは、最低でも毎分75フィート* (0.38 m/s) の流入速度を維持する必要がある。HEPAフィルターを通ったダウンフローの空気は、共通のプレナムからのダウンフローとインフローの空気が混合したものとなる。タイプA1キャビネットは、陰圧プレナムに囲まれていない陽圧汚染ダクトとプレナムがある。クラスIIタイプA1キャビネットは、細胞毒性薬調製の使用には適していない。

クラスIIタイプA2キャビネットは、最低でも毎分100フィート* (0.51 m/s) の流入速度を維持する必要がある。HEPAフィルターを通ったダウンフローの空気は、共通の排気プレナムからのダウンフローとインフローの空気が混合したものとなる。

汚染されたダクトやプレナムはすべて陰圧にするか、作業室の大気に対して陰圧になるようなダクトやプレナムで囲む。クラスIIタイプA2キャビネットは、建物の排気システムにハードダクトで接続することはできず、オープンキャノピーを介して接続する必要がある。HEPAフィルターを通った空気を外部に排出する（作業室に戻らない）タイプのA2キャビネットは、微量の揮発性細胞毒性薬を取り扱う場合において使用できる。

クラスIIタイプB1キャビネットは、最低でも毎分100フィート* (0.51m/s) の流入速度を維持する必要がある。空気の30-40%はHEPAフィルターを通してキャビネット内で再循環され、空気の60~70%はHEPAフィルターを通して排気キャノピーから排気される。汚染されたダクトとプレナムは、陰圧であるか、または作業室の大気に対して陰圧であるダクトやプレナムで囲まれている。HEPAフィルターを通ったダウンフローの空気は、大部分が汚染されていない再循環された流入の空気で作成されているため、タイプB1キャビネットは、不揮発性の細胞毒性薬や微量の揮発性の細胞毒性薬を取り扱う場合に使用することができる。

クラスIIタイプB2キャビネットは、最低でも毎分100フィート* (0.51m/s) の流速を維持する必要がある。HEPAフィルターを通ったダウンフローの空気は、設置された部屋や環境から取り込まれる。流入空気と下降空気はHEPAフィルターを通して、100%外部に排出し、キャビネット内での再循環や作業室へ戻ることはない。汚染されたダクトやプレナムは陰圧状態であるか、もしくは直接排気された陰圧ダクトやプレナムに囲まれている。クラスIIタイプB2キャビネットは、建物の排気システムにハードダクトで接続する必要がある。これらのキャビネットは、すべての細胞毒性薬の使用に適している。

【国内曝露対策ガイドラインでは】

* BSCクラスIIのタイプ分類 (JIS規格 K3800 2009年より) 下表の記載となっている。

	タイプA1	タイプA2	タイプB1	タイプB2
使用目的	生物材料および不揮発性有害物質の取り扱い。少量の揮発性物質・ガスの取り扱いを含む。		生物材料および相当量の廃棄性有害物質の取り扱い	
排気	室内排気。少量の揮発性有害物質・ガスの使用には、開放式接続ダストによる室外排気。		密閉式接続ダクトによる室外排気	
吸気流平均速度	0.4m/s以上	0.5m/s以上		
開口1m当たりの平均排気量	0.066m ³ /s以上	0.100m ³ /s以上		

外部排気

ハードダクト式C-PECsは、排気ダクトの末端に送風機を設置し、適切な換気を行い、BSCまたは作業室への汚染空気の逆流を防ぐために連続運転する必要がある。排気にはHEPAフィルターを使用しなければならない。HEPAフィルターを通った100%の空気は、吸気口より屋根の上に少なくとも10フィート（3m）まっすぐ伸びる煙突から直接屋外へ排気されなければならない。

空気が効果的かつ恒久的に室外に排気されるように、配管内の陰圧を確保するためのインラインダクトファンまたはブースターファンを遠端に組み込んだ排気システムの設置が強く推奨される。インラインダクトまたはブースターファンは、気流制御の故障時に空気の逆流汚染を防ぐため、BSC気流制御に連結する必要がある。これは、BSC気流制御が故障した際、ブースターファンが作動し続けると、汚染された空気が室内からキャビネット内に引き込まれ、微粒子や微生物による汚染を引き起こすためである。ブースターファンには故障した場合の警報装置が必要である。換気装置を止めて手順通りに点検・保守を行う。

HEPAフィルター

HEPAフィルターは0.3μm以上の粒子状物質やエアロゾルを99.97%捕集し、クリーンな空気を供給する。HEPAフィルターを通った空気は無菌ではない。しかし、空気中に微生物が存在する可能性は非常に低い。HEPAフィルターは細胞毒性薬の蒸気は捕らえることができない。

C-PECの作業ゾーンに入る空気は、少なくとも1つのHEPAフィルターを通過させる必要がある。C-PECの作業ゾーンから出る空気も少なくとももう1つのHEPAフィルターを通過させなければならない。その場で効果的な除染が実行不可能な場合は、バッグイン/バッグアウトHEPAフィルターの使用を考慮する必要がある。

HEPAフィルターの寿命を延ばすために、追加の非HEPAフィルター（プレフィルター）が一般的に使用されている。使用する場合、これらのプレフィルターは排気HEPAフィルターのの上流側に設置される。オーストラリアでは、排気HEPAフィルターの下流

側に活性炭フィルターを使用することが義務づけられている。

警報

BSCの前面開口部のスクリーンが、調製中に正しい位置ではない場合にそれを知らせる警報装置を設置しなければならない。

キャビネット内の気流が不十分だったり、排気や空気の流入量が不足したりするなど、キャビネット内の気流制御に異常が生じた場合の警報装置の設置が必要である。気流制御の警報が鳴った場合、作業者と製品に危険が差し迫っていることを示している。即座に作業を中止し、異常の原因を調べなければならない。警報音だけでなく視覚的な警報も設置することも検討する。

8.2.5 Monitoring (モニタリング)

C-PECのフロントコントロールパネルのライトとゲージは、キャビネットが仕様通りに稼動していることをモニター上で確認すべきである。作業者は、キャビネットが適切に稼動している時に、ゲージがどのような状態なのか知っておくべきである。設置時、設置場所に変更があった場合（HEPAフィルターの交換など）、また予防措置として定期的に一連の物理試験を実施する必要がある。物理試験では、以下をチェックする：

- (a) HEPAフィルター（DOPテスト）の完全性
- (b) 気流制御速度
- (c) 空気循環（スモークテスト）
- (d) 空気流残留試験（KIディスクテスト）
- (e) 圧力
- (f) 粒子汚染
- (g) 温度と湿度
- (h) 騒音測定

HEPAフィルター完全性試験（DOP テスト）

この試験では、すべてのHEPAフィルター（吸気口、排気口、循環口）の完全性をチェックする。HEPAフィルター出荷時に製造業者は、工場に品質証明を保管している。輸送と組み立てにより性能に影響がでる可能性がある。ろ材、リユート、継ぎ目およびBSCへのフィルターの組み込みをチェックすること。この試験には、毒性のあるDOP（フタル酸ジオクチル）ではなく、EMERY 3004によるエアロゾル試験で代替することもできる。この試験は、上方空気流にエアロゾルを加えてフィルターを通し、下方空気流の品質をエアロゾル光度計によって測定する。フィルターへの透過率は、HEPAフィルタータイプH14で50.01%、MPPS（最多透過粒子径）で99.995%でなければならない。さらに、BSCの外側で微粒子の放出が検出されてはならない。ほとんどの場合、これらの試験は登録業者が行う。

全粒子計測試験

全粒子計測試験は、作業を行う作業区域でのISOクラス5の空気清浄度を検証する試験である。0.5ミクロン以上の粒子を計測する。空気の清浄度を判断するためには、最小限の量の空気を一定時間かけてサンプリングする必要がある。

リークテスト

リークテストは、完全換気型キャビネット（BSCクラスIII）にのみ適用される。この試験は、エンクロージャが仕様通りに稼動しているかどうかを確認するものである。試験するパラメータは、漏れの有無と位置、および漏出率の2つである。リークテストについては、セクション8.3.7で説明する。

スモークテスト

スモークテストは、作業を行う条件下での空気の循環が適切であるかどうかをチェックする。スモークテストは、空気循環を視覚化できる簡単な試験である。カメラで記録することにより、キャビネット内の空気循環をマッピングすることができる。一方向への気流制御については、層流をチェックして、微粒子や微生物による汚染の可能性を生じかねないデッドゾーンや乱れがないかを確認する。クラスIIIのBSCsでは、気流制御が一方向ではないため、この試験によってデッドゾーンを検知できる。無菌製剤の調製に用いるC-PECsは、一方向の気流制御でなければならない。硫酸煙を発生させるスモークスティックが最も一般的に用いられる。

風速試験

風速計にて気流制御速度を測定し、HEPAフィルターを通った空気が、製造業者が品質を保証する稼動範囲であり、粒子を除去するのに適切な気流制御速度となっているのか確認する。下向き空気流の速度を計測し（0.36m/sから0.54m/sの間）、流入空気流の平均速度を計測する（0.4m/s以上）。空気流から20cmの位置で8回以上計測すること。基準値から20%以上の差異がある測定値があってはならない。

吸気速度と吸気量

この試験では、前面開口部における給気流と排気流による気流速度を計算することにより、封じ込められているかと、作業者が保護されているかを評価する。測定値は、直接流入方式を用いる。吸気速度は、体積と作業開口部の面積を用いて計算する。

空気流残留試験（KIディスク法）

KI（ヨウ化カリウム）試験は、BSCの前面開口部における保持性能を測定する試験である。ディスクを回転させてヨウ化カリウム溶液のエアロゾルを発生させ測定する。次に、BSCの外部で微粒子の数を数える。エアサンプラーは塩化パラジウムを含むろ過膜で測定する。ヨウ化カリウムの微粒子はろ過膜上に茶色く見える。キャビネットの開口部の前にシリンダーを置くことで、作業者の腕がキャビネット内に流入する気流制御を乱す様子のシュレートを行うことができる。

騒音測定

騒音試験は、通常の作業でBSC から発生する騒音が作業者にとって大きすぎないかを確認するものである。騒音計をBSCから1m離れた場所に置く。作業室のバックグラウンドの騒音レベルは、部屋の背景音に関係なく、85 dBを超えてはならない。

光量

光量試験では、安全キャビネットで作業する作業者の照明条件が最適であるかどうかを確認する。BSCと作業室の照明を点灯し、各作業面の数カ所で照度（露出）計を使用して光量を測定する。通常の作業で測定される光量は少なくとも400ルクス以上でなければならない。

温度と湿度の試験

温度と湿度は、作業者が快適に作業できるように、また、BSC内の微生物による汚染のリスクを低減するためにも管理する必要がある。温度計と湿度計を用い測定する。

微生物試験

微生物試験は定期的実施されなければならない（セクション6参照）。大気サンプリング（アクティブまたはパッシブ）および表面サンプリングによって検出した微生物汚染の最大レベルは、ISOクラス5の環境に相当するものでなければならない⁶。表面サンプリングは、作業後、洗浄と消毒を行う前に実施しなければならない。サンプリング後は、培地が残って微生物が繁殖するのを避けるため、直ちに入念に洗浄すること。

微生物や化学物質による汚染を防ぐため、BSCは24時間365日稼働させることが望ましい。

モニタリングの頻度

Table 1およびTable 2は、物理的および微生物学的モニタリングの最低実施頻度を示している。現地のガイドラインや法律も考慮しなければならない。

Table 1. 物理的モニタリングの最低実施頻度

部屋同士の圧力差	毎日
フィルター両端の圧力差	BSCsに取り付けられているフィルターは毎日 辺のHEPAフィルターは6ヵ月に1回
粒子計測	作業休止時および作業時に年2回以上
1時間あたりの部屋の換気率	毎年
ワークステーション上の空気流速度	2年に1回
HEPAフィルターの完全性チェック	毎年

Table 2. 微生物学的モニタリングの最低実施頻度

据置プレート	グレードA (ISO 5) ゾーンでは作業セッションごとに1回。 クリーンルームでは週1回。
表面サンプル	週1回
アクティブサンプル法による空気サンプル	週1回

8.3 RABSs and pharmaceutical isolators (RABSs と医薬品用アイソレーター)

RABS は、内部の作業領域と作業者または作業室の間に物理的な分離を提供する格納システムを説明するために使用される比較的新しい用語である。RABS は、グローブアクセスポートを備えた硬質壁で囲まれ、HEPA フィルターを通した ISO クラス5の空気を供給する。覗き窓は、手動で洗浄や除染をするために開けることができる。物品は無菌処理して搬入され、これには薬剤移送システムが含まれることもある。

RABS の種類には、コンパウンディングアセプティックアイソレーター (CAIs) と CACIs がある。CAI は陽圧の RABS であるため、細胞毒性薬の調製に使用してはならない。CACI は陰圧の RABS であり、細胞毒性薬の調製に使用することができる。

アイソレーターは、作業領域が物理的に隔離されており、完全に密閉された封じ込めユニットである。硬質壁で囲まれ、HEPA フィルターを通した ISO クラス5の空気を供給する。アイソレーターは、乱流* (陽圧タイプ) または一方向 (陰圧タイプ) からの空気を供給することができる。資材の搬入は滅菌搬送システムにて行う。一部のアイソレーターは、過酸化水素ガスによる自動機能で生物汚染の除去が可能である。すべてのアクセスは、グローブポートと滅菌搬送システムを介して行われる。アイソレーターと比較して、RABS は起動時間の短縮、切り替えの容易さ、特に改造や改築の際の資本コストの削減に優れている。CAIs と CACIs はアイソレーターという言葉が名前にあるにもかかわらず RABS である。

*乱流とは、室内の空気が、給気と排気が入り混じった状態。再循環型である陽圧タイプのアイソレーターの空気の供給で用いる用語。

RABSとアイソレーターの定義の比較

RABSは一方向の気流制御キャビネットで、前面のスリーブとグローブが装着されたウィンドウで閉じられた箇所からキャビネット内で作業を行う。CACIは、陰圧室において陰圧の状態で作業を行う。物品の搬入と最終製剤の搬出は、パスボックスを通して行う。パスボックスは最終製剤と廃棄物の出し入れに使用される。通常、手作業での除染プロセス (滅菌ではない) は、物品をキャビネット内に搬入する前にパスボックスで行う。キャビネットは無菌ではなく、滅菌されていない。キャビネットの洗浄と除染のために、キャビネットのウィンドウを定期的にかけることができる。一方、アイソレーターは、通常は陽

圧にて、一方向性または乱流によって制御されており、ガスによって滅菌された完全密閉式のシステムである。製品や調製器具は、パスボックスを使ってアイソレーター内に搬入され、内部は常に滅菌されている。

細胞毒性薬を調製する場合、無菌および毒性物質の調製に適していることから、無菌で封じ込め用のRABSおよびアイソレーターを用いることを推奨する。特に、バイアルや最終製品をRABSやアイソレーターの外で取り扱う場合、作業者は適切な個人用防護具（PPE）を使用する必要がある（セクション6参照）。

8.3.1 RABS and isolator design (RABS とアイソレーターの設計)

RABSsは、ポリカーボネート、アクリルガラス、強化ガラスなどの硬質壁でできている。パスボックスとメインチャンバーの床材はステンレスでできている。アイソレーターには、ポリカーボネート、アクリルガラス、強化ガラスからなる硬質壁と、ポリ塩化ビニル（PVC）からなるソフトウォールの構造がある。また、硬質構造、ソフトウォールのアイソレーターのいずれにも床材はステンレス鋼が使用されているかもしれないがポリ塩化ビニル（PVC）製の床と壁が一体型のソフトウォールとなっているタイプもある。

8.3.2 Airflow (気流制御)

RABSの内部には、密閉されたダクトを通して戻される一方向にHEPAフィルターを通った空気が供給される。アイソレーターの内部には、乱流または一方向にHEPAフィルターを通したISOクラス5の空気が供給され、密閉されたダクトから戻される。RABSとアイソレーターには、内部気流の不足または気流の流入不足を検知する気流制御警報装置を設置する必要がある。非経口細胞毒性薬を調製する場合は、一方向の気流制御を提供するRABSとアイソレーターを使用しなければならない。

8.3.3 Operator interface (オペレーターインターフェイス)

RABSとアイソレーターは、グローブポートまたはハーフスーツを介して作業する必要がある。作業者がキャビネット内の無菌環境と封じ込めを維持しながら、アイソレーターの内部で作業ができるように設計されたシステムでなければならない。

グローブ

グローブ/スリーブ装置は、RABSまたはアイソレーター内で無菌作業を行うために使用する。一般的に使用されるグローブの素材は、ネオプレン®（クロロプレン）またはハイパロン®（クロロスルホン化ポリエチレン）で、標準的な手術用グローブよりも厚いもの（約0.4~0.6mm）が望ましい。グローブは最も傷みやすい部分であるため、使用するたびに必ず毎回チェックし、定期的に交換する必要がある。使用済のグローブから滅菌グローブへ交換する際は、無菌性を維持できる手順で交換しなければならない。この手順は、細胞毒性薬を封じ込め、しかも無菌性を維持できる方法でなければならない。交換後のグローブは汚染されている可能性があるため、細胞毒性廃棄物として直ちに処理しなければならない。

ハーフスーツ

ハーフスーツでの作業は、グローブ/スリーブ装置での作業より動きやすく、体積が大きめのRABSやアイソレーター (3~5 m³) で使われる。作業者の快適性と安全性のために、全量換気方式を用いる。給気はフィルターを通すこと。

8.3.4 Sterilisation (滅菌)

無菌調製用のアイソレーターは、表面消毒 (または微生物汚染除去) を行う必要がある。これには、過酢酸、過酸化水素のガスまたは蒸気を用いること。病院薬局では、システム内の蒸気が循環しないオンライン蒸発方式が最も広く使用されている。

滅菌機のタンクには、約45°Cに加熱された消毒薬が入っている。生成された蒸気は、圧縮空気を使ってチャンパー全体に行き渡るようにさせる。消毒剤は非浸透であるため、蒸気がすべての表面に行き渡るように、空気を循環させなければならない。部品を持ち上げ、消毒の間は位置をずらし、グローブやスリーブは吊るして、蒸気が確実にまんべんなく行き渡るようにすること。

RABSまたはアイソレーターとパスボックスの開口部の接続システムは、アイソレーター内の封じ込めと滅菌性を確保するため、二重のインターロックドアを用いること。アイソレーター内の消毒は、生物学的指標を用いて確認されなければならない。

アイソレーターの消毒には、過酢酸もしくは過酸化水素の2種類が用いられる。過酢酸は使い勝手がよく、病院内薬局で有効性が証明され長年使われている。過酢酸は腐食性で刺激性があるので、取り扱いには注意が必要である。クローズドシステムの容器に入れておくべきである。プラスチック素材が過酢酸で腐食しないことを確認すること。過酸化水素は過酢酸に比べて腐食性が少ないが、厳格な温度と湿度の管理を要する。また、過酸化水素を使用する場合、負荷の再現性が重要である。これは、病院での日々の業務では実現が難しい。

アイソレーターを除染サイクルの間に何日も使用する場合、使用頻度に問題ないことを検証する必要がある。検証にて設定されたこの頻度は、生産データがアイソレーター環境の微生物学的品質の劣化を示した場合、再評価を行い、検証回数を増やすべきである。

アイソレーターの完全性が損なわれた場合、除汚サイクルを実施する必要がある。完全性は、停電、バルブの故障、不十分な過圧、グローブや縫い目の穴、その他の漏れによって影響を受ける可能性がある。完全性の破綻は調査しなければならない。環境が汚染された可能性があるとして判断された場合、その汚染によって影響を受ける可能性のある製品はすべて不良品とされるべきである。

8.3.5 RABS and isolator location (RABS とアイソレーターの設置場所)

RABSやアイソレーターが設置される部屋の要件や分類については、これまでも多くの議論がなされてきた。RABSまたはアイソレーターの設置とISOクラス5の作業空間を維持する能力は、無菌細胞毒性薬の調製に適用できるBUDに影響を与える。細

胞毒性薬の調製に用いるC-PECを設置するクリーンルームの仕様については、セクション8.1参照。セクション8.1に記載されたクリーンルーム内にあるC-PECで調製される製剤に適用されるBUDは、以下の基準を満たす場合、ISOクラス8の空気質を満たすクリーンルーム内に置かれたアイソレーターで調製される製剤にも適用することができる。

- (a) 高信頼性搬送ポートは、サプライ、原料、部品、デバイスをアイソレーターに出し入れするために使用する。
- (b) アイソレーターの除染は、殺菌効果のある薬剤をアイソレーターチャンバー全体に行き渡らせるジェネレーターを使用する。
- (c) アイソレーターは、少なくとも0.05インチの水柱の過圧を一定に保つ。
- (d) 製造者は、アイソレーターが材料の移動中も含め、ISOクラス5の条件を継続的に満たすことを示す文書を提供する。

8.3.6 Transfer systems (搬送システム)

RABSやアイソレーターのメインチャンバーへの薬剤や供給品の搬入や最終製剤の搬出には、搬入搬出システムが使用される。搬入搬出システムは最終製剤の無菌化および細胞毒性薬の封じ込めを行う。キャビネットと部屋の間のドア、トランスファーチャンバーとメインチャンバーの間のドアが同時に開かないように、二重のインターロックドアを使用する必要がある。

アイソレーター搬入搬出システム

以下のEもしくはFの搬入搬出システムによってのみ、内容物を永久に封じ込め、作業者を保護することが可能である。その他の搬入搬出システムは、アイソレーターが陽圧式であれば無菌調製に適しているが、化学物質の封じ込めに適しているとはならない。

搬入搬出システムA (マウスホール型) : 使用禁止。装置の壁に穴が開いており、内部と外部の空気が直接通気する。

搬入搬出システムB : 使用禁止。パスボックスにHEPAフィルターがついていない。周囲の環境や装置内部の空気が汚染されるリスクがある。

搬入搬出システムC : 使用禁止。パスボックスにHEPAフィルターはついていないが、陰圧で装置を稼働している場合には、微生物汚染のリスクがあり、陽圧で装置を稼働している場合には周囲の環境が化学物質で汚染されるリスクがある。

搬入搬出システムD : 使用禁止。パスボックスにHEPAフィルターがついており、二重ドアは両開きになっている。このシステムに最終製剤および廃棄物は用いられない。

搬入搬出システムE : パスボックスは二重ドアで、二重のHEPAフィルターがついており、滅菌済みのアイソレーターに接続する前に常にガスによって滅菌（物体が入っているか、いないかにかかわらず）されている。通常、この搬送システムは、アイソ

レーターの無菌された区域に物品を搬入する際に用いる。

搬入搬出システムF：この高速トランスファーシステムは、二重のインターロックドアがついており、2つの別個の無菌封じ込め装置の接続が可能である（例えば、アイソレーターと使い捨てプラスチック製容器など）。通常、密閉されたプラスチック製容器に入った最終製剤を周囲の環境との接触がない状態で搬送するために使われる。このシステムは製品の無菌性を維持し、あらゆる化学的汚染を封じ込めることができる。また、二重のインターロック式ドアにより、それぞれの完全密封性（シール）に影響を与えることなく、2つの無菌アイソレーターを接続することができる。

チューブによる方法やふた付き容器などを使って、密閉状態のまま器具を取り出す方法もある。ふた付き容器を使った方法によって、廃棄物を密閉されたバッグに入れて外部環境と接触なしに運び出すことができる。これは、最終製剤を取り出す際に使われるシステムとは全く異なる。

8.3.7 Monitoring (モニタリング)

モニタリングは定期的に行う必要がある。モニタリングの目的は、RABSまたはアイソレーターが仕様通りに稼動するかを確認することである。物理試験はキャビネットの設置時、および設置後定期的に行う。HEPAフィルターの交換など、設置に変更があった場合は必ず物理試験を繰り返す必要がある。物理試験には以下が含まれる。

- (a) HEPAフィルター（DOPテスト）の完全性チェック
- (b) 一方向気流キャビネットの気流制御
- (c) 空気循環（スモークテスト）
- (d) リークテスト
- (e) 圧力チェック
- (f) 粒子状物質による汚染
- (g) 温度と湿度
- (h) 騒音測定

HEPAフィルター安全性試験（DOPテスト）

HEPAフィルターは、セクション8.2.5頁の記載通りであるか確認すること。DOPテストは6-12ヶ月ごとに実施する必要がある。

リークテスト

RABSやアイソレーターの密閉性は、定期的にチェックしなければならない必要不可欠で重要な要素である。ここでは、漏出の有無、漏出箇所および漏出率の2つのパラメータをチェックする必要がある。リークテストは構造上の接合部、継ぎ目、ガスケット、グローブポート、メインチャンバーへの出入り口などに未密閉部分があるかどうかを確認する。リークテストは毎月実施することが望ましい。

スモークテスト

スモークテストは、セクション8.2.5項の記載通りに実施すること。

風速試験

空気流が一方向流のアイソレーターについては、8.2.5頁の記載通りに気流制御の速度を測定すること。

騒音試験

騒音試験は、セクション8.2.5項の記載通りに実施すること。

圧力差試験

RABSとアイソレーターの圧力は連続的にモニターしなければならない。圧力に異常があった場合は警報装置が作動するようにしなければならない。圧力制御については、標準圧力計を用いてチェックする。この試験により、グローブの差し込みと引き出し、メインチャンバーへの出し入れ、追加容量への接続などによる圧力の変化について、RABSまたはアイソレーターの反応時間を評価することができる。この試験の目的は、静止時の圧力調整が安定しているかどうかを確認することである。また、この試験では、通常のキャビネットの稼動状態での圧力アラームの値が適切であるかどうかを確認することができる。

換気交換率

1時間当たりの換気率（単位：V/h）は、給気する気流制御をRABSまたはアイソレーターの体積で除して求める。風速計で瞬時の速度計測を行う。風速は平均値で求める。この結果はRABSやアイソレーターの仕様に適合したものでなければならない。

微生物モニタリング

微生物モニタリングは、セクション6に記載されているように、定期的の実施されなければならない。微生物汚染の最大レベルは、能動的または受動的なエアサンプリングおよび表面サンプリングによって調査し、ISOクラス5の環境に該当しなければならない⁷。表面サンプリングは、作業終了後、洗浄と除染除去を実施する前に採取する。サンプルを採取した箇所に培地が残って、微生物が繁殖しないように、サンプル採取後は直ちに入念に洗浄しなければならない。

粒子計測

粒子測定により、アイソレーター内の粒子濃度がISOクラス5環境の基準に適合しているかどうかを確認する（セクション6参照）。この試験ができるのは、光学式微粒子計測器のみで、アイソレーター内で計測する。試験する場所は、重要な機能をもつ場所で実行する。例えば、ワークステーション、グローブやスリーブとの接合部分、ドアなどである。粒子測定は3ヶ月に1回行う必要がある。

アイソレーターの滅菌効果

この試験では、生物学的指標体（BIs）を用いて表面の殺菌効果について判定する。各BIには、6logの枯草菌または好熱性細菌の孢子が植菌される。その後、BIsはアイ

ソレーター内の特定な場所、特にドア付近などの重要な区域に重点的にばらまく。消毒剤で処理された後、BIsを培養液（トリプトカゼイン大豆）に植菌し、BIごとに適切な温度（好熱性細菌の場合は55°C～60°C、枯草菌の場合は30°C～35°C）を保って14日間培養する。14日後に増殖が観察されてはならず、連続して3回試験を行い、6logの減少を認めなければならない。

さらに、除染サイクルを完了後に、通気試験を行うこと。この試験は消毒薬が、作業員、環境、最終製剤の安全性に適した残留濃度まで減少するのに必要な通気時間を決定するものである。この試験には、反応性ドレーゲルチューブ（過酸化水素または過酢酸に感受性がある）を使用することができる。通気試験実施後、消毒サイクル、換気手順およびアイソレーターの体積に基づいて通気猶予時間が決定される。微生物や化学物質による汚染を防ぐために、RABSやアイソレーターは24時間365日稼働させることを推奨する。

モニタリングの頻度

8.4 Validation and certification (検証と適格性確認)

非経口細胞毒性薬の調製に用いるすべての装置と手順において、製剤の無菌性あるいは製品特性に影響を与えるものは、妥当性の認証または適格性確認を行わなければならない。そのために必要な書類は、承認を得て、保管し、署名されなければならない。適格性確認については、セクション6.2.12参照のこと。手順の検証については、セクション6.2.13参照のこと。

上記のモニタリング試験のほとんどは、稼動性能適格性確認（OC）または稼動時適格性確認（PC）のために使われる。一般的に実施されている試験をTable 5に示す。

Table 3. 物理的モニタリングの最低実施頻度

層流キャビネット(LFC) / 生物学的安全キャビネット(BSCs)	頻度
部屋同士の圧力差	作業開始前に、通常、日次で
HEPAフィルター(ワークステーション)両端の圧力差	作業開始前に、通常、日次で
粒子計測	作業休止時および作業時に6ヵ月に1回
1時間あたりの部屋の換気率	6ヵ月に1回
作業場上の空気流速	6ヵ月に1回
HEPAフィルター完全性チェック	6ヵ月に1回
アイソレーター：	
アイソレーター用グローブの完全性	セッションごとに視認
HEPAフィルター両端の圧力差	作業開始前に、通常、日次で
アイソレーター気圧府下テスト (グローブを付けた状態で)	週1回

Table 4*. 稼動性能適格性確認および稼動時適格性確認実施時に一般的に行われる試験

試験名	BSC- クリーンルーム	アイソレーター	OC	PC
HEPAフィルター完全性試験(DOPテスト)	×	×	×	N/A
気流制御：一方向性と風速をチェック	×	×(1)	×(2)	×(3)
封じ込め性能のリークテスト	×(4)	×	×	×
気流分布検査	×	×	×	×
1時間あたりの換気率	×	×	×	×
粒子計測	×	×	×	×
気圧差制御と警報	×	×	×	×
消毒	N/A	×	×(5)	×(6)
通気/消毒後の換気	N/A	×	×(5)	×(6)
騒音レベル	×	×	×	N/A
光度	×	×	×	N/A
チェック手順	×	×	N/A	×

*原著ではTable 5と記載

注：上記は包括的リストではない(N/A=適用不可)。

1. 一方向気流制御タイプのアイソレーターのみが対象。
2. 最終的な備品がついていない状態（棚、充填ポンプなど）。
3. 最終的な備品がついた状態。
4. クラスⅢBSCsのみが対象
5. 物品を入れない状態。
6. 物品を入れた状態

Section 9-Nonsterile preparations (非滅菌製剤)

多くの細胞毒性薬は、経口や局所といった非経口的な経路で投与される。新薬の登場により、経口投与がますます増えてきている。細胞毒性薬は、直接触れることや吸入によって曝露される可能性がある。無菌的な細胞毒性薬と同様に、非無菌的な細胞毒性薬を調製する際には、曝露対策のヒエラルキーコントロールを実行しなければならない（セクション5参照）。

9.1 Handling of tablets, capsules, and other solid dosage forms

(錠剤、カプセルなどの固形製剤の取り扱いについて)

錠剤及びカプセルは、皮膚への接触、薬剤粒子の空気中への放出、他の薬剤との化学的交差汚染を回避する方法で取り扱わなければならない。安全な作業手順は文書化されるべきであり、以下を含むべきである。

- (a) 錠剤やカプセルを取り扱う際は、手袋を使用すること
- (b) 細胞毒性薬の錠剤およびカプセルの調剤に使用する 機器は、すべてこの目的専用のもので、その旨を明確に表示しなければならない
- (c) 細胞毒性を持つ錠剤やカプセルは、機械による計数調剤を行ってはならない
- (d) また、ブリスターやオリジナルのパッケージがない状態で自動分包機 (ADC) に保管すると、粒子が発生し、デバイスを汚染する可能性があるため、保管しないこと
- (e) 錠剤やカプセルは粉碎しないこと
- (f) 内容物が破損している容器は廃棄すること
- (g) 機器は使用後すぐに洗浄すること

9.2 Extemporaneous compounding (臨時調剤)

錠剤の粉碎、脱カプセル、粉体の混合は、空気中の粒子を発生させるため、可能な限り避けるべきである。やむを得ない場合は、細胞毒性医薬品安全キャビネット (CDSC) または化合物無菌封じ込めアイソレーター (用語集参照) でこれらの行為を行う必要がある。一部の錠剤は、あらかじめ校正されたボトルやシリンジで分散させ、混合物を形成することができる。単回投与用の混合液が推奨される。メーカーが提供する説明書に従うこと。薬剤によっては、処方箋を入手できる場合がある。アンプルやバイアルを使用した即席の溶液の中には、参考となる手順で調合できるものがある。非滅菌製剤の最終製品には細胞毒性があることを表示し、その後の作業フローに関係する全ての人員に警告すること。細胞毒性薬の臨時調製に使用する器具は、すべて専用のものを使用し、その旨を明記しておくこと。使用後の機器は、直ちに強アルカリ性溶液で洗浄し、その後、中和剤を用いて洗浄し、水洗するか吸水性パッドで拭いて残留しないようにする (セクション13参照)。

バッチドキュメントの要件については、セクション11参照。

9.3 Facilities, biological safety cabinets (BSCs), and personal protective equipment (PPE)

(施設、生物学的安全キャビネット (BSC)、個人用保護具 (PPE) など)

細胞毒性薬の臨時調製は、非経口細胞毒性薬抗がん薬と同じ条件下で行うこと。調製は、専用の別室で行う。この部屋には警告標識を掲げ、トレーニングを受けたスタッフのみに限定する。スピルキットをすぐに利用できるようにすること。

この部屋は、粒子状物質による汚染を薬局の他の場所に広げるリスクを最小にするため、陰圧で運用する必要がある。

計量、粉碎、混合、カプセル充填など、粒子発生の可能性のある作業はすべてクラス I の BSCで行うべきである。クラス I の BSC は、オペレーターの背後から空気を抽出し、腕、手、および製品の上を流れ、キャビネットの上部で排気される。詳細については、セクション 8 参照。

クラス II B2 の BSC も使用可能だが、粉体や特殊な汚染がクリーンルームに放出される危険性が高いため、無菌と非無菌の混合作業には使用しないこと。この場合、実験室で使用する手袋を装着したバッグのような使い捨てのシステムが望ましい。

専用 BSC クラス II B2 の代わりに陰圧 BSC クラス III がある。キャビネットの排気内に設置された HEPA フィルター、およびそのような追加フィルター設置することができる。ダクトの配管内を陰圧にするため、屋上のブースター換気を利用して、取り出した空気を外部に排気する。

細胞毒性薬用安全キャビネットは、6ヶ月ごとにバリデーションを行う必要がある。

細胞毒性無菌製剤の調製に記載されたものと同様の衛生条件が、細胞毒性無菌製剤の調製にも適用される。

非滅菌製品の準備手袋を着用する前と着用した後に手を洗うこと。飲食や喫煙は禁止。無菌細胞毒性製剤の調製には、PPE を使用しなければならない。PPE はガウン (セクション 6 参照)、非滅菌手袋 (化学療法用手袋と表示されている)、マスク (ヨーロッパ/オーストラリアでは P23、北米では N95) で構成されている。

【国内曝露対策ガイドラインでは】

非無菌 HD 調製 (傾向 HD の散剤混合、錠剤の粉碎など) は、無菌調製区域と別の調製区域を設定し実施する。非無菌 HD 調製は、クラス I の BSC で実施されなければならない。クラス II の BSC または、アイソレーター (CACI) の使用も可能である。ただし、無菌調製のために使用している BSC、アイソレーター (CACI) の兼用はしてはならない。

Section 10-Cytotoxic drug contamination monitoring

(細胞毒性薬の汚染モニタリング)

10.1 Background (背景)

医療の現場で細胞毒性薬を取り扱う医療従事者のリスクは、その薬剤固有の毒性や曝露の程度に依存する。医療施設における細胞毒性薬への曝露経路は様々であり、皮膚および吸入経路が最も一般的であると考えられるが、手や口からの曝露や注射針の針刺し事故も原因となり得る。

多くの職場環境では、有害化学物質に対する曝露限度値が設定されている。細胞毒性薬の空气中濃度に対する曝露限界値は設定されていない。しかし、可溶性プラチナ塩と無機ヒ素については、曝露限度が設定されており、これには細胞毒性薬のシスプラチン、カルボプラチン、三酸化ヒ素が該当する。

細胞毒性薬による職場の汚染を判定する方法としては、表面拭き取りサンプリングと空气中的薬剤サンプリングが主に行われてきた。これらの方法は、職場の汚染レベルと範囲を決定し、有害物質に対して安全に作業を確立するために、多くの職業環境で採用されている。

環境汚染（拭き取りサンプリングなど）や医療従事者（尿サンプリングなど）の曝露を測定した結果は、労働者の健康被害と相関がない。

一部の製薬会社では、製造施設での作業曝露限界値（OELs）を設定している。しかし、このOELは、工場で完全に自動化された生産ラインで単一の薬剤を取り扱う場合に使用されるため、病院の薬剤部門場合、OELの設定は適切ではない。多くの抗がん薬が有している遺伝毒性に関しては、安全なレベルはないため、汚染をゼロにすることが目標とならなければならない。

【国内曝露対策ガイドラインでは】

CQ18：HD曝露の把握のために定期的な環境モニタリングは推奨されるか

推奨：環境モニタリングによって曝露源を特定し対処すれば、HD曝露を減少しヒトへの害を減少させる有用な方法となる可能性がある。しかし、環境曝露と人体への臨床的影響および環境モニタリングの手法について明確なデータはない。そのため、定期的な環境モニタリングを行うことを弱く推奨する。

10.2 Conditions for exposure (曝露の条件)

労働者は、製造、輸送、調製、流通、ヘルスケアや在宅ケアの場での投与、または廃棄物処理中に曝露される可能性がある。曝露される労働者には、医師、看護師、および出荷・受取などの配達員、薬局、手術室などの清掃業者などが含まれる可能性がある。細胞毒性薬が使用されている動物病院の職員も曝露されるリスクがある。労働者は、エアロゾルの発生、粉塵の発生、流出物の清掃、汚染された表面への接触により曝露される可能性がある。

10.3 Environmental contamination (環境汚染)

1990年代初頭から、医療施設において細胞毒性薬が調製・投与される場所の環境汚染に関する研究が行われてきた。

研究者は、拭き取りサンプリング法を用いて、様々な場所で1つ以上のハザードドラッグの濃度を測定した。これらの場所には、BSC、CACI (用語集参照)、床、カウンターの上、保管場所、治療室のテーブルと椅子、薬剤を取り扱うエリアに隣接する場所などで測定されている。すべての研究で、少なくとも1種類の薬物について、ある一定の汚染が報告されており、また、分析対象とした薬物すべての汚染を報告されている研究もある。

いくつかの研究では、細胞毒性薬のバイアル瓶の外側は、しばしばバイアルに含まれる薬剤で汚染されていると報告している。サンプリング方法には、拭き取りサンプリング、適切な溶媒にバイアルを完全に浸してから抽出する方法などがある。サンプリングされる表面の性質上、薬剤バイアルの表面から回収率を算出することは困難である。サンプル採取後は、表面拭き取りサンプリング法と同様の分析方法で汚染レベルが特定可能である。

現在、がんの治療に使用されている細胞毒性薬のほかにも、有害とされる薬剤は多数存在する。したがって、有害な薬物の一部についてサンプリングしても、職場全体の汚染度を推定することしかできない。多くの細胞毒性薬が含有する遺伝毒性には安全なレベルはないため、汚染をゼロにすることが目標となる。

10.4 Sampling strategies (サンプリング戦略)

細胞毒性薬による汚染を測定する前に、適切なサンプリング場所を特定するため、現在の作業方法、機器、および作業区域のレイアウトを分析する必要がある。医療施設における細胞毒性薬による汚染のモニタリングの主な方法は、拭き取りサンプルから細胞毒性薬を回収する方法である。よく使用される細胞毒性薬については、比較的高感度のサンプリング法および分析法が開発され、表面汚染全般の指標として採用されてきた。一般的にサンプリングされることが多い薬剤は、シクロホスファミド、イホスファミド、フルオロウラシル、メトトレキサート、パクリタキセル、ドキシソルビシン、およびシスプラチンやカルボプラチンなどの白金含有薬物などである。

サンプリング戦略は、医療施設が以下を考慮して作成する必要がある。

- (a) 汚染されている可能性のある場所を特定する。ISOPP Audit Toolは、薬局の特徴を把握し、細胞毒性薬の投与経路における汚染を特定するのに役立つ。
- (b) 最もよく調製される薬剤の調査。これらの薬剤は、細胞毒性薬の職業的曝露の指標として、拭き取りサンプリングに使用されるべきである。
- (c) 調製量が最も多い曜日を特定し、その日にサンプリングする。

ルーチンサンプリングの頻度に関するエビデンスはない。少なくとも年1回のサンプリ

ングが推奨されるが、施設の方針に従うことが重要である。環境汚染のモニタリングは、機器の移動など、細胞毒性薬を調製または投与する場所に大きな変化があった場合、その1ヶ月後に行うことも推奨される。汚染が確認された場合、作業環境の汚染除去、細胞毒性薬の取り扱い及び調製に関する手順書を見直し、調製に使用する消耗品（CSTDを含む）の安全性も検討する必要がある。初期汚染除去の後、定期的な環境サンプリングにより調製を継続することができる。汚染低減のための設備や工程の変更は、1ヶ月以内に完了する必要がある。

【国内曝露対策ガイドラインでは】

CQ18（解説）より一部抜粋：環境モニタリングは曝露減の特定によって曝露を減少し、ヒトへの害を減少させる有用な方法である。しかし、どの程度の環境的曝露が人体へどのような影響をあたえるのか、環境モニタリングのサンプリング法、場所、時期、頻度といったモニタリングの手法については、根拠となる明確なエビデンスは得られていない。

第2章-IVメディカルサーベイランスより一部抜粋：USP<800>では、ワイプ法による環境モニタリングを定期的実施すべきと例示されているが（6ヵ月ごとに実施し、ワイプする箇所など）、HD汚染の判定につながる適切なサンプル数など方法は実証されていないと述べられている。

10.5 Surface sampling and analysis（表面のサンプリング分析）

細胞毒性薬による表面汚染の検査では、通常、採取用の基質として、薄葉紙や濾紙を使用する方法と、溶剤を使用する方法が検査対象の薬剤の回収に有益であることが報告されている。

他にも様々な企業において、化学物質の拭き取りサンプルを収集する方法が開発されており、こうした方法が細胞毒性薬のサンプリングに応用されている。

公表されている研究に基づいて、医療施設の対象区域でのサンプル採取計画を策定すること。

また、表面汚染を調査するため、対象となる薬剤の同定・定量に必要な分析手段が必要である。

いくつかの分析方法が論文によって公表されている。これらには、紫外線検出器付き高速液体クロマトグラフィー（HPLC-UV）、質量分析器またはタンデム質量分析器と組み合わせたガスクロマトグラフ（GC-MSまたはGC-MS-MS）、および高速液体クロマトグラフ-タンデム質量分析器（LC-MS-MS）などがある。シクロホスファミドやイホスファミドなどの薬剤にGC-MSまたはGC-MS-MSを使用する場合、分析前に誘導体化が必要である。プラチナ含有化合物は、ボルタメトリーまたは誘導結合プラズマ質量分析法（ICP-MS）を使用して分析が可能である。

サンプリング値と医療従事者の健康被害とに関係性を見出せることが困難であるため、

分析方法は医療従事者への悪影響に基づいたものではない。

Sessinkは、環境汚染と医療従事者のがんリスクとを相関させた参照値を持つ「traffic-light」モデルを開発した。リスクレベルの基準値は、0.1 ng/cm²で「緑」（許容範囲）、10 ng/cm²で「赤」（許容範囲外）である。この値に対応して、オランダでは拭き取り検査結果に対する警戒レベルと行動レベルが設定されている。洗浄後の汚染レベルを 0.1 ng/cm² 未満にすることが目標とされている。

表面拭き取りサンプルの分析を外注する場合、サンプルの採取、保管、搬送する方法を慎重に文書化し、管理しなければならない。分析のためにコントロールサンプル群（ブランク）及び対照サンプル群（スパイクされた試料）に分ける。サンプルは、ブラインドで分析できるようにコード化する必要がある。

職場で検査した後、すぐに結果が出るような新しい技術が開発されている。これらの技術は、検出された特定の細胞毒性薬の閾値レベルに対して陽性判定を行うものである。これらの技術は、分析のためにサンプルを送ることが不要なため、サンプリング戦略の一部として使用できる。しかし、汚染ゼロを目標と考えると、この閾値は安全な作業環境を示しているわけではない。

10.6 Air sampling (大気サンプリング)

医療現場における細胞毒性薬の空气中濃度を測定した研究は数多くある。ほとんどの場合、空气中の採取サンプルから細胞毒性薬が検出される割合は低く、実際に検出されても極めて低い濃度であった。その理由として、空气中の細胞毒性薬を捕捉に、ガラス繊維や紙製のフィルターなどを用いていたため、サンプリングの方法や分析技術の精度が不十分であったことが考えられる。固相吸着材はより効率的に捕集できる可能性がある。抗がん薬であるシクロホスファミドでは、固相吸着と気相吸着とで、2つの研究が報告されている。

10.7 Alternative techniques (代替技術)

細胞毒性薬による環境汚染をシミュレートするために蛍光マーカーが使用されてきた。Kromhoutらは、環境汚染を評価するための半定量的蛍光法を開発した。SpiveyとConnorは、薬剤の調製と投与をシミュレーションして環境汚染の原因を特定する際に蛍光マーカーを用いた。調製・投与時の作業者のスキルやトレーニングを評価するために、蛍光マーカーを使用したテストキットが市販されている。

10.8 Conclusion (考察)

細胞毒性薬を調製または投与する場所の汚染は、世界各国で研究が報告されている。薬剤のバイアル自体は、バイアルに含まれる薬剤で汚染されていることが知られている。ほ

とんどの曝露は経皮または吸入経路によることから、細胞毒性薬を取り扱う場所の環境汚染レベルを測定するために、表面拭き取りサンプリングおよびエアサンプリングが最も頻繁に使用されている。

よく使用される細胞毒性薬については、感度の高い検出方法が開発されている。しかし、多くの細胞毒性薬やその他のハザードドラッグが医療現場で使用されているため、研究では総曝露量についての推定しかできない。

化学物質の汚染を減らすためには、職場の危険性を評価し、薬物を安全に取り扱い、機器を適切に使用・維持することが必要となる。

清掃手順や医療従事者の細胞毒性薬への潜在的な曝露を確認するために、表面拭き取りサンプリングによる環境汚染のモニタリングが少なくとも年1回推奨される。しかし重要なのは施設の手順を確認することである。環境汚染のモニタリングは、机の移動など、細胞毒性薬を調製または投与する区域に大きな変化があった場合は、1ヶ月後に行うことも推奨される。

Section 11-Checking procedures (確認手順)

薬剤師は、がん患者に診断からみて正確で適切である治療の提供を確実に行うために重要な役割を担っている。これらの役割を果たす薬剤師または技術者は、各国の法律に従って認可され、資格を取得し、その管轄の規制を遵守する必要がある。がん治療の処方箋を確認する際に薬剤師が取るべき主な手順は以下の通りである。薬剤師は電子化された処方箋、またはそれがない場合は、標準化されたテンプレートを使用して印刷された処方箋を受け取る必要がある。処方箋は、以下の投薬に関する安全な方針を準拠して作成される必要がある。

- (a) すべての処方箋には、医薬品の一般名を記載する必要がある。
- (b) 略語は使用しない (例：5-FUは fluorouracil)。
- (c) 単語単位で一語一句読み上げる必要がある。U "は "0 "と間違われる可能性がある。
- (d) 常に数値の先頭にはゼロを使用すること (.5mg、ではなく0.5mg)。
- (e) 末尾のゼロは決して使用しない (2.0mg ではなく 2mg)。

薬剤師は処方医の署名を確認し、その処方医がレジメンを事前に入力する権限を有していることを確認すべきである。可能であれば、化学療法の処方箋を確認するがん領域の資格を持つ薬剤師は、調製に関与する薬剤師と同一であってはならない。チェックシステムには、できるだけ相互に独立したチェックできる機能を組み込むべきである。必要なチェックを全て行ったことを確認して文書にサインする手順を含む標準手順書を策定しておくこと。今後の予防策に活かすため、問題が発生した場合は必ず記録を残すべきである。日付、性別、化学療法レジメン、各薬剤の投与量、液量、その他患者のケアに関する特別な指示を明記した患者毎のワークシートを作成し、記入しておくべきである。

11.1 Clinical verification (鑑査)

化学療法を行う前に、がん領域の資格を持つ薬剤師が処方箋を確認する必要がある。確認は、少なくとも各治療サイクルの前に行うべきである。がん領域の資格を持つ薬剤師は、最適な化学療法を提供できるよう他の医療職種と協力すべきである。このセクションでは、準備作業を開始する前に完了させるべき多くの必須チェックについて概説する。薬剤師は、化学療法の臨床的妥当性について国内外のガイドラインを参照する必要がある。

11.1.1 Chemotherapy protocol (化学療法プロトコル)

使用された化学療法レジメンは、患者毎の記録用紙に記載しておくこと。施設内で使用されている標準的なレジメンリストを作成すること。薬剤師は他の医療職種と協力して、最適な化学療法および支持療法薬の計画立案を行うべきである。これらの治療レジメンは、出来る限り最適な治療を提供するために定期的に見直し、更新する必要がある。標準的なレジメンに沿わない治療を行う場合、または標準外のレジメンを使用する場合には、決められた手順を遵守しなければならない。標準レジメン以外の治療及び承認レジメンリストにないレジメンの使用は、各医療機関で認可された方法に従うことが推奨される。これには患者を担当する上級医や腫瘍内科医などの専門的な意見を受ける必要がある。薬剤師はサイクル数、1サイクルの日数、および前治療から

の休薬期間を確認する必要がある。薬剤師は、参考文献の引用を含めて承認された際の変更点なども記録しておくこと。

11.1.2 Patient profile (患者プロフィール)

化学療法を受ける全ての患者に、薬局独自のプロフィールを作成し、整備する必要がある。これを効率的に行うためには、薬剤師は以下のものをすぐに関連できるようにしなければならない。

- (a) 投与量に関する項目（年齢、身長、体重、計算上の体表面積、切断など）を含む患者のプロフィール
- (b) 主治医
- (c) 現在の治療計画（病期、化学療法レジメン、治療の目的など）
- (d) 臨床検査値
- (e) アレルギーや副作用
- (f) 過去の病歴
- (g) 過去と現在の投薬状況

この情報は常に最新のものでなければならず、化学療法の調剤を行うたびに確認しなければならない。

11.1.3 Body surface area (体表面積)

薬剤部門は、処方医が算出した体表面積をチェックする手順を実施しなければならない。計算方法と使用する体表面積の種類は、各医療施設で統一し、患者を治療するすべての腫瘍医と血液内科医が同意している必要がある。可能であれば、処方するパソコンでプログラミングして、自動で計算されるべきである。これをチェックし、確認した旨を記録し、サインすること。薬剤師が修正した場合も記録しておくこと。

11.1.4 Dose calculations (投与量の計算)

処方箋は、使用する化学療法レジメンと照らし合わせて確認する必要がある。最終投与からの間隔が適切でなければならない。すべての投与量をレジメンと照合しなければならない。逸脱があれば、確認して記録しておくこと。体表面積、体重、クレアチニンクリアランスなどの患者パラメータに基づく投与量は、最新の値で再計算する必要がある。各施設の方法に基づいて投与量や投与間隔を確認して、化学療法の準備を行う。また、患者の腎機能、肝機能、薬物相互作用の可能性についても考慮しなければならない。可能であれば、この計算機能は電子システムおよび患者カルテで自動的に計算されるべきである。また、医療機関において、最大1日投与量と最大累積投与量を設定することも必要である。このチェックについても記録に残して、さらに修正した場合も記録しておくこと。

11.1.5 Supportive medications (支持療法)

化学療法の処方には、適切な支持療法薬も含めなければならない。これには制吐薬、抗ヒスタミン薬、ステロイド薬、輸液、利尿薬などが含まれる。

11.1.6 Laboratory parameters and patient organ function (臨床検査値と臓器機能)

治療の準備を始める前に、薬剤師は臨床検査値をチェックする必要がある。このチェックには、白血球分画を含む全血液値、血清クレアチニン、クレアチニンクリアランス、肝機能、および化学療法レジメンに示されている電解質がある。肺機能や左室駆出率などの特殊な臓器機能も、レジメンまたは薬剤の毒性プロファイルで指示されている場合にはチェックすべきである。新しい薬剤を使用するときは、他の検査も必要となることがある。化学療法薬を事前に準備する場合は、必要な検査結果を確認し、薬剤師または治療担当医師が承認するまで、化学療法薬を薬局から部外へ搬送したり、投与したりしないような厳格な手順が定められていなければならない。

11.2 Preparation checks (調製時の確認)

調製の各段階でのチェックがある。これには調製に必要な資材、投与量と液量の計算のチェック、そして最終的に調製した薬剤のチェック（使用した薬剤と使用液量、ラベル、包装）が含まれる。要した容器と希釈液をチェックし、薬剤の安定性や、保存期間が適していることを確認する必要がある。すべてのデータは、標準化されたワークシートに記録するか、調製ごとに電子カルテに記録する。調製する全ての薬剤について、溶解、希釈、ラベル付け、包装作業に関する手順書が必要である。細胞毒性製剤の調製に使用される全ての薬剤及び希釈液のロット番号及び有効期限を検索する標準的な手順を定めて実施すること。

11.2.1 Assembly of raw materials (物品の調達)

調製に必要なすべての物品は、安全キャビネットまたは無菌製剤用アイソレーター（CACI用語集参照）に入れる前に、担当の薬剤師または上級技術者がチェックする必要がある。このチェックは、自施設の管理区域における調剤に関する規制を遵守しなければならない。このチェックでは、薬剤と規格の選択が正しいこと、溶解液と輸液バッグ（液量、液剤、容器）が適切であることを確認する必要がある。バイアルの数量及び一部だけ使用したバイアル内の残量も確認すること。全薬剤の保管方法及び有効期限を確認する。作成されたラベルと記入されたワークシートが正しく一致しているかを確認する。担当者は、これらのチェックが終了した際にサインすること。

11.2.2 Preparation (準備)

無菌操作を行う作業者は、使用する薬剤の分量を計算すること。利用可能であれば、検証済みのコンピュータープログラムを使用すること。輸液に薬剤を追加する場合、追加した量は作業者が記録し、確認できるシステムがあるべきである。一度に準備するのは一人分の患者の薬剤のみとすること。安全キャビネットまたはCACIには、常に1つの薬剤しか置いてはならない。

医療機関は、実際に調製するために必要な量に近いバイアルサイズを選択する。例えば、ドキシソルビシン70mgを調製する場合、50mgと20mgのバイアルを用いる。このア

ブローチにより、薬剤を過剰に加えたり、細胞毒性薬剤を無菌室から元の場所に戻したりする必要がなくなり、リスクを抑えることができる。また、この方法によって作業者は薬剤師によって異なる様々な用量を確認することなく、無菌エリア内で作業することができる。この方法で行った場合、未開封または使用済みのバイアルを後で使用するために安全キャビネットまたはCACIに残してはならない。この方法の欠点は、薬局が様々なサイズのバイアルを在庫しなければならず、規格違いの取り違えにつながる可能性があることである。

マルチドーズバイアルを使用する場合、調製済みの薬剤を安全キャビネットまたはCACIから取り出す前に、使用量と使用した薬剤を確実にチェックする手順を設けなければならない。このチェックは薬剤師が行わなければならない。そして、残った溶液は後で使用するために専用のエリアに保管する。この方法は、薬局がストックしておかなければならない製品の種類を減らすことができ、より経済的になる可能性がある。さらに、無菌操作はよりシンプルで迅速、かつ作業者にとってより安全なものとなる。デメリットは、薬剤師による用量チェックが重要になることである。

輸液バッグに加えた薬剤の量を確認できる手順が定められていなければならない。安全キャビネット又はCACIに出し入れする薬剤の量を薬剤師が目視でチェックして文書に記録する用量照合法を使用してもよい。医療施設によっては、輸液バッグに薬剤を加える前にシリンジの目盛りから液量を確認したり、または引き戻したシリンジに入っている液量で確認したりする方法も用いられる。

また、バーコードで薬剤を確認し、天秤とソフトウェアを使って重量を測定して、追加した薬剤量を確認することも可能である。いずれの方法でも、汚染防止のため、クリーンルームやCACIから出す前に適切に密封する必要がある。

確認は、安全キャビネットまたはCACIに設置したカメラとモニターによって行うこともできる。モニタリングは、調製された細胞毒性薬が患者に投与される前に実施されなければならない。確認する薬剤師又は薬局技術者が、一つ又は複数の手順が正しく行われていないことに気付いた場合、その時調製した全ての細胞毒性薬を廃棄しなければならない。さらに廃棄したことは調製記録に記入されなければならない。その他の品質管理方法として、高速液体クロマトグラフィー (HPLC)を使用することができる。しかし、この方法はコストが高く、実現できないことが多い。

11.2.3 Finished product (完成品)

調製済の薬剤は、払い出す前に薬剤師または経験豊富で資格を持った技術者（鑑査者）が、管轄の規制で認められている厳格な手順書に従ってチェックしなければならない。調製量について、計算でチェックを行い、使用される全ての薬剤が適切であった旨を確認する必要がある。完成品の目視検査は、鑑査者が微粒子、透明度、色を確認し、容器に漏れの可能性がないかをチェックする。調製工程で使用された薬剤量をチェックできるシステムを使用すること。ラベルに記載されている以下の項目（患者

名、病院登録番号、薬剤名、用量、液量、投与経路、点滴時間、調製日時、有効期限、保管方法、その他警告・注意事項など)を確認すること。髄腔内に投与する細胞毒性薬には、「髄腔内使用のみ」と表示すること。調製済薬剤にシールが貼られていることを確認すること。最後にチェックしたことを確認して、薬剤師はサインしなければならない。

薬局から払い出す前に、調製した薬剤と処方せん内容があっているか確認する必要がある。これを確認する薬剤師は、処方せんを鑑査した薬剤師と同じであってはならない。

11.2.4 Non-pharmacist staff (非薬剤師スタッフ)

細胞毒性薬の調製及びチェックに関与する薬剤師以外のスタッフには、資格を有する調剤技術者及び登録前の大学院薬剤師が含まれる場合がある。国によって技術者の認定要件は異なる。少なくとも、経験豊富な薬剤師が承認するような社内研修や資格認定を終えている必要がある(セクション4参照)。無資格の技術者、薬局助手、薬局の学部生は、これらの薬剤の調製やチェックを行うことを許可されるべきではない。

11.3 Validation (検証)

11.3.1 Validation of the product (製品の検証)

製剤の検証の目的は、製剤が許容範囲内の濃度で正しい成分が再現可能な手順で調製されており、指定の保存期間中に化学的及び微生物学的な製剤の完全性が保たれることを確認することである。微生物についての製剤の品質の検証は、一人の患者用に調製した薬剤量では量が少なすぎるため、欧州薬局方(無菌試験)の要件を満たすことが出来ず、薬局方に準じて実施することが出来ない。調製した薬剤の微生物学的品質の調査は、調製時に余った製剤を使用して微生物試験を定期的実施すること。保存期間中の製剤の微生物学試験は、培地充填試験で検査すること。

最終製剤濃度での検証を行うことは困難である。細胞毒性薬ごとに分析法が異なるからある。サンプリングする量は、患者に投与する製剤の最終投与量に影響を及ぼしてはならない。サンプリングのための余分な量を加えて調製すると、患者に投与される量に誤差が生じるリスクがある。調製過程において、最終製剤が正しい濃度であることを確認する方法を開発する必要がある。薬剤の吸引時と注入の際には、ダブルチェックを実施する必要がある。調製過程と最終製剤時にそれぞれ製品を計量することは、最終製剤の正しい濃度を保証するのに役立つ。定期的に投与量と同じ量の調製を行って確認する方法もある。保存期間中の化学的安定性は、国際的な安定性試験のデータを用いて記録しておくこと。化学的安定性は薬剤師の責任であり、以下を考慮する必要がある。

- (a) 使用した市販の製剤
- (b) 使用した希釈溶媒

- (c) 最終濃度
- (d) 使用した最終容器
- (e) 保存温度
- (f) 保管中の遮光

11.3.2 Validation of lack of cross-contamination (コンタミネーションのないことの検証)

コンタミネーションとは、調製の過程で、ある医薬品が別の医薬品に混入することを指す。病院内で調製される細胞毒性薬の場合、多くの薬剤が同時に調製される。しかし、使い捨ての閉鎖式薬物移送システムを使用し、バイアルを開封せずに処理すれば、コンタミネーションのリスクは低くなる。ただし、日常的に使用されるすべての細胞毒性薬をチェックすることは、分析方法が多様であるため、非常に困難である。コンタミネーションを確認する一つの方法は、一般的に使用される細胞毒性薬を一つ選び、その薬剤で調製過程をシミュレートし、同時に調製したプラセボ製剤の中にその薬剤が混入していないか調べる方法が一案として考えられる。また、細胞毒性薬の代わりに標識した薬剤を使用し、同じようにシミュレーションを行う方法もある。

11.3.3 Validation of computer program (コンピュータープログラムの検証)

コンピュータープログラムの検証は、コンピューターのハードウェアとソフトウェアシステムが基準に従って動作し、正確でエラーがなく出力されるかを確認することである。(セクション27参照)

Section 12-Safe administration of cytotoxic drugs and monoclonal antibodies (細胞毒性薬とモノクローナル抗体の安全な投与)

12.1 Overview (概要)

細胞毒性薬およびモノクローナル抗体 (MABs) の安全な取り扱い、医療施設内のすべての部署の共同責任事項である。職場の環境汚染や細胞毒性薬およびMABsへの曝露を減らすために、多職種によるアプローチが必要である。

標準作業手順書 (SOP) およびガイドラインは、すべてのHDsおよびMABsを安全に投与するために作成されるべきである。これらの薬物は、適切なトレーニング、能力、資格を有する看護師、医療スタッフ、薬剤師によってのみ投与されるべきである。

これらの薬物は、摂取、エアロゾル吸入、または粘膜への吸収によって薬物が体内に取り込まれるリスクがあるため、スタッフによる安全な取り扱いのための予防措置が必要となる。固体 (粒子) または液体のエアロゾル、液体のスピルや飛沫、針刺し事故などから曝露される可能性がある。

使用する製品や装置の選択は、調製や投与方法に影響を与える。例えば、調製に閉鎖式薬物移送システム (CSTD) を使用すると、調製工程や投与 (投与セットへの互換性) に影響を与えることがある (セクション7参照)。

薬局は、これらの製品・機器の選択において、安全性、使い勝手、コストを評価する重要な役割を担っている。細胞毒性およびMABsの調製と投与に関わるすべての専門家は、施設内で使用される機器の選択に参加すべきである。

きちんと調製されたにもかかわらず、製造された製品の外表面は細胞毒性薬で汚染される可能性がある。薬局で調製されたバッグやシリンジの外表面が汚染されている場合、看護師は曝露される危険性がある。薬局で細胞毒性薬を調製する際、薬局外への環境汚染につながる可能性のある工程を用いてはならない。(セクション6参照)。細胞毒性薬の非経口、経口、局所投与に使用した器具は、直ちに専用の細胞毒性薬廃棄用容器に廃棄しなければならない。

スピルした場合は、細胞毒性薬の流出対応手順に従わなければならない (セクション14参照)。細胞毒性薬を院外で投与する場合、その製剤および安全な取り扱い方法について、看護師が十分な情報を入手できるようにする必要がある。また、投与に関する手順書も作成しておくべきである。看護師は、電子式または機械式ポンプの使用、アラーム発生時の対応、事件・事故への対処について教育・トレーニングを受けるべきである。患者の排泄物は、細胞毒性を持つ汚染物質として扱うこと。患者の皮膚に接触するもの (治療用の椅子など) は、汚染される可能性があるため、同様の注意を払うこと。

12.2 Parenteral administration (非経口投与)

MABsによる曝露は、摂取または粘膜との接触を介して起こる可能性がある。可能性は低い、本製品の投与中に飛沫により曝露される可能性がある。そのため、MABsの投与中

は、个人防护具（PPE）を着用する必要がある（セクション22参照）。細胞毒性薬によって汚染されているバッグやシリンジを投与セットに接続したり外したりする際、看護師は曝露のリスクにさらされている。従って、看護師は事前に個人用PPEを着用しておく必要がある。CSTDは、環境汚染を軽減することが示されている。細胞毒性薬の投与には、CSTDの使用が推奨される。投与セットは、細胞毒性薬の入った輸液バッグから取り外してはならない。投与ラインは、細胞毒性が無い溶液で十分に洗浄した後に取り外す。輸液バッグは、可能な限りチューブを残したまま取り外す。投与ラインの接続または取り外した後、看護師は手袋をはずし、石鹸と水で手をよく洗うこと。

12.3 Oral administration (経口投与)

錠剤やカプセル剤などの経口剤は、個包装（1回投与分の一包化）にすることが望ましい。可能であれば、患者が自分で服用することが望ましい。コーティングされた錠剤やカプセルを投与する場合は、細胞毒性薬耐性の手袋を着用すること。もし、錠剤がコーティングされていない場合、または細胞毒性薬の液剤を経口投与する場合は、全てのPPEを着用すること。

細胞毒性薬の経口製剤は、薬剤師の指示なしに粉碎、溶解、その他の変更を行ってはならない。薬局での調剤や経口投与製剤の変更については、セクション9参照すること。

【国内曝露対策ガイドラインでは】

第2章-III-2-3)-3より一部抜粋：ケア提供者が内服介助する場合は、錠剤・カプセルの場合は、一重の手袋を使用し、直接薬に触れる場合は二重手袋を使用し介助する。散剤の場合は、飛散を考慮し、二重手袋、眼・顔面防護具、呼吸器防護具を使用する。液剤の内服の場合は、介助者は二重手袋、ガウンを使用し、吐き出すことが予測される場合は、眼・顔面防護具、呼吸器防護具を使用する。

12.4 Topical administration (局所投与)

クリームやローションなどの外用剤は、衣服やリネンを保護するために包帯で覆うこと。密閉包帯は薬剤の経皮吸収を増加させる可能性がある。薬剤師は、適切な包帯の使用について他のスタッフに助言する必要がある。

Section 13-Cleaning procedures (清掃手順)

清掃手順は、細胞毒性薬を安全に取り扱う管理統制の一部である。これらの手順は、細胞毒性薬が取り扱われる区域の環境汚染を制御し低減するものである。

洗浄手順には、不活性化、除染、洗浄、消毒が含まれ、その手順は、法的要件に基づいている必要がある。USPまたはPIC/Sのガイダンス、および洗浄する機器の製造業者の推奨事項を参照すること。本セクションにおける「消毒剤」という用語には、抗菌剤、除菌剤が含まれる。

13.1 Cleaning the C-PEC, including automatic equipment for aseptic preparation

(無菌調製用自動装置を含む C-PEC の洗浄)

換気装置の洗浄、消毒、調整は、トレーニングを受けた薬剤師や技師が文書化された手順書に従って行う。

13.1.1 Personal protective equipment (PPE) (also see Section 6) (個人防護具)

(セクション 6 参照)

PPEには、ゴーグルまたはフェイスシールド、二重手袋、長袖で袖口が絞られている低浸透性の前面が閉じたガウン、マスク (ヨーロッパ/オーストラリアではP2/3、北米ではN95)、ディスポーザブルの毛髪カバーが含まれる。細胞毒性に関する安全な取り扱いのガイドラインを参照のこと。

すべての洗浄工程において、PPEを着用する必要がある。手袋は、使用する洗剤、洗浄剤、消毒剤、不活性化剤に対する耐薬品性を備えていなければならない。飛沫がかかる可能性がある場合は、フェイスシールドを着用しなければならない。手袋を外した後は、すぐに石鹸と水で手を十分に洗わなければならない。

13.1.2 Cleaning agents (洗浄剤)

洗浄剤には、界面活性剤、塩素系薬剤、アルコールなどがある。製品を選択する際は、微生物汚染度、時間、製品の効果、使用する機器、最終的な残留物などについて考慮する必要がある。70%イソプロピルアルコール (IPA) は、耐性菌の芽胞を含んでいる可能性がある。そのため、クリーンルームで使用するIPAは、 $0.2\mu\text{m}$ のフィルターを通して滅菌する必要がある。もしくは、無菌のIPAや70%エタノールを供給元から直接入手してもよい。無菌調製用密封アイソレーター (用語集CACI参照) において、70%IPAは付属のネオプレン手袋と相性が悪いため使用できない場合がある。詳細についてはCACIメーカーのガイドラインを参照されたい。滅菌IPAは、定期的な微生物汚染がないことを確認する必要がある。

塩素系薬剤は、様々な細胞毒性薬に対して非常に有効な除染剤となるため細胞毒性物質のスパル時における洗浄や除染に有用である。しかし、腐食性があるため、生物学的安全キャビネット (BSC) やCACIのような金属への使用は推奨されない。

使用スケジュールや使用方法は、手順書に従う必要がある。希釈した溶液は、清潔な容器に保管する。滅菌され、化学的安定性が確立されていない限り、長期間保存する

べきではない。注ぎ足して補充してはならない。洗浄液は、洗浄液の汚染を避けながら、ワイパーに塗布する。HEPAフィルターへのダメージを避けるため、BSC内で洗浄液を噴霧してはならない。

【国内曝露対策ガイドラインでは】

CQ14：HDの投与管理を行う環境や床清掃の際には、界面活性剤の使用が推奨されるか

推奨：HDの投与管理を行う環境や床面の日常的な清掃の際には、界面活性剤を使用することを弱く推奨する。

【国内曝露対策ガイドラインでは】

CQ7（解説）より一部抜粋：分解薬（水酸化ナトリウム、次亜塩素酸ナトリウム、光触媒およびオゾン水）は、HDを不活化することが知られている。また、分解薬の人体への影響（喘息発症のリスク増加など）のエビデンスは低く、次亜塩素酸ナトリウムのBSCに対する腐食はチオ硫酸ナトリウムにより中和できることから、BSCの毎日の清掃に分解薬を使用することを推奨する。

CQ17（推奨）：HDが飛散、こぼれた時の曝露対策として、HDの不活化に次亜塩素酸ナトリウムの使用を弱く推奨する。

第2章-IV-1-1)-3より一部抜粋：BSCなどの清掃は、HDの洗浄と無毒化が必要である。水洗いを基本とするが、汚染した薬剤の種類によって2%次亜塩素酸ナトリウムおよび1%チオ硫酸ナトリウムを使用することを考慮する。これらの薬剤の使用が困難な場合であっても、アルコールによる清掃は避け、水拭きを繰り返し行う。1日の作業を始める前に無菌性確保を目的にアルコールによる拭き取りを行う。

13.1.3 Cleaning materials (清掃器具)

クリーンルームで使用するワイパー、モップ、消毒液などの清掃資材は、微粒子の発生が少ない材質のものを使用する。ディスパーザブルの清掃用具使用が推奨される。使用後は、他の細胞毒性廃棄物と一緒に廃棄する。

13.1.4 Timing of cleaning (清掃時期)

調製作業の開始時、または液体がこぼれた後
各調製作業の開始時、および液体がこぼれた際は、すべての物品を換気装置から取り除く。すべての表面を、まず滅菌水で洗浄する。洗浄水と洗剤で残りの薬剤と水溶性の残留物を除去する。その後、滅菌した70%IPAまたは他の効果的な消毒剤で消毒し、抗菌効果を発揮するのに十分な時間放置する。70%IPAは、換気装置の透明なプラスチック表面を損傷することがある点に注意する。

連続運転中のクラスII BSC

連続運転するクラスII BSCは、始業前、終業時、及び定期的に清掃する。24時間稼動の場合、1日のうち2～3回の清掃が必要である。

【国内曝露対策ガイドラインでは】

第2章-IV-1-1)-3より一部抜粋：BSC内の汚染レベルを低減するために、一定時間経過後、1日の作業終了時に洗浄を行う。

電源が切られているBSC

BSC を定期的なメンテナンスまたはその他の理由でオフにした場合、キャビネット内の空気を完全に清浄なものに入れ替えるために少なくとも30分間作動させた上で、使用前に清掃および消毒を行うべきである。CACIの電源を切ってから24時間以内であれば、起動時間は2分間でよい。24時間を超える場合は、チャンバーを消毒する必要がある。CACIは、消毒剤の塗布後少なくとも10分間は使用してはいけない。清浄な空気への入れ換えに要する時間は、換気装置により異なるため、換気装置の性能評価または検証により決定される。

【国内曝露対策ガイドラインでは】

第2章-IV-1-1)-3より一部抜粋：定期的なメンテナンスその他の理由で、BSCのスイッチを切った場合には、調製区域の空気が完全に排気されるまで十分に換気する。

13.1.5 Procedure for cleaning BSC (BSC の洗浄手順)

BSCの清掃手順は次のとおりである。

- (a) 換気装置の前面、側面、底面を、それぞれの面の溝方向に拭く。
- (b) 上流側から下流側（HEPAフィルターに近い方から遠い方）に向かって清掃する。
- (c) BSCの後壁から始めて、下方向に移動する。
- (d) HEPAフィルターと平行に、連続的に拭く。
- (e) コーナーに差し掛かったら、'S'字にカーブして戻る。前の拭き取りと重なるように、反対側へ。
- (f) 続けて、器具（ガスや真空バルブ、バー、フックなど）、側面、そして最後に作業面を拭く。
- (g) 洗浄終了後、アルコールを乾燥させるため、最低5分間はフードを使用しない。
- (h) 針捨て容器は、満杯となり廃棄するときまで取り出さない。

13.1.6 Procedure for decontamination (除染の手順)

定期的な除染

換気装置は、少なくとも毎週除染する。その他、細胞毒性物質のスピルが発生したとき、点検や任意の理由により装置を停止した前後、および換気装置を移動させたときに除染する必要がある。理想的には、プロセスおよびその頻度が検証されるべきである。洗剤、洗浄用滅菌水、消毒剤のボトルは、使用しないときはBSCの外にあるプラスチックで裏打ちされたシートの上に置くべきである。除染製品の選択は、細胞毒性製品、除染製品の使用時間や適用と、装置、設備を鑑みて適したものであるべきである。

除染の手順は以下の通り

- (a) 上部グリル (セクション13.1.10参照) から始め、空気の流れに沿って、上から下へ拭いていく。
- (b) 残留物が除去されるまで、滅菌水を用いて洗浄を繰り返す。
- (c) 仕上げに消毒を行う。アルコールを含ませたワイプで、トップグリル (セクション13.1.10参照) とフロントグリルを拭くとよい。
- (d) 視認窓を下に引き、洗剤液で両面を除染した後、洗浄用の滅菌水ですすいで消毒する。
- (e) 外側の手袋と使用済みワイパーは、密閉できる袋の中に入れて廃棄する。
- (f) BSCの開口部周囲を洗剤で除染し、洗浄用滅菌水で洗浄する。
- (g) 保護眼鏡を洗剤で十分に洗浄する。

除染は、可能な限り当日中に完了させるべきである。当日中に完了できない場合は、無菌調製に使用する前にBSCを30分間作動させ、清掃する必要がある。

生物学的製剤調製後の除染

細胞毒性薬とBCGワクチンの両方を1つのキャビネットでは調製することは推奨されない。膀胱注入用BCGワクチンのような生物学的製剤を同じ換気装置で調製した場合、調製後に換気装置を除染する必要がある。生物学的製剤の医原性感染を防ぐため、一部の施設では1台のBSCをBCGの調製専用にし、化学療法薬は別の場所で調製している。また、他の施設では、封じ込め装置を用いて病棟でBCGを調製している。後者の2つのオプションが望ましい。

非細胞毒性物質の混合前の汚染除去

細胞毒性薬と非細胞毒性薬の調製に同じ換気装置を使用している施設において、最後に細胞毒性薬に使用した後、換気装置を除染していない場合は、非細胞毒性薬を混合する前に除染する必要がある。1つのキャビネットでは細胞毒性薬と非細胞毒性薬の両方を準備することは推奨されない。

サンプ (排水溜め) の除染

BSCの下部は、汚染を減らすため、少なくとも週に一度は清掃する必要がある。フード下部にある排水溜め（サンプ）の清掃中は、ファンモーター（送風機）を止めてはいけませんが、ファンに吸い込まれるものがないように注意する必要がある。一部のBSCでは、これを防ぐためにファンにカバーが付いているものもある。

サンプの除染手順は以下の通り。

- (a) 作業トレイを上げる。
- (b) BSCから取り外すのではなく、BSCの裏面に立てかけるか、ステンレス製のワイヤで作業トレイを吊るすか、ステンレス製の支柱で作業トレイを支える。1.8m（6フィート）のBSCを除染する際は、腰を痛めないよう、2人で作業トレイを持ち上げたり交換したりする必要がある。
- (c) 洗剤で除染し、滅菌水で洗浄した後、アルコールで消毒してから作業トレイを交換する。
- (d) 作業トレイの下にはフィルターが設置されている。フィルターが濡れると効果がなくなるため注意が必要となる。

調製前薬剤および調製済み薬剤の汚染除去

細胞毒性薬のバイアルは、調製を行うキャビネットまたはCACIに入れる前に拭く。バイアルにスプレーすると、汚染物質が空気中や隣接する表面に移る可能性があるため避ける。

また、調製済み薬剤（HDsの入った輸液バッグやシリンジ）は除染を行ってからビニール袋に密封して病棟に搬送する必要がある。

13.1.7 Waste handling (廃棄物処理)

洗浄・除染作業中に発生した廃棄物は、ビニール袋に回収して換気装置内で密封、拭き取り後、速やかに廃棄する。

13.1.8 Documentation (文書化)

毎日の清掃・消毒、毎週の除染、毎月の排水溜めの清掃は、管理簿に記録しておく必要がある。

13.1.9 Gas sterilised CACIs (ガス滅菌済 CACI (アイソレーター))

CACIについては、上記の清掃・消毒の手順を実施する必要がある。構造部品（プラスチック壁、CACI手袋、スリーブ、ハーフスーツなど）との適合性は、使用前に確認する必要がある。清掃の手順は、密閉された構造を決して破綻しないように注意しなければならない。例えば、CACIに装着された手袋は、ISO14644-7 に準拠した「安全な交換」手順に従い取り外すこと（密閉性を損なわないこと）。メンテナンスのため、CACI の完全性が保てない場合は、化学物質のリスクに応じた適切な PPE を使用しなければならない。作業場の清掃と消毒は毎日行わなければならない。筐体の滅菌は定期的に行い、その頻度を検証する。

13.1.10 Controversies (検討課題)

BSC天井グリルの除染

BSCの天井グリルを洗剤で除染することについては、コンセンサスが不足している。一部の文献では、そのまま洗浄することを勧めているが、他の文献では洗剤で拭かないようにと注意を促している。HEPAフィルターが濡れた場合、フィルターの性能に影響を与え、その機能が損なわれる可能性があるためである。

消毒剤を交互に使用すること

ASHPの無菌製剤の品質保証に関するガイドラインでは、消毒剤を交互に使用する必要性には異論があると記述している。AkersとMoore,による報告では消毒剤を交互に使用することを推奨していない。文献検索では、消毒剤の定期的な変更の根拠はほとんど見つからなかった。しかし、酸性とアルカリ性のフェノール系消毒剤を交互に使用することで、硬質表面に付着したシュードモナスの耐性が低下することが判明している。耐性菌の発生は、効果のない消毒剤の使用、効果以下の濃度、効果以下の接触時間に起因すると思われる。

一般に、問題がない限り、消毒剤を変更する必要はない。変更する前には、問題の原因を特定する必要がある。

消毒剤で残る残留物

消毒剤の残留物については、2つの意見がある。一つは、消毒洗浄剤を使用した場合の残留物は、静菌効果があるのではないかという意見である。もう一つは、クリーンルーム内では残留物は許容されず、残留物はアルコールまたは水による洗浄で除去されるべきであるという意見である。

殺芽胞性消毒剤

通常の消毒剤はバチルス菌のような細菌内孢子には効果がないため、殺芽胞性消毒剤を定期的（例：毎週、毎月）に塗布する必要がある。ただし、殺芽胞性消毒剤の多くは毒性が強く、腐食性もあるため、日常的に使用することはできない。

不活化剤

NIOSH アラートは、各業務の前後および作業シフトの終了時に、不活性化剤および洗浄剤で作業面を清掃することを推奨している。多くの医薬品メーカーは、一部のHDsの適切な不活性化剤として、強アルカリ性洗剤の使用を推奨している。研究者は、次亜塩素酸ナトリウム（漂白剤）のような強力な酸化剤が、酸化作用が適切な一部のHDsの不活性化に効果的であることを示した。しかし、漂白剤はBSCのステンレス表面を腐食したり、一部の細胞毒性物質と反応したりする可能性がある。例えば、ミトキサントロンの製品安全データシートには、漂白剤で分解すると塩素ガスが発生する可能性があると記載されている。また、加水分解によって不活性化される薬剤もあることから、これらの問題は、最近見直されてきている。

1つの製品ですべての危険物を除染できるわけではない。

【国内曝露対策ガイドラインでは】

CQ7：毎日のBSC内の清掃に分解薬（次亜塩素酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、オゾン水、近紫外線反応型光触媒法）を使用することは推奨されるか

推奨：分解薬は、人体への影響（喘息発症のリスクなど）やBSCの腐食についても懸念されるが、人体への影響（喘息新規発症のリスクなど）のエビデンスは低く、BSCの腐食が懸念される次亜塩素酸ナトリウムはチオ硫酸ナトリウムにより中和が必須である。加えて、分解薬は一部のHDの不活性化に有効であることから、BSCの毎日の清掃に分解薬を使用することを弱く推奨する。

13.2 Cleaning rooms (クリーンルーム)

この基準では、クリーンルーム（無菌製品を準備するために指定されたエリア）を説明するために、USP797の用語を使用する。換気装置は、前室／区域に隣接するバッファゾーン／区域に設置されている。

13.2.1 Buffer zone (バッファゾーン)

個人防護具を着用すること。PPEはセクション13.1.1に従って着用すること

作業面

カウンターの上や供給カートなど、すべての作業面は毎日清掃・消毒する必要がある。作業面は、まず水と洗剤で洗浄し、水溶性の残留物を除去する。その後すぐに、滅菌された70%IPAまたは他の効果的な抗菌剤で消毒し、抗菌効果を発揮するのに十分な時間放置する。

カート、テーブル、腰掛け、椅子

クリーンルーム内で使用されるカート、テーブルなどの大型用具は、洗浄・消毒が容易な材質のものを使用すること。ステンレス製が推奨される。腰掛けや椅子は、クリーンルーム用のものを使用する。カート、テーブル、腰掛け、その他の硬質表面は、毎週、また微生物汚染のリスクを高めるような出来事の後には、清掃と消毒を行う必要がある。

保管棚

保管棚は、少なくとも週に一度はすべての物品を空にして清掃し、適切な薬剤を使用して消毒する。

無孔質で洗浄可能な表面

クリーンルームの床は、定期的に消毒できるように、無孔質で洗浄可能な材質であることが望ましい。カーペットや多孔質の床、タイル張りの壁や天井は適切に洗浄・消毒することができないため、クリーンルームに適さない。

床

クリーンルームの床は、無菌操作が行われていない時に、少なくとも毎日1回モ

ップがけで清掃する。フロアモップはバッファゾーンと控室の両方で使用することができるが、この順序でのみ使用する。モップがけは、手順書に記載された承認された薬剤を使用し、トレーニングされた監視員の監督下において清掃員が行うことができる。

冷蔵庫、冷凍庫

冷蔵庫、冷凍庫、棚、その他薬局で調製された無菌製品を保管する場所は、常に清潔に保つ必要がある。

その他の器具

最終製品と接触しない機器は、クリーンルームに設置する前に、適切に洗浄、すすぎ、消毒する必要がある。

換気装置の外装の除染

換気装置の外表面は、毎週、洗剤で除染し、洗浄用滅菌水で洗浄し、消毒する必要がある。70%IPAは、一部の換気装置の透明なプラスチック表面を劣化させることがある。

きれいなところから汚いところへ清掃

清掃は、部屋の中で最もきれいな場所から最も汚れている場所へと進める必要がある。これには、天井から床までの清掃手順と、換気装置から出口に向かって外側へ移動する手順が含まれる。HEPAフィルターがある場合は、その向きも考慮して清掃を行う必要がある。

天井と壁

天井と壁は、少なくとも毎月、または清潔さを保つために必要に応じて清掃する必要がある。

消毒剤と洗剤

消毒剤および洗剤は、微生物汚染を防止するために適切なものを選択するべきである。適合性、有効性、不適切または毒性のある残留物について慎重に検討する必要がある。使用スケジュールや使用方法は、手順書に従う。希釈した溶液は、清潔な容器に保管する。滅菌され、化学的安定性が確立されていない限り、長期間保存すべきではない。残量が減った容器に注ぎ足して補充してはならない。洗浄液は汚染を避けながらワイパーに塗布すること。

清掃資材

クリーンルームで使用するワイパー、モップ、消毒液などの清掃資材は、粉塵の発生が少ないものを使用すること。清掃資材は使い捨てを推奨する。使用後は、他の細胞毒性廃棄物と一緒に処分する。

すべての清掃用具は、クリーンルーム専用とし、脱落しないものを使用すること。ワイパーはディスポーザブルにする。清掃用具を再使用する場合は、使用後に洗浄・消毒を行い、次の使用まで清潔な環境で保管する。

廃棄物の処理

注射針などの廃棄物は、クリーンルーム内にためないような運用を確立しておく。
廃棄物は適切なビニール袋に回収し、速やかに廃棄する。

13.2.2 Anteroom (前室)**備品・機材**

控室で輸送用ダンボール箱から取り出した消耗品や機器は消毒剤で拭き取る必要がある。消耗品が密封されたパウチに入っている場合は、クリーンルームに導入する際にパウチを取り出せば、個々に消毒する必要はない。輸送用ダンボール箱はクリーンルームに持ち込まない。

管理担当者

トレーニングを受け、指示された管理担当者は、文書化された手順に基づき、少なくとも週に一度、前室の清掃及び消毒を行う。

床面

毎日清掃・消毒する。必ずバッファゾーンから前室方向へ行う。

保管棚

保管棚は、少なくとも毎月、すべての物品を空にし、清掃・消毒する必要がある。

13.3 Cleaning of equipment and material used for oral and topical drugs (nonsterile)**(内服・外用薬に使用する器具・材料 (非滅菌) の洗浄)**

作業者は、細胞毒性薬の調製、投与、廃棄の際、エアロゾルや粉塵の発生、スピルの清掃、汚染された表面への接触により、細胞毒性薬に曝露される可能性がある。一般に非経口投与される細胞毒性薬の取り扱いにより生じると認識されているが、経口または局所投与用に調製された薬剤でも曝露される可能性がある。

経口または外用細胞毒性薬の調製に使用されるすべての器具は専用とし、これら薬剤の調剤にのみ使用されるべきである。次の器具は専用とし、細胞毒性薬以外の調剤に使用してはならない。例えば、乳鉢、乳棒、ガラス板、ヘラ、混合器、チューブ絞り器などである。これらの器具は、すべての非細胞毒性薬用器具とは別に洗浄する必要がある。

13.3.1 Preparation in a BSC (BSC の準備)

計量、粉碎、混合、カプセルの充填など、粒子の発生が予想される作業はすべてクラス I または II の BSC で行うべきである (セクション 9 参照)。

文書化された手順

クラス I BSC は、手順書に従って洗浄および汚染除去を行う必要がある。

個人防護具

PPE は、セクション 13.1.1 に従って着用する必要がある。

作業の開始時、または液体がこぼれた後

それぞれの調製作業の開始時および液体がこぼれた後は、すべての物品を BSC から取

り出す。すべての表面を、まず洗浄用滅菌水と洗剤で洗浄し、遊離物質と水溶性の残留物を除去する必要がある。

13.3.2 Preparation outside a BSC (BSC 外の準備)

個人防護具

PPEをセクション13.1.1に従って着用する。

作業面

作業面は水で希釈したアルカリ洗剤で洗浄し、作業の前後に水ですすぐ。

機器

汚染された器具は、水で湿らせたガーゼで初期洗浄し、洗剤で除染してからすすぐ。ガーゼは細胞毒性薬により汚染された廃棄物として処理する。

廃棄物の処理

未使用または使用不能となった非注射剤形の細胞毒性薬は、危険な注射剤やその廃棄物と同じ方法で廃棄する。

13.4 Validation of cleaning processes (洗浄工程の検証)

検証の目的は、洗浄工程で微生物的、化学的、その他の汚染物質が除去または不活性化されたことを確認することである。

13.4.1 Microbiological validation (微生物学的検証)

洗浄工程の微生物学的検証は、洗浄作業の前後に接触プレートまたはスワブを用いる。無菌CACIの場合、滅菌プロセスの有効性は生物学的指標 (BI) を用いて検証されなければならない。

13.4.2 Chemical validation (化学的検証)

管理区域で同時に使用される薬剤は多様であるため、細胞毒性薬を扱う場合、洗浄プロセスの化学的検証は複雑となる。一つの方法として、最も一般的に使用される細胞毒性薬 (例えば、フルオロウラシル、メトトレキサート、イホスファミド、シクロホスファミド) を洗浄前後の表面のワイプサンプリングで調査することができる。分析できる場合は、油性薬剤 (例: カルムスチン、パクリタキセル) の調査も行うべきである。洗浄により、細胞毒性薬剤がより毒性の高い成分に分解されないようにする必要がある。

Section 14-Cytotoxic spills, extravasation, and other incidents (細胞毒性薬のスピル、血管外漏出およびその他の事故)

14.1 Cytotoxic spills (細胞毒性薬のスピル)

施設内における細胞毒性薬のスピルの処理については、標準作業手順書 (SOP) を作成し、維持しなければならない。細胞毒性薬のスピルを清掃する場合、すべての清掃は流出した範囲の外側から中心に向かって行う。細胞毒性薬の取り扱いに関与するすべての職員は、スピルが発生した場合に従うべき手順についてトレーニングを受けていなければならない。このトレーニングを受けた職員の記録は保管する。

14.1.1 Spills within cytotoxic drug safety cabinet (CDSC) or compounding aseptic containment isolator (CACI – refer to glossary)

(細胞毒性医薬品用安全キャビネット (CDSC) またはアイソレーター (CACI) 内のスピル)

CDSCまたはCACI 内で細胞毒性薬のスピルが発生した場合、作業を中断し、直ちにスピルを除去する必要がある。少量のスピルであれば、吸収性のガーゼで容易に除去することができる。大量にこぼれた場合は、こぼれた液体を吸収するためにスピル吸収材が必要である。その後、適切に希釈した強アルカリ性洗剤で洗浄し、滅菌水で十分にすすぎ、滅菌イソプロピルアルコール (70%) またはその他の薬剤で拭き取る必要がある。

14.1.2 Spills within cleanroom and anteroom (クリーンルームまたは前室でのスピル)

外部環境と比べて陽圧になっている細胞毒性薬取り扱い用クリーンルームには、スピルスイッチを設置する必要がある。このスイッチを作動させると、室内の気圧が変化し、外部環境の汚染を最小限に抑えることができる。また、このスイッチには、すぐ近くで作業している他のスタッフに警告するための音声アラームが装備されるべきである。スピルはスイッチ作動後に、セクション14.1.6 に概説されている手順に従って洗浄する。

14.1.3 Spills within storeroom (保管庫内でのスピル)

薬局で働くすべてのスタッフは、液体及び粉末の薬剤がスピルした場合に行うべき手順についてトレーニングを受けていなければならない。細胞毒性薬が保管されている場所では、使用手順が書かれたスピルキットをすぐに利用可能でなければならない。

14.1.4 Spills during transport (搬送時のスピル)

細胞毒性薬を搬送する職員は、スピルが発生した場合の手順を熟知していなければならない。

14.1.5 Contents of spill kit (スピルキットの内容)

スピルキットには以下のものを含めるべきである。

- (a) スピルキットの使用に関する説明書
- (b) 他のスタッフに危険を知らせ、流出した場所を隔離するための警告表示

- (c) 個人用保護具（PPE）（例：使い捨て化学防護衣、ブーツまたはシューズカバー、頭髮カバー、ゴーグルまたはフェイスシールド、レスピレーターマスク）
- (d) 細胞毒性薬用手袋（耐性が確認されているもの）2組
- (e) 割れたガラスを片付けるための小さなスコップ
- (f) 少量の液体を吸収するためのスピルマット（アルギン酸含浸）
- (g) 大量の液体を吸収するためのスピル吸収材（スピルキットに含めるか、別途用意することもある）
- (h) 大量の拭き取り材
- (i) 濃縮アルカリ性洗剤溶液
- (j) 洗剤の希釈に適した量のペットボトル入りの水
- (k) 細胞毒性廃棄物用と明記されたビニール袋2枚
- (l) 明確にラベル標記された細胞毒性廃棄物容器
- (m) スピル報告書または事故報告書

BCGを輸送／使用する場合は、BCG生ワクチンのスピルに対する結核菌消毒剤をスピルキットに含めるべきである。

施設により、これらをすべて、細胞毒性廃棄物の最終容器に廃棄することを選択しても良い。

14.1.6 Spill cleanup procedure（スピル時の清掃手順）

CDSCまたはCACI以外の場所で細胞毒性薬がスピルした場合、以下の清掃手順に従うものとする。

1. その場所にいる他のスタッフに危険性を警告し、警告標識を目立つ場所に設置することで立ち入りを制限する。その場所を無人にしないこと。
2. 曝露被害が拡大しないように、影響を受けていない人を直ちにその場から退避させること。
3. スピルを管理するための応援を要請する。支援者を派遣し、スピルキット、洗剤、細胞毒性用容器を用意する
4. スピルキットの中身を取り出し、以下の順番で装着する
 - (a) レスピレーターマスク
 - (b) 保護眼鏡
 - (c) 毛髪カバー
 - (d) 細胞毒性薬用ニトリル手袋の1組目
 - (e) 長袖ガウン（袖口を手袋の上に）
 - (f) シューズカバー

(g) 細胞毒性薬用ニトリル手袋の2枚目（袖口の上から覆う）

5. 液体をこぼした場合は、エアロゾルが落ち着くまで数秒待ってから、十分な量のスピルマット、アルギン酸含浸マット、または液体スピル吸収材を注意深く液体の上に置く。飛沫がかからないように注意する。粉体をこぼした場合は、十分な量のスピルマットを粉体の上に慎重に置いた後、水で慎重に濡らし、粉体が溶けてスピルマットに吸収されるようにする。清掃は、こぼれた場所の外側から始め、徐々に中心に向かって行う必要がある。
6. スコップとヘラを使用して、汚染されたスピルマット、マット、吸収材をすくい上げ、割れたガラスを丁寧に清掃する。これらのゴミはすべて1つ目のゴミ袋に廃棄する。
7. こぼれた部分全体に洗剤溶液を注ぎ、こぼれた部分の外側から中心に向かって円を描くように吸水性のある布で拭きとりながら、十分に清掃する。
8. こぼれた部分全体に水を注ぎ、こぼれた部分の外側から中心に向かって円を描くように吸水性のある布で拭きとる。これを3回繰り返す。発生した廃棄物はすべて廃棄物容器に廃棄する。
9. 濡れた床で誤って滑らないよう、吸水性の良い布などで完全に拭き取って乾燥させる。
10. 使用済みの資材は、もう一枚の廃棄物袋にすべて廃棄する。袋を密閉し、細胞毒性廃棄物容器に廃棄する。廃棄物を圧縮しない。
11. スピルが適切に処理されたら、以下の順序でPPEを外し、細胞毒性廃棄物容器に廃棄する。
 - (a) 外側の手袋 (b) シューズカバー
 - (c) ガウン (d) 保護眼鏡
 - (e) 毛髪カバー (f) レスピレータマスク
 - (g) 内側手袋
12. 施設の方針に従って、廃棄物の処理を手配する。
13. 石鹸と水で手をよく洗う。
14. 病院清掃員に、現場の再清掃を依頼する。
15. スピル報告カードに記入し、薬局に送付する（または、機関の方針に従って事故を記録する）。
16. 交換用のスピルキットを入手するよう手配する。

注：スピルキットによっては、水で希釈した洗剤を使用してスピルを洗浄する必要がある場合がある。

【国内曝露対策ガイドラインでは】

CQ17：HDが飛散、こぼれた時（スピル時）の不活性化に次亜塩素酸ナトリウムの使用は推奨されるか

推奨：HDが飛散、こぼれたときの曝露対策として、HDの不活性化に次亜塩素酸ナトリウムの使用を弱く推奨する。

14.2 Contamination of staff and patients（スタッフおよび患者の汚染）

スタッフが細胞毒性薬で汚染された場合、以下の手順で対処する

1. すぐに応援を呼ぶ。汚染された人を放置しない。
2. 二人目のスタッフが汚染者に対応する間、担当のスタッフがスピルを制御する手配をする。
3. 汚染された衣類はすべて脱ぎ、汚染がひどい場合は細胞毒性廃棄物容器に廃棄する。汚染度の低い衣類は袋に入れておき、別にして洗剤で洗浄して十分にすすぐ。
4. 皮膚に付着した場合は、緊急用シャワーを用いて洗い流す。シャワーがない場合は、皮膚の汚染された部分を石鹸で洗い、大量の水で流す。
5. 目に入った場合、生理食塩水または他の適切な点眼液で15分以上十分に洗眼する。水圧により眼球が損傷される可能性があるため、蛇口からの流水で直接洗眼することは推奨されない。眼が汚染されていると思われる場合は、眼科を受診する必要がある。
6. 皮膚が傷ついている場合は、患部を水で洗浄し、出血を止める。
7. 曝露が衣服に限られない場合（皮膚、吸入、眼への曝露等）は、できるだけ早く医師の診察を受ける。
8. 施設の方針により、事故報告書を作成する。
9. スピルキットを使用した場合は、交換用のスピルキットを入手するよう手配する。

14.3 Extravasation（血管外漏出）

各施設は、起壊死性及び炎症性の細胞毒性薬が血管外漏出した際の対応マニュアルを策定すべきである。このマニュアルは、薬剤師、医師、および看護師の意見を基に策定する。医学および薬学の文献を基に、それぞれの血管外漏出に対してどの薬剤および手段（冷却/温熱パック）を用いるかについて、コンセンサスを得る必要がある。施設は、各血管外漏出に対して特定の解毒剤を使用することを選択することができる。血管外漏出の治療によく使用される薬剤には、ジメチルスルホキシド（DMSO）、デクスラゾキサン、およびヒアルロニダーゼがある。デクスラゾキサン製剤は、一部の国において血管外漏出の治療用として入手可能である。この製剤は通常、アントラサイクリン系薬剤が漏出した場合に使用される。デクスラゾキサンによる治療中は、冷却およびDMSOの使用は行うべきでない。DMSOは、アムサクリン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、エビルビシ

ン、イダルビシン、マイトマイシン、ドキシソルビシンの血管外漏出対策として使用できる（リポソーマルドキシソルビシンでは使用できない）。DMSOは血管拡張作用、抗炎症作用、フリーラジカル相殺作用により、血管外漏出した薬剤の全身への吸収を促進すると考えられている。ヒアルロニダーゼはビンカアルカロイド系薬剤の血管外漏出対策に推奨されていることに加え、パクリタキセルの血管外漏出時の対策にも使用されることがある。ヒアルロニダーゼは、血管外漏出した薬剤の拡散を促進することにより効果を示すと考えられている。DMSOとヒアルロニダーゼは、血管外漏出時の対策セットに入れておき、血管外漏出が起こった後できるだけ早く、理想的には10～25分以内に使用されるべきである。特定の薬物については、漏出部位を温めたり冷やしたりする方針を決めておくべきである。起壊死性および炎症性細胞毒性薬のリストを薬局で保管すること。薬局で調製した起壊死性薬剤を含む混合調製薬剤のラベルには、「起壊死性」と記載すること。血管外漏出時の取り扱いに関する一般的な推奨事項は以下のとおりである。

1. 注射または点滴を直ちに中止する。
2. 投与ルート（静脈アクセスデバイス：VAD）はそのままにしておく。
3. 滅菌済みシリンジを使用して、投与ルートから残留する薬剤を吸引する。
4. 計画を立てる。
5. 応援を呼ぶ。医師、薬剤師、上級看護師に連絡する。
6. 血管外漏出時の対策セットを用意する。
7. 患部に赤み、腫れ、熱感、痛みなどの症状がないか確認し、マーカーペンで患部をなぞる。
8. 患部を撮影する。
9. IVデバイスまたはポートニードルを取り外す。圧力をかけないように注意する。中心静脈ラインがある場合は、そのままにしておく。
10. 詳細な手順については、医師に確認する。
11. 患者が楽になるようであれば、四肢を高くする。
12. プロトコルに従って、薬剤毎に適した対策を開始する。
13. 必要に応じて鎮痛剤を投与する。
14. 臨床的に必要であれば、個々の症例や漏出部位に応じて形成外科医またはその他の専門医に紹介する。
15. 血管外漏出部位を圧迫しないようにする。
16. 患者のカルテに血管外漏出を記録する。医療機関の規則に従い、独自の文書または事故報告書を作成する。
17. 患者や親族への報告と指導を行う。
18. アフターケアを実施する。フォローアップ・患者看護計画を立案する。

患者さんやご家族が、ご自宅でのアフターケアを知っておくことが重要である。

- (a) 患部に変化がないかを確認する。
- (b) 患部にはできるだけ触れない。可能な限り患部周辺がゆったりとした衣服を着用する。
- (c) 直射日光を避ける。
- (d) 楽になるようであれば、患部を高くして保持する。
- (e) 患部を軽く運動させ、動かす。
- (f) 患部には処方された以外の外用剤を使用しない。特に組織への損傷が知られている薬剤に対しては、一部、思い切ったアプローチが必要になる場合がある。

血管外漏出キットは、できるだけ早く治療を開始できるよう、薬局に準備しておく。このキットには、患部の治療およびキットに含まれる薬剤の使用手順書が含まれている必要がある。

血管外漏出の事例が発生するたびに医療機関の規則に従った、独自の文書または事故報告書を作成する必要がある。これはほとんどの場合、看護スタッフの責任で行う。施設は、細胞毒性薬のスピル報告書と同様に、血管外漏出キットの中に血管外漏出報告書を同梱しておいても良い。化学療法が行われる場所では、必要なときにすぐ利用できるように、血管外漏出キットおよびアナフィラキシーキットの両方を用意することを検討すべきである。

14.4 Inadvertent intrathecal administration of vinca alkaloids and bortezomib

(ビンカアルカロイドとボルテゾミブの不注意な髄腔内投与について)

ビンクリスチンと他のビンカアルカロイドは神経毒性があるため、静脈内注射でのみ投与する必要がある。髄腔内に投与された場合、85%が致命的な転帰をたどり、生存者は重篤な神経的障害を受ける可能性がある。各施設は、これらの薬剤が誤って髄腔内投与されるリスクを最小限に抑えるための方針および手順を策定しなければならない。以下はその案である。

ビンカアルカロイドは絶対にシリンジ充填して供給しない。10mlおよび20mlに希釈した薬剤の髄腔内投与が報告されているためである。ビンクリスチンおよび他のビンカアルカロイドは、少なくとも50mLのミニバッグで供給することが推奨される。

ビンカアルカロイドは、投与経路が明確に分かるよう表示しなければならない。例えば、「静脈内投与のみ—他の経路で投与された場合は致命的」のように表示する。「髄腔内注入用ではない」というような否定的な文言のラベルの使用は避けなければならない。「髄腔内」という言葉が含まれていると、実際にこの経路での投与と見誤りやすくなる可能性があるからである。患者がビンカアルカロイドの静脈内投与と別の薬剤の髄腔内投与を受

ける予定である場合、これらは別の日、または少なくとも別の時間に投与されるべきである。ビンクリスチンの静注と同じ場所での髄腔内注射は、時間を分けて行うべきである。ボルテゾミブは、誤って髄腔内に投与された場合、死亡に至る可能性がある。そのためボルテゾミブは静脈内または皮下でのみ投与されなければならない。ボルテゾミブは皮下投与用に注射器に充填して供給されるため、注射器には投与経路が明確に分かるよう表示しなければならない。

髄腔内投与用の薬剤はすべて、静脈内投与用薬剤と混同しないように他の種類の薬剤とは別にパックし、薬局から区別できる専用容器で供給するべきである。また、容器には、「髄腔内注射専用」と目立つように記載した警告を表示する必要がある。

髄腔内投与の化学療法を処方、準備または投与する医療スタッフは、それを取り扱う前に、必須の施設内研修を受けなければならない。研修では、ビンクリスチンの髄腔内投与により生じた、致命的な症例報告について教育されるべきである。

14.5 Documentation of incidents (インシデント報告書)

細胞毒性薬のスピルやその他の事故を記録するための手順を定めておく必要がある。これらの記録は、永久保存とするべきである。必要に応じて手順の変更を行うために、定期的な見直しを行う必要がある。細胞毒性薬の流出事故に関する手順の変更は、薬剤師が関与して行う必要がある。

施設は、労働安全衛生上の事故や医療上の事故を記録するための電子システムを有している場合がある。その場合、それらを適切に使用してスピル事故やインシデントを記録する。

14.5.1 Cytotoxic spills (細胞毒性薬のスピル)

施設は、必要ときにすぐに利用できるよう、スピル報告カードまたは事故報告書をスピルキットに同梱しておいても良い。これらは、記入後、確認および記入のために薬局部門に返却されるべきである。スピル報告カードには以下の情報が記載可能である。

- (a) スピル発生日時
- (b) スピル発生場所
- (c) 関係者とその職種
- (d) スピルした薬剤名
- (e) 事故の簡単な説明
- (f) 医療機関を受診したか否か
- (g) 受診した場合、医師の診断
- (h) 今後のスピル発生を回避するための提案

14.5.2 Chemotherapy extravasation (化学療法薬剤の血管外漏出)

血管外漏出の場合、事故に関する記録を適切に確保するため、医療機関は血管外漏出

キット内に漏出報告カードまたは事故報告書を同梱しておいても良い。事故に関する詳細は、患者のカルテに記載し、また病院の手続き上必要であれば、保険上の理由から病院の管理部門に転送する必要がある。これらの報告書は、施設内の指定された担当者（おそらく看護師か薬剤師）に返送される必要がある。報告書に記載された情報は、永久保存とすべきである。

血管外漏出報告書には、以下の情報が記載可能である。

- (a) 血管外漏出の発生日時
- (b) 血管外漏出事故が発生した場所
- (c) 関係した担当者
- (d) 漏出した薬剤名
- (e) 血管外漏出がどのように発生したかについての簡単な説明
- (f) 行った処置
- (g) フォローアップの詳細

施設によっては、血管外漏出範囲を図示することが望まれる。

Section 15-Waste handling and patient excreta

(廃棄物の取り扱いと患者の排泄物)

15.1 Handling of cytotoxic waste (細胞毒性廃棄物の取り扱い)

廃棄物処理対策は、廃棄物や患者の排泄物、汚染された個人防護具（PPE）を特定し、分別、封じ込め、運搬、保管、および廃棄することが対象となる。細胞毒性を持つ廃棄物は危険物である。労働者は、廃棄物の発生から処理されるまで、廃棄物を取り扱うプロセス全体を通じて、曝露のリスクから保護されるべきである。各施設で、廃棄物の取り扱いに関する方針を策定し、定期的に見直すこと。これらは、関連するすべての国、地域、自治体の規制や法律に従ったものであるべきである。

方針は、標準作業手順書（SOPs）やスピル管理などの安全な作業システムを定義し、汚染された廃棄物の取り扱いに関わるすべての人に対するトレーニングや情報を含める必要がある。

15.1.1 Contaminated waste (汚染された廃棄物)

国によっては、細胞毒性廃棄物と汚染廃棄物を区別している場合がある。汚染廃棄物には、注射器、注射針、カテーテル、血清バッグなど、化学療法を受けた患者が使用したあらゆる器具が含まれる。これらの汚染された物品は、作業者を怪我や曝露から守るために、一般廃棄物とは別の化学療法専用の廃棄物用容器に廃棄する必要がある。

専用の廃棄物容器は清掃サービススタッフが回収し、密封してから車輪付きの台車で運搬する。台車は、取扱者を保護するため、洗浄・消毒が容易なものでなければならない。専用とし、他の廃棄物の運搬には使用しない。

国によっては、汚染濃度による廃棄物の区別がない場合がある。この場合は、すべての細胞毒性廃棄物は、同じ専用の細胞毒性廃棄物容器に廃棄される。

以降、本節では、すべての細胞毒性廃棄物および汚染廃棄物について「細胞毒性廃棄物」という用語を使用する。

15.1.2 Cytotoxic waste (細胞毒性廃棄物)

細胞毒性廃棄物とは、細胞毒性を有する残留物または製剤で汚染されたものをいう。細胞毒性廃棄物には以下のものが含まれる。

- (a) 期限切れの未使用の細胞毒性薬、汚染された在庫、患者から返却された細胞毒性薬
- (b) 調製過程で生じた汚染廃棄物
- (c) シリンジ、注射針、空または一部使用済みのアンプルおよびバイアル
- (d) 使用済みの薬用カップなど、使い捨ての薬剤投与補助器具
- (e) 手袋、マスク、ガウン、シューズカバーなどの汚染されたPPE
- (f) 細胞毒性薬のスピルをふき取った清掃用具など

- (g) 使い捨ての嘔吐袋など、汚染のある吐物の容器
- (h) オストミー用バッグ、カテーテル、カテーテルバッグ
- (i) 汚染されたドレッシング剤や包帯
- (j) 洗浄が不可能な著しく汚染されたリネンや患者用衣類
- (k) 細胞毒性薬治療後の患者から排泄されたもの（排泄物）
- (l) 検査室の汚染された検体
- (m) 汚染のある鋭利物
- (n) C-PEC (CACI、CDSC) のエアフィルター

処理前の廃棄物は、衝撃に強く、運搬中の外圧に耐えられる硬くて丈夫な素材で作られた、明確な表示のある専用容器で回収する。これらの容器は、耐穿刺性、耐漏性があり、専用の色のものとする。容器には、細胞分裂後期の細胞を描いた紫色のシンボルなど、細胞毒性が識別できるシンボルを表示する必要がある。すべての細胞毒性廃棄物は二次的な包装を行い、漏れが生じないように密封する。細胞毒性廃棄物は分別し、二重の袋に入れ（最初の袋は密封可能なもの）、密封可能な蓋付きの細胞毒性廃棄物であることを明記したラベル付きの容器に廃棄すること。廃棄物容器には破棄物を入れ過ぎないようにする。

未処理の細胞毒性廃棄物は、他の廃棄物と分別し、パッケージして、医療従事者や在宅介護者および環境が汚染されない方法で、廃棄する必要がある。細胞毒性廃棄物の処理に関する各国の規制を遵守すること。

細胞毒性廃棄物の運搬に携わる者は、安全な運搬及びスピルへの対処法について教育を受ける必要がある。

15.1.3 Labeling (ラベル付け)

細胞毒性廃棄物は、細胞毒性であることを明確に表示し、それを取り扱うすべてのスタッフが識別できるようにする。廃棄物容器は色分けして識別できるようにし、"細胞毒性廃棄物"と表示する。廃棄物容器と車輪付きカートには同じラベルを貼ること。もう1枚別のラベルを使って廃棄物が出された日付を各容器に表示するとよい。

15.1.4 Transport and storage (運搬と保管)

細胞毒性廃棄物回収容器は、廃棄物が出る場所や運搬経路にできるだけ近い場所に設置する。回収容器は、硬く、耐穿孔性があり、細胞毒性廃棄物のみに専用でなければならない。容器は回収前に密封し、密封したものをその場で再開封したり、再処理したりしてはならない。

病院では、細胞毒性廃棄物の容器は、清掃サービス業者によって回収される。回収は勤務時間のピークを避けた時間帯に行く。廃棄物は、病院内の所定の場所に一時保管する。保管場所は、排水溝から離れた、適切な照明と換気を備えた専用の安全な場所

とする。細胞毒性廃棄物が保管されていることを示すために、適切な表示が必要である。動物や権限のない人が立ち入りできる場所であってはならない。

廃棄物を廃棄前に72時間以上保管する場合で、廃棄物が分解する可能性がある場合は、冷蔵保存することを考慮する。細胞毒性廃棄物を一時保管場所から承認された廃棄施設に運搬する場合は、専門業者を利用すること。細胞毒性廃棄物の取り扱いや運搬、廃棄する作業者は、スピル発生時の緊急処置を熟知していなければならない。スピルキットは、全ての廃棄物保管及び積込み区域で利用可能であるべきである。スピルキットは、細胞毒性廃棄物の漏出を清掃するために必要な全ての物品を含むものとする。スピル事故発生ごとに、スピルが発生した特定の廃棄物、スピル発生の原因及び是正措置を文書化し記録する。

15.1.5 Disposal (廃棄物処理)

細胞毒性廃棄物の処理は、環境保護行政機関から細胞毒性廃棄物の処理を認可された施設で行われる必要がある。

多くの国では、細胞毒性廃棄物の処理について独自のガイドラインや規制を設けている。本書の内容に加えて、これらのガイドラインや規制を遵守する必要がある。

15.1.6 Education (教育)

細胞毒性薬を取り扱う（又は取り扱う可能性のある）スタッフに対して、安全な取り扱い及びスピルやリークが発生した際の管理を確実にするための継続的な教育を行う。トレーニングは、ベストプラクティスの基準に適合するものとする。細胞毒性薬及び関連する廃棄物の安全な取り扱いのための年1回の研修を実施したことを職員名簿に記録する。

トレーニングや教育には、以下の内容を含める必要がある。

- (a) 細胞毒性のある薬剤および廃棄物により曝露される可能性のある作業場所の危険性
- (b) 曝露のリスク
- (c) 安全衛生に関する法規制の要求事項
- (d) 廃棄物管理に関する法規制の要求事項
- (e) リスク管理
- (f) 細胞毒性薬および関連廃棄物の取り扱いに関する管理策および作業方法
- (g) 機器のメンテナンス
- (h) PPEの選択、使用、洗浄、および廃棄
- (i) 事故、怪我、スピル発生に関する手順（各事故の報告および記録を含む）
- (j) 応急処置のためのリソースへのアクセス
- (k) 細胞毒性廃棄物の保管、運搬、処理、および廃棄
- (l) 健康状態のモニタリングとレポート

(m) 標準作業手順書 (SOP)

研修記録は、最低5年間保存する必要がある。

15.2 Handling excreta from patients receiving cytotoxic drugs

(細胞毒性薬を投与された患者の排泄物の取り扱いについて)

細胞毒性薬は、主として患者の尿および糞便中に排出される。しかし、すべての体内物質は、未変化体または活性代謝物のいずれかで汚染されている可能性がある。これには胆汁、汗、唾液、精液が含まれる。これらはすべて細胞毒性廃棄物として扱う必要がある。汚染された患者の排泄物への曝露は、以下のような形で発生する可能性がある

- (a) 嘔吐物、血液、排泄物、精液、ドレーンからの排液への接触
- (b) 差し込み便器や尿器への接触
- (c) 尿道カテーテルバッグ、人工肛門や膀胱のバッグ、嘔吐物用の容器などの中身を空にするとき
- (d) 患者の排泄物で汚れた、またはHDsで汚染されたベッドリネンまたは衣類の取り扱い
- (e) 汚染された表面や機器への接触や取り扱い
- (f) 床などの面を汚染した体液の清掃（これはHDsのスパイル発生と考えるべきである）

Table 1. 細胞毒性薬の排泄率

CassとMusgraveの許可を得て転載.1 彼らの研究を基に、2020年にデータの修正・追加を実施。特に指定がない場合、排泄は少なくとも48時間とする。

細胞毒性薬	排泄率	排泄物の処理に PPEの使用 が推奨される期間	
		尿	糞便
5-フルオロウラシル	尿：24時間で未変化体として最大15%	2日間	5日間
アザシチジン			
ブレオマイシン	尿：24時間まで未変化体として最大68%	3日間	
ボルテゾミブ			
ブスルファン			
カバジタキセル			
カペシタビン			
カルボプラチン	尿：24時間で最大60%	1-2日間	
カルムスチン	尿：24時間で55-65%	4日間	
クロラムブシル		1-2日間	
シスプラチン	尿：5日間で未変化体と代謝物として最大75%	7日間	
クラドリビン			
シクロホスファミド	尿：48時間で未変化体として最大25%；48時間で未変化体と代謝物として最大62% *尿、汗、唾液中	3日間*	5日間
シタラビン	尿：最初の24時間で最大90%	1日間	
ダカルバジン		1日間	
ダクチノマイシン			
ダウノルビシン		7日間	7日間
ドセタキセル	尿：24時間以内に最大60%	1日間	2日間
ドキシソルビシン	尿：5日間で未変化体と代謝物として最大15%	6日間	7日間
エピルビシン	尿：24時間で未変化体として最大11% 糞便：未変化体と代謝物として最大85%	3日間	
エトポシド	尿：24時間で未変化体として40-50%	3日間	5日間
フルダラビン	尿：24時間で40-60%		
フォテムスチン			
ゲムシタビン		1日間	

続き

イダルビシン		3日間	2日間
イホスファミド		2日間	
イリノテカン			
ロムスチン			
メルファラン	尿：24時間で30-60%	2日間	7日間
メルカプトプリン	尿：24時間で未変化体として10-20%；24時間で代謝物として10-40%	2日間	5日間
メソトレキセート	尿：48時間で未変化体と代謝物として40-50%（低用量投与），最大90%（高用量投与） 糞便：最大9%	3日間	7日間
マイトマイシンC		1日間	
ミトキサントロン		6日間	7日間
オキサリプラチン		3日間	
パクリタキセル	尿：24時間で未変化体として最大13% 糞便：3日間で13%以上	3日間	5日間
ペメトレキセド			
プロカルバジン	尿：3日間で未変化体として5%；3日間で代謝物として25-70%	3日間	
ラルチトレキセド			
テモゾロミド			
テニボシド		3日間	
チオグアニン		1日間	
チオテパ		3日間	
トポテカン		2日間	
トラスツズマブ エムタンシン			
ビンブラスチン	尿：3日間で未変化体と代謝物として13-33% 糞便：3日間で未変化体と代謝物として10-41%	4日間	7日間
ピンクリスチン	尿：3日間で未変化体として8%；3日間で代謝物として4% 糞便：3日間で未変化体として30%；3日間で代謝物として40%	4日間	7日間
ビンデシン		4日間	4日間
ビノレルビン		4日間	7日間

15.2.1 Contamination period (汚染の期間)

患者の排泄物が細胞毒性薬で汚染されている可能性がある期間は、薬剤の種類や患者によって異なる。細胞毒性薬の大部分は7日以内に排泄される。排泄期間が長い薬剤は、特定のリスクマネジメント期間を設けて注意する必要がある（詳細はTable 1参照）

方針の簡略化として、医療現場では、排泄量の多い特定の薬剤に注意をしたうえで、細胞毒性薬が投与された患者のすべての排泄物を7日間は汚染されたものとみなしてもよい。

患者の体から排泄された物が汚染されているかどうか判断するために、以下の事項を、細胞毒性薬ごとに患者のカルテに記録しておく。

- (a) 薬剤名（一般的なプロトコル名を含む）
- (b) 投与経路
- (c) 投与日時、投与時間
- (d) 患者の排泄物に対応するためのPPEの使用期間と終了日

15.2.2 Risk to caregivers (介護者へのリスク)

親族を含む介護者は、汚染された排泄物を取り扱うリスクについて教育されるべきである。研修を受けたスタッフは、家庭内で細胞毒性薬の投与に携わる介護者に、残薬やし尿などの細胞毒性廃棄物の処理に関する教育や方法を提供する必要がある。配偶者などには、親密な接触に伴うリスクについて情報を提供する必要がある。

15.2.3 Precautions during the contamination period (汚染期間中の注意事項)

化学療法後の各薬剤が示す特定の期間（または医療機関が今回の方針を採用した場合は7日間）は、排泄物の処理、患者が使用する浴室やトイレの清掃の際にPPEを着用する必要がある。PPEには、化学療法薬剤耐性試験済みの手袋、フェイスシールドまたはゴーグル、非透過性のガウンが含まれる。

15.2.4 Disposable and re-usable items (使い捨てと再利用可能な品目)

差し込み便器や尿器などは、再利用可能な製品よりも使い捨ての製品を優先して使用する。再利用する場合は、使用後に2回洗浄すること。

15.2.5 Toilets (トイレ)

可能であれば、化学療法患者専用のトイレが1つ以上あるとよい。飛沫やエアロゾルによるリスクを軽減するために、男性は坐位で排尿する必要がある。患者は、便器の蓋を閉めてから、十分に水を流す必要がある。便器の蓋がない場合、水を流す前にプラスチックで裏打ちされたライナーでトイレを覆うことを考慮する。ライナーは細胞毒性廃棄物として処理する。

15.2.6 Collection of body fluids (体液の回収)

体液の回収には閉鎖系システムを用いることが望ましい。体液ドレナージは使用後そのまま廃棄すること。

15.2.7 Contaminated linens (汚染されたリネン類)

汚染された（使用済み）リネンは、洗濯に出す前に「HDs汚染物」とラベルをつけた袋に入れること（セクション16参照）。汚染されたリネンや衣類は、他のリネンと一緒に洗濯する前に予洗いすること。

15.2.8 Patient protection (患者の保護)

失禁する患者の肌を排泄物から保護するために、会陰部を石鹼と水で洗浄し、保護クリームを塗ること。使い捨ての失禁パッドを使用し、使用したものは細胞毒性廃棄物として廃棄すること。

Section 16-Laundry (洗濯)

細胞毒性薬で治療を受けた患者の尿、糞便、嘔吐物、血液、その他の分泌物への直接または間接的な接触は汚染のリスクとなる。これらの薬剤には、抗悪性腫瘍剤、非抗悪性腫瘍剤、治験薬などがある。

間接的な接触には、患者の衣類、寝具、バスリネン、その他の患者と直接接触过していた物品を介したものが含まれる。これらの物品を取り扱う際には、汚染リスクを最小限にするため、以下の対策を推奨する（ALARA原則*-As Low as Reasonably Achievable「合理的に達成可能な限り低く」に従う）。これらの対策は、病院と家庭の両方で有効である。すべての医療機関は、独自の標準作業手順書を作成し、場合によっては、医療洗濯認定評議会（HLAC）または同等の国または地域の組織から認証を取得する必要がある。

*ALARA の原則：

放射線防護の基本的な考え方のひとつで、合理的に達成可能な限り被ばく量を減らすということ。

「As Low As Reasonably Achievable」の頭文字から「ALARA」と呼ばれている。（労働安全衛生総合研究所 放射線を正しく怖がるための、放射線防護三原則

https://www.jniosh.johas.go.jp/publication/mail_mag/2021/149-column-1.html（2023年5月16日アクセス）

16.1 Gloves and personal protective equipment (PPE) (手袋と個人防護具)

細胞毒性薬を投与されている患者のリネン類や衣類を取り扱う際には、手袋やその他のPPEを着用しなければならない。手袋は、米国材料試験協会（American Society for Testing and Materials）またはその他の関連する国または地域の規格の要件を満たしている必要がある。PPEには以下のものが含まれる。

- (a) ガウン（継ぎ目のない、背抜きタイプで袖口がしぼられているもの）
- (b) 頭、髪（顎ひげや口ひげを含む）、靴、袖を覆うカバー
- (c) フェイスシールドやゴーグル
- (d) 呼吸器の保護具（マスクなど）

使い捨てのPPEは、使用后、細胞毒性廃棄物として廃棄する。PPEは、患者の治療終了後も数日間は継続して使用する必要がある。詳細な情報がない場合、7日間は推奨事項全般に従う必要がある（セクション15参照）。

【国内曝露対策ガイドラインでは】

CQ16：HDを投与した患者に使用したリネン類で明らかな体液や排泄物などの汚染が見られる場合は、区別した取り扱いをすることが推奨されるか

推奨：HDを投与した患者に使用したリネン類で体液や排泄物などの明らかな汚染が見られた場合には、HD汚染物として区別した取り扱いをすることを、強く推奨する。

16.2 Linens and clothing (リネンと衣類)

リネン類の中央部、特に枕カバー、足、骨盤部分などは高度に汚染されている可能性がある。リネン類や衣類を扱うときは埃がたたないようにする。可能であれば、使い捨てのリネンを使用する。

リネンは毎日交換すること。マットレスのクリーニングは、OSHAの基準または同等の国や地域の基準に従うこと。

16.3 Patient hygiene (患者の衛生管理)

ベッド上で清拭が必要な患者は、水がこぼれるのを避けるために使い捨てのウェットシートで清拭する。

16.4 Laundry (洗濯)

患者のリネンおよび衣類は、汚染のある物と考える。汚染のある洗濯物はビニール袋に密封し、"細胞毒性汚染物"のラベルが貼られた丈夫な容器の中に入れる。「袋詰めされた汚染のある洗濯物は、台車やシュートで運搬されるべきである。

汚染のある洗濯物は、他の洗濯物と分けて保管し、洗濯すること。すべての洗濯物は、中身のエアロゾル化を避けるために、事前に仕分けせずに直接一層型洗濯機に入れる。洗濯物や寝具は丸め、振らないようにする。洗濯物に付着した糞便は便器に入れ処分する。汚染された洗濯物を2度洗いする。まず、最初は、71°Cの水で25分間、攪拌しながら洗濯をする。2回目は、通常の洗濯工程を行う。

Section 17-Warning staff of the presence of cytotoxic drugs

(スタッフへの細胞毒性薬についての警告)

すべてのスタッフは、細胞毒性薬の存在とどのような場面でもそれらによる汚染の可能性のあることを認識しておく必要がある。細胞毒性薬の保管、溶解・調製、運搬、投与、廃棄物の処理のどの場面にもあてはまる。スタッフに、細胞毒性薬のスピル発生が起こった場所を避けるように警告しなければならない。細胞毒性薬を通常保管、または取り扱う場所には、細胞毒性薬用のスピルキットを設置しなければならない。

17.1 Storage (保管)

細胞毒性薬には専用の保管場所が必要である。これらのエリアは、細胞毒性薬専用であることをはっきりわかるようにし、表示をする必要がある(セクション2参照)。容易に認識できる警告ラベルを棚に貼付し、スタッフに注意を喚起しなければならない。細胞毒性薬用のスピルキットを保管場所の近くに用意すること。

17.2 Reconstitution and compounding (溶解と混合)

細胞毒性薬の溶解や混合を行うエリアへの立ち入りは、権限がある者に限定し、細胞毒性薬の存在を警告する明確な表示をすること(セクション6参照)。この警告の表示は、その区域に入りするすべての清掃スタッフが見分けられる表示にすること。

17.3 Transport (運搬)

医療施設の内外を問わず、細胞毒性薬を運搬する際には、明確で容易に認識できる警告サインを掲示すること(セクション2参照)。また、搬送スタッフに緊急時の指示も伝えておく。細胞毒性薬用のスピルキットは、必要な場合にすぐに利用できるようにしておく。

17.4 Administration (投与)

スタッフは、細胞毒性薬が投与されている患者を認識しておく必要がある。薬剤には、目立つように警告のラベルを貼る。看護職員は、点滴ラインに細胞毒性薬であることを示すラベルを貼付する。これは、細胞毒性薬に遮光が必要であり、遮光カバーなどでラベルが隠れる可能性がある場合に特に重要である。この場合、外側の遮光カバーに細胞毒性があることを表示するか、半透明または透明な遮光カバーを使用することで、さらにリスク低減が可能である。

細胞毒性薬を投与中の患者が病院内を移動する際は、必ず点滴中であることをすべてのスタッフが認識することが重要である。このことは、患者のケアを引き受けるスタッフにも伝達しておく必要がある。

細胞毒性薬を通常取り扱わない、あるいは取り扱い資格のあるスタッフがいらない部署のスタッフは、これらの薬剤の取り扱いに精通し、資格を持ったスタッフのサポートを受ける必要がある。これには、組織の方針に従って、必要な管理のポイントや連絡先の提供な

どの引き継ぎが含まれる。

細胞毒性薬による予防措置がとられている最中の（すなわち、排泄物が汚染されている）患者も、病院スタッフが識別できるようにする必要がある。方法として、患者のプライバシーとスタッフへの分かりやすさ双方を考慮し、患者のベッド、ベッドカード、IDバンドに警告サインやステッカーを貼付することなどが考えられる。また、患者カルテに警告を記載し、職員に知らせることもできる。これらによって、スタッフは、患者の排泄物を汚染廃棄物（セクション15参照）として扱う必要があることを認識する。

17.5 Cytotoxic waste (細胞毒性廃棄物)

回収、運搬、保管の際には、細胞毒性廃棄物であることが明確に識別できるようにすること（セクション15参照）。専用の台車や施設内の専用の一時保管場所なども同様である。

17.6 Spills (スピル)

細胞毒性薬のスピルが発生した場合は、必ずスタッフに警告しなければならない。これは通常、スピルキット（セクション14参照）に同梱されている専用の警告標識を用いて行われる。

17.7 Home care (在宅ケア)

在宅で化学療法を受けている患者やその介護者には、自宅での細胞毒性薬の使用について、同居者や訪問者に知らせることの重要性を認識してもらう必要がある。トイレの使用には特に注意が必要である（セクション15参照）。

17.8 Pathology and other laboratories (病理検査室ほか)

当該医療機関の検査室において、日頃からすべての試料や検体を潜在的な危険性があるものとして取り扱っていない場合、過去7日以内に化学療法を受けた患者から採取した血液試料や検体には、検査室職員に細胞毒性があることを示すラベルを貼り、注意を促すこと。

Section 18-Home care (在宅介護)

自宅または居住施設で細胞毒性薬による治療を受ける患者もいる。看護師、医療スタッフ、その他の医療専門家、および家族などの介護者が在宅ケアに加わっている。在宅医療では、経口または非経口の薬物療法が行われる。経口抗がん薬は、錠剤または液剤にて、適切な指示のもとに自宅で投与される（セクション24参照）。自宅もしくは外来で医師の指示のもと、点滴や注射器で投与されることもある。外来治療では、病院で挿入した中心静脈アクセスデバイス（CVAD）を介して、輸液装置とつながれた輸液が患者に投与される。その後、患者は退院し、指定された日数（通常2～7日）経過し、自由に歩行できるようになった後、点滴が外される。このセクションに記載されている適切な施設とケアレベルを提供できない家庭は、自宅での細胞毒性薬の治療を試みてはならない。これらの患者は、病院やその他の医療施設で、医師指導のもとで治療を受けるべきである。職場における細胞毒性薬の取り扱いに関する情報は、セクション15に記載されており、介護者に補足的な情報を提示している。

18.1 Home care by nursing staff (介護看護スタッフによる在宅介護)

在宅化学療法は、細胞毒性薬の知識と経験を有し、適切なトレーニングを受けた資格のある看護師または医療従事者のみが実施すること。在宅医療サービスを提供する施設は、患者の自宅に持ち込まれるすべての細胞毒性薬が適切に包装され、ラベルが貼付され、施設と設備が推奨される基準を満たしていることを確認すること。在宅医療で使用されるすべての化学療法は、他のすべての化学療法と同じ条件下で、病院の薬剤部門、承認された外部の調製業者、または同じ要件に従った地域の薬局で調製されなければならない。看護職員は、患者の自宅で細胞毒性薬を調製してはならない。自宅で化学療法を行う前に、看護職員は以下の設備が利用可能であることを確認しなければならない。

- (a) 手洗い設備
- (b) ランドリー設備
- (c) 下水に排水されるトイレ
- (d) 安全な廃棄物置き場

また、看護職員は、以下の資材が揃っていることを確認する必要がある。

- (a) 強アルカリ性洗剤（pH10）
- (b) 認可された鋭利物入れ容器
- (c) 細胞毒性廃棄物容器
- (d) 個人防護具

薬局から患者宅への細胞毒性薬の輸送は、薬局の手順に従わなければならない。看護職員は、スピルキットを用意し、緊急連絡先を知っておくべきである。

18.2 Home care by the patient or relatives: Ambulatory and oral anticancer therapies

(患者や親族の方による在宅療養。外来での内服抗がん薬治療)

患者本人または親族が在宅介護を行う場合、あらかじめケアの段取りをしておくことが重要である。病院スタッフとの緊密な協力のもと、治療の詳細について十分に説明し、十分な教育トレーニングを行うべきである。介護者に対し、細胞毒性薬に関する情報、および薬剤が排泄される可能性のある期間の患者介護を行う際の事前注意事項を文書で提供する必要がある。介護者には、使用される薬剤毎に諸条件を説明すること。詳細な情報、指示、およびトレーニングについて、以下のことを文書で記載すること。

- (a) 患者さんの治療概要
- (b) 薬物の副作用情報と可能性のある薬物相互作用（OTC医薬品を含む）
- (c) 調製した薬剤の保管と安定性の情報
- (d) 投与経路および投与スケジュール
- (e) 輸液ライン、カテーテル、ポートシステム、その他使用される可能性のある静脈アクセスデバイスの使用方法
- (f) 輸液装置とつながる閉鎖式投与システム、携帯型ディスプレイ持続注入器具、歩行用電子ポンプおよびスピルキット
- (g) 個人防護具（PPE）
- (h) 細胞毒性薬の取り扱い、廃棄物の取り扱い、排泄物、洗濯についての情報
- (i) 血管外漏出、過敏性反応、電子機器アラーム、スピルなどの緊急事態やその他の事故が発生した場合の対処法
- (j) 不要になった医薬品の廃棄
- (k) 在宅介護者、病院関係者の連絡先
- (l) 介助者が妊娠中または授乳中の場合の注意点

経口抗がん薬での治療については、介護者に以下の項目を指示する。

- (a) 特に指示のない限り、錠剤やカプセルを切ったり、砕いたり、噛んだり、開封したりしない。
- (b) 患者さんに薬を手渡すときは手袋を着用するか、使い捨ての薬杯に薬を入れ、その後、手袋や薬杯は細胞毒性廃棄物として廃棄する。
- (c) 薬に触れる前と後に手を洗う。

未使用または期限切れの細胞毒性薬は、家庭ごみと一緒に捨てたり、トイレに流したりせず、地元の薬剤師または病院に返却して適切に処分する。ディスプレイポンプを家庭で取り外した場合は、密封したビニール袋に入れて返却すること。

18.3 Handling bodily fluids (体液の取り扱い)

細胞毒性薬は尿や便から排泄されるため、専用のトイレを使用し、使用後は2回洗浄する

よう患者に指導する必要がある。トイレ使用時は、水しぶきがかからないように座ったり、使用後は手を洗ったりするなど、衛生管理を徹底すること。使い捨ての下着を使用している場合は、介護者が手袋を着用して取り外し、廃棄する必要がある。廃棄する際は二重の袋に入れ、周囲の皮膚を軽く洗い、乾燥させてから、清潔な下着を着用させる。介護者は、汚染された衣類、リネン、タオルを取り扱う際にも手袋を着用する必要がある。これらの衣服は手洗いせず、他の洗濯物と区別して、通常の洗濯用洗剤を用いて温水で2回、洗濯機で洗う。汚染された衣服やリネンは、洗濯されるまで密封したビニール袋に入れて保管しなければならない。

【国内曝露対策ガイドラインでは】

CQ16：HDを投与した患者に使用したリネン類で明らかな体液や排泄物などの汚染が見られる場合は、区別した取り扱いをすることが推奨されるか

推奨：HDを投与した患者に使用したリネン類で体液や排泄物などの明らかな汚染が見られた場合には、HD汚染物として区別した取り扱いをすることを、強く推奨する。

CQ16（解説）より一部抜粋：家庭におけるHD汚染リネンの洗濯方法としては、本邦における水の特徴および選択事情（液体石鹸および高機能洗濯機の普及）から温水使用には言及せず、2回洗濯を推奨する。

第2章-VIII-3-2)-(2)より一部抜粋：汚染されている場合はすぐに洗濯機に入れ、他の洗濯物とは別に、通常使っている洗剤で予洗いをした後、もう1度洗濯する。2回目は家族のものと一緒に洗濯してよい。

18.4 Liability (責任)

患者さんや親族が在宅介護を行うことに関して、法的な規制がある国もある。非経口薬の投与が医師や看護師に限定されている場合がある。事故などが起きた場合、投与した人は不法に医療行為を行ったとして訴追される可能性がある。このあたりは、小児科領域ではかなり議論の的になっている問題である。

Section 19-Risk management (リスクマネジメント)

細胞毒性薬のリスク管理は、危険の特定、リスク評価、リスクコントロールとその見直しから構成される。

19.1 Hazard identification (危険の特定)

抗がん薬への職業性曝露が懸念されるようになったのは、1970年代のことである。その後も長年にわたり、危険な特性を持つ薬剤に関する警告の数は増え続けている。米国労働安全衛生研究所（NIOSH）は、主に生殖毒性のある医薬品をHDsと定義して、約210種類の医薬品を挙げている。この分類は、HDsについての米国病院薬剤師会（ASHP）の定義に基づいて、6つの観点からなされている。これらの薬剤の約半分は抗がん薬である。

HDsの識別における最初のステップは、施設内で使用されるすべての医薬品のリストを作成し、細胞毒性薬としてリストアップされている医薬品を識別することである。このリストは、HDsに接触する可能性のある人は誰もが利用できるようにする必要がある。これらの人々には、薬剤師、薬局技術者、看護職員、医師、手術室職員、出荷・受取担当職員、廃棄物取扱者、保守職員、獣医学分野の従事者、安全衛生担当者などが含まれる。

19.2 Risk assessment (リスクアセスメント)

当該医療施設の細胞毒性薬の識別を行った後、薬剤が施設に搬入されてから搬出されるまでの経路を洗い出し、曝露評価を行う。薬剤は、患者の排泄物、汚染された洗濯物、点滴バッグ、汚染された医療機器、あるいは他の形態となって搬出される可能性がある。経路には、薬剤の納品、施設内の運搬、保管（冷蔵庫やフリーザーを含む）、薬剤の調製と投与、手術室、洗濯物や廃棄物の処理などが含まれる。施設内外のすべての曝露の可能性を洗い出す必要がある。また、細胞毒性薬に接触する可能性のあるすべての個人を特定することも重要である。

これらのエリア内の環境汚染は、表面拭き取りサンプルまたは空気サンプリングによって調べられる（セクション10参照）。公表されている研究報告によれば、細胞毒性薬が使用されている場所は、ほとんどの場合、それらの薬剤で汚染されている。これまでのところ、曝露の「指標」として使用される薬剤は6～8種類に過ぎず、この方法では、実際に使用される可能性のある数十種類の薬剤の全般的な曝露状況は推定にとどまる。

19.3 Risk control (リスクコントロール)

多くの場合、職場における曝露は、管理対策の失敗または違反により発生する。したがって、管理対策における各ヒエラルキーを構成する基本的項目を特定し、各ヒエラルキーに応じた対策を立てることが重要である（セクション5参照）。

19.4 Implementation and review of risk control (リスクコントロールの実施と見直し)

当該医療施設においてリスクコントロールを実施する前に、リスクコントロール計画を

作成する必要がある。リスクコントロール計画には、工程に関わる安全衛生活動の履歴、即時及び長期の管理対策を含む。計画が確実に実行されるように、管理対策を実施する優先順位を認識する必要がある。管理計画の維持には、定期的な点検と監査へのコンプライアンスが求められる。細胞毒性薬に関連する事故が発生した場合は、徹底的な調査を行い、根本的な原因と今後の予防策を講じなければならない。

リスクコントロールの対策として、以下のようなものが考えられる。

- (a) 労務管理（ローテーションによるスタッフの疲労軽減、細胞毒性薬の適切な識別）
- (b) メディカルサーベイランス（セクション26参照）
- (c) 人体に影響を及ぼすスピル発生時の適切な管理（セクション5参照）
- (d) インシデントレポートのレビュー
- (e) 管理対策の定期的なモニタリングとレビュー、 および必要に応じた変更

Section 20-Medicines management (医薬品管理)

20.1 Procedures for drug selection (薬剤選定の手順)

薬剤の選定は、当該医療機関の薬事委員会 (DTC) あるいは他の適切なグループによる集学的なプロセスであるべきである。薬剤の選定には、腫瘍学専門医、血液学専門医、薬剤師、看護師、管理事務職員が関与すること。

20.1.1 Drug and Therapeutics Committee (DTC) (薬事委員会)

薬事委員会または他の適切なグループの役割を規定した方針や手順に関する文書を作成する必要がある。

20.1.2 Drug selection (薬剤の選定)

当該医療機関における薬剤選定のプロセスについて方針や手順に関する文書を作成し、以下の内容を含む必要がある

- (a) 施設内での使用を承認された医薬品のリストである医薬品集への追加、変更、削除の依頼方法
- (b) 評価プロセス
- (c) DTCの決定事項の伝達方法
- (d) 少なくとも年1回、医薬品集またはリストを更新する方法 (納入業者の取り決めがある場合は、その検討も含む)

20.1.3 Drug evaluation (薬剤の評価)

薬剤の評価は、有効性、安全性、有害性の最小化、コスト、利便性 (例: より簡便な投与経路や投与回数の低減など) に基づき、現行の法律に準拠して行う必要がある。代替案 (当該施設ですでに使用している抗がん薬またはプロトコル) との比較を必ず行う。評価プロセスは、エビデンスに基づく文献検索/改訂、評価報告書/研究論文、学術的な情報と締め切りによって指針を示すべきである。

20.1.4 Criteria for requests (申請基準)

申請内容を評価するために、以下を含む基準を作成する必要がある。

- (a) 有効性: 臨床成績、絶対リスク低下
- (b) 安全性: 有害事象、禁忌、注意事項、誤投薬の可能性 (薬剤名の読み方や見かけ、ラベルの類似性)
- (c) 薬理学的基準: 投与量、投与経路、前投薬、相互作用
- (d) 調剤学的基準: 薬剤濃度、安定性と適合性、通常の投与用量における薬剤の形態の利便性、取り扱いの容易さ、1回量包装、バーコード、薬剤取り違えの可能性
- (e) 1コースあたりのコスト、費用対効果の向上、施設の予算への影響
- (f) 科学的根拠や資料の有無
- (g) 取り扱い上の安全性: 割れない容器、容器表面の曝露防止策、製品安全データシート

20.1.5 Procuring non-formulary drugs (医薬品集収載外の薬剤の調達)

特別な状況（希少疾患や患者の事情）に対する患者ごとの医薬品の承認申請は、DTCまたはそれに相当する機関に提出する必要がある。当該施設は、個々の患者ベースで同じ医薬品と適応症について複数の申請がある場合、医薬品集への追加の申請を検討する。

20.1.6 Drug selection decisions (薬剤選定の決定)

薬剤選定の決定（追加、削除、変更）と推奨は、患者のケアに携わる医療従事者に周知すること。

20.1.7 Updates (更新情報)

最新の病院の医薬品集または薬物療法に関するガイドライン（できればオンラインで最新版を入手できるようにする）をすべての医療スタッフに配布する。これには、薬剤の選定、薬剤使用の方針とガイドライン、合理的な薬剤使用の促進が記載されている必要がある。

20.2 Procedures for drug purchasing (医薬品購入の手順)

臨床試験薬、ドラッグアクセスプログラムを通じて入手できる医薬品、サンプルなどを含め、すべての医薬品は病院内の薬局を通じて病院に納入する必要がある。

20.2.1 Purchasing decisions (購入決定)

購入の決定は、薬剤の選定プロセスに基づいて行われる。

20.2.2 Criteria to evaluate purchasing process (購入プロセスの評価基準)

購入プロセスを評価する基準を作成し、以下を含むこと（ただし、これらに限定されない）。

- (a) 使用方法
- (b) ジェネリック医薬品についての方針
- (c) 経済的な提示（企業のプロモーション、柔軟な価格設定、公開入札）
- (d) 調剤学的な基準（1回量包装、有効用量の強度、バーコード）

20.2.3 High-cost and high-use drug review (高価・高頻度使用薬剤の見直し)

高価で用量の多い医薬品は、リソースの適切な使用と処方ガイドラインを遵守するために、定期的に見直す必要がある。逸脱があれば精査し、修正措置をとる必要がある。施設またはグループ組織による医薬品共同入札は、尊重されるべきである。

20.2.4 Purchase approvals (購入の承認)

卸売業者や製造業者からの医薬品の購入は、薬剤師または薬局テクニシャンなどの指定された者の承認が必要であり、すべての地域の規制法令に従わなければならない。類似した包装の製品は可能な限り避けるべきである。

20.2.5 Purchase history (購入履歴)

薬局で管理されているすべての医薬品の購入履歴と使用状況を把握するために、コン

コンピューター化されたシステムを使用する。このシステムは、医薬品の購入プロセス（在庫の制限、購入の提案）を支援するために使用する。

20.2.6 Purchasing updates (購入情報の更新)

医薬品の購入と使用に関する最新情報を、定期的に病院管理者、臨床部門の責任者、DTCに提供する（審査に活用するため）。

20.3 Procedures for stock control (在庫管理に関する手順)

20.3.1 Drug security (薬剤の安全管理)

医薬品は、当該地域の法律、規制、組織の方針に従った保管場所で安全に管理されなければならない。

20.3.2 Discrepancies (検品)

納品された医薬品について、納品書と薬局の注文書を照合すること。不一致がある場合は、担当の薬剤師または指名された者が照合すること。品質管理プロセスが確立されていること。不適合品がないか、検品をすること。

20.3.3 Updated drug inventory (医薬品在庫の更新)

理想的に言えば、バッチや有効期限を含む最新のコンピューター化された医薬品在庫管理が利用可能であること。在庫管理には、情報技術（無線、バーコード、画像識別）を利用すべきである。

20.3.4 Drug inventory (医薬品在庫)

医薬品の実際の在庫状況と棚卸表を定期的に点検するための方針と手順を文書化すること。不一致がある場合は、分析し、修正を行う。医薬品のトレーサビリティは、薬局に納品されてから患者に投与されるまででなければならない。

20.3.5 Drug shortages (在庫の不具合)

医薬品の不足、供給停止、及びリコールに対する扱いについて方針と手順を文書化すること。これは、医薬品の不足に対し、代替薬を一時的にガイドまたは医薬品集に含める必要がある場合に必須である。医薬品集への変更を恒久的に行う必要がある場合は、DTCに申請する必要がある。

20.3.6 Expiration dates (有効期限)

当該医療機関全体で有効期限を確認し、期限切れの在庫を取り除くための手動または自動化された手順があること。

20.3.7 Disposal (廃棄)

期限切れや破損した在庫品の廃棄については、当該地域における法律や規制に準拠した方針と手順を策定すること。

20.3.8 Drug storage (医薬品の保管)

医薬品の保管システム（アルファベット順、医薬品の形態）およびラベル表示（一般名、商品名、期限、適切な警告）に関する方針と手順を文書化すること。

20.3.9 Error prevention (エラーの防止)

エラーを防ぐために、取り違えしやすい薬剤（名称や見かけ、ラベルが似ている）は医療機関のすべての場所で区別できるようにしておかなければならない。混同によるエラーを防ぐために、トールマン表記やバーコードなどで安全運用ができるようにする。

20.3.10 Storage guidelines (保管についてのガイドライン)

医薬品は、製造元の推奨に従って保管する必要がある。有効性と安全性を確保するために、保管条件（温度、湿度、遮光性）を定期的にモニタリングする必要がある。

20.3.11 Cytotoxic drugs (細胞毒性薬)

細胞毒性薬に関する方針と手順を策定すること。特別な取り扱いに関する要求事項を明らかにすること。个人防护具（PPE）と、破損を最小限にする対策がとられた個別の保管場所を用意する。保管場所には、緊急時に使用可能な換気扇を設置すること。適宜、細胞毒性薬用のスピルキットが利用できるようにする。

20.4 Procedures for reuse of drugs (医薬品の再利用に関する手順)

20.4.1 Responsible parties (責任部署)

薬局部門は、がん患者に調製・調剤されたが、未使用で返却されたすべての薬剤の管理に責任を負う。

20.4.2 Drug returns (返品薬)

医薬品を薬局に返品する際の方針と手順を文書化すること。

20.4.3 Quality control (品質管理)

患者の安全性を守るために、返品薬について、技術的側面（完全性、包装、表示、デバイスの欠陥、化学的要因と微生物的要因の両方を考慮した使用期限）と物理化学的側面（色、沈殿）を含む品質管理方針を策定する必要がある。

20.4.4 Drug disposal (医薬品の廃棄)

返品薬を安全に廃棄するための方針と手順を文書化する。これは、薬局で調製した無菌製剤について必須である。これらの基準は、薬局外での保管や運搬、微生物汚染に対するリスクなど、実際の取り扱い条件下での安定性と適合性を考慮する必要がある。未使用で未開封の医薬品は、品質基準に適合していれば返品して再利用することができる。

20.4.5 Causes for drug return (医薬品の返品された原因)

返品の原因を文書として記録し、必要に応じて薬物療法歴の記録を更新する必要がある。この情報を定期的に分析し、薬物療法プロセスの改善すべき点を確認する必要がある。

20.4.6 References for accepted expiration dates (使用期限に関する参考資料)

薬局で調製されることの多い無菌製剤の使用期限は、実際の環境条件下における安定

性を考慮し、表またはチャートにして備えておくこと。調製環境の状況を勘案し、それらが微生物学的安定性の面から、製品の最長使用期限に及ぼす影響を考慮する（セクション8参照）。

20.4.7 Drug reuse (薬剤の再利用)

返品薬を安全に再調剤・再利用するために、以下を含む方針と手順に関する文書を作成する必要がある。

- (a) 新たな使用期限の設定
- (b) リサイクル品であることを見分けられるようにする表示
- (c) 再調剤の手順
- (d) 端数調整

医薬品の再利用プロセスに関与する医療従事者を記録する必要がある。コンピュータのアプリケーションの利用により、無菌製剤の最適な再利用及び有効期限の管理が可能となる可能性がある。薬剤の再利用のすべてのプロセスにおける追跡が保証される必要がある。

20.4.8 Returned drug storage (返品薬の保管)

返品された医薬品は、最適な状態（温度、光などの条件を厳守）で保管し、通常の在庫よりも優先して再利用する必要がある。

20.4.9 Disposal (廃棄)

期限切れまたはその他の使用できない返品薬の廃棄に関する方針および手順は、当該地域におけるすべての法律および規制に従う必要がある。

20.4.10 Bibliographies (参考文献)

基準の設定には参考文献（製品の承認ラベルや信頼性の高い公表された安定性のデータ）を参照し、利用可能な基本的な情報（表/チャート）が定期的に更新される必要がある。

20.5 Procedures for partial vials (バイアルの分割使用のための手順)

20.5.1 Final concentration (最終濃度)

薬剤の調製ミスを防ぎ、容易に分割使用するためには、異なる用量の薬剤であっても、最終濃度は同一にすること。

20.5.2 Maximal accepted expiration dates (認められた最長使用期限)

バリデーション基準の無菌技術により、無菌エリアで溶解調製された薬剤の最長使用期限の一覧表またはチャートを調製エリアに備えておくこと。このデータは、調製最終濃度における安定性と適合性、希釈液の種類と量、微生物によるリスクレベル、適切な保存条件（遮光、冷蔵）に基づくものでなければならない。

20.5.3 Drugs in solution (液体医薬品)

バリデーション基準の無菌技術の操作によって液剤で供給される医薬品（溶解調製が必要ない）は、最初に使用された時を基準に、最長の使用期限を設定する。医療機関では、この使用期限を微生物汚染によるリスクレベル及び最適な保存条件に基づいて設定すること。

20.5.4 Labelling (表示)

抗がん薬調製の際にマルチドーズバイアルに残液が出た場合は、溶解調製日時および初回使用日時、推奨される保管条件に従った有効期限を改めてラベル表示する必要がある。

20.5.5 Use of partial vials (分割使用したバイアルの使用)

分割使用バイアルの使用を優先的に行う。有効期限を過ぎたバイアルは廃棄する。

20.5.6 Storage (保管)

バイアル内の残量は、温度、光などの条件を厳守して保存すること。

20.5.7 Disposal (廃棄)

使用期限切れまたはその他の理由で使用できないバイアルの廃棄に関する方針および手順は、すべての地域の法律および規制に従う必要がある。

20.5.8 Bibliographies (参考文献)

基準の設定には参考文献（製品の承認ラベルや信頼性の高い公表された安定性のデータ）を参照し、利用可能な基本的な情報（表/チャート）は定期的に更新する必要がある。

20.6 Procedures for unlicensed, foreign, compassionate, and off-label use drugs

（未承認薬、輸入医薬品、コンパッションエート・ユース医薬品、適応外使用薬品に関する手続き）これらの薬剤の使用については、セクション 25 で説明する。

20.6.1 Unlicensed drugs (未承認医薬品)

規制法、患者の権利、倫理に従って、未承認医薬品の合理的で安全な使用に関する方針と手順を文書化しておかなければならない。未承認医薬品には、承認または認可されていないが外国で入手可能な医薬品、承認医薬品の適応外使用、臨床試験または医薬品アクセスプログラム*の設定における治験薬などが含まれる。

* 医薬品アクセスプログラム：

医薬品へのアクセスが困難な国や地域、あるいは代替治療法の存在しない致死的な疾患の患者に対し、人道的見地から未承認薬や革新的な医薬品を提供する制度や取り組みのこと。欧米では、「Expanded Access Program」あるいは「Compassionate use」制度が整備されている。（人道的見地から実施される治験 <https://www.pmda.go.jp/files/000209680.pdf> 2023年5月16日アクセス）

20.6.2 Foreign and compassionate use drugs

(輸入医薬品とコンパッションエート・ユース (人道的使用) 医薬品)

輸入医薬品および人道的使用医薬品の購入、保管、在庫管理に関する手順書を作成する。輸入医薬品を効果的かつ安全に使用するための方針と手順を文書化すること。これには、選定、調剤、調製、投与、モニタリングを含むこと。

20.6.3 Off-label use drugs (適応外使用医薬品)

承認薬を適応外使用として効果的かつ安全に使用する際の方針や手順を文書化すること。これには、選択、処方、調製、調剤、投与、モニタリングについての項目を含むこと。

Section 21-Documentation (文書化)

21.1 Overarching policy and SOPs (包括的な方針と SOP)

21.1.1 Policies (ポリシー)

各施設は細胞毒性薬およびその他の危険薬剤の処方、管理、調製、投与を含む安全な取り扱いのすべての側面について文書化された方針を作成すること。この方針には、抗がん薬を取り扱う薬局内におけるスタッフの役割と責任を含め、これらの方針の実施と運用の責任者を明らかにしておくこと。

21.1.2 Standard operating procedures (SOPs) (標準作業手順書)

各機関は、以下を詳述したSOPのマニュアルを作成し、維持する必要がある。

- (a) 細胞毒性薬の受領、保管、輸送、調製、調剤、投与
- (b) 薬品やその他の汚染された廃棄物の処理
- (c) 血管外漏出、スピル、針刺し、その他の偶発的な曝露が発生した場合に取るべき行動
- (d) 洗浄、環境モニタリング、点検を含む機械的制御
- (e) 医療監視プログラム

SOP には、細胞毒性薬の調製及び投与に使用されるすべてのPPE 及び特殊封じ込め器具の完全な説明が含まれていること。SOPは定期的に更新され、職員が常時利用できるようにしなければならない。方針及び手順は、定期的に見直され、更新されること。抗がん薬を取り扱う薬局内で使用するすべての文書の作成、確認、承認、保管の責任を明らかにした適切な方針があること。これには、古くなった文書が使用されないようにバージョン管理プロセスも含むこと。

21.1.3 Electronic documents (電子文書)

電子的に保管されているプロトコル、手順書、その他の文書テンプレートは、エラーを引き起こす可能性のある未承認のあるいは気づかない改変が行われるのを避けるため、読み取り専用形式であること。オリジナルの臨床プロトコルやテンプレートへのアクセスは、権限を与えられたスタッフに制限すること。電子的に保存された各文書に、以下のような文言を加えることを検討すること。

この文書の印刷されたものは、すべて非正規のコピーとみなされる。印刷されたものは、印刷された日のみ有効である。

21.2 Staff (スタッフ)

21.2.1 Occupational health monitoring (労働衛生モニタリング)

細胞毒性またはその他の細胞毒性薬を直接取り扱うすべてのスタッフは、潜在的なリスクを明らかにするためスタッフメンバーに対しベースラインの健康アセスメントや病歴聴取を行い、業務を開始する前に無菌調製エリアまたは臨床エリアでの業務適正に影響を及ぼす可能性のある健康問題の聴取を行うこと。このアセスメント記録は、

従業員の健康記録に保管しなければならない。

スタッフは細胞毒性薬の取り扱いのリスクを理解しているかどうか文章で確認されることがある。

施設としてスタッフに定期的な血液検査やその他細胞毒性薬の曝露に関連した検査を行う場合にはベースラインの測定を行い、それに続き、定期的に測定した結果を健康記録に記録すること。検査結果に異常がある場合は、記録を残しフォローアップ措置を取ること。これらの健康記録は、雇用期間プラス30年間は保管し、スタッフが他の施設に移動した場合には、文書を移管できる（セクション26参照）。

21.2.2 Education and training (教育・研究)

各スタッフは、採用時に研修記録を作成し認証を与えること（セクション4参照）。

この記録は、その後の研修、教育、能力評価を反映させ更新すること。

研修記録には、以下の内容を記載すること。

- (a) 研修の日付
- (b) 研修の内容または概要
- (c) 研修を実施した者の氏名および資格
- (d) 発行された証明書の写し

研修記録は雇用期間中維持され雇用終了後も妥当な期間保存すること。

細胞毒性薬のスピルの清掃の研修を受けたスタッフの記録を保管すること。この記録には細胞毒性薬を保管する薬局で働くスタッフ、ロボットを操作するスタッフ、病院の内外に細胞毒性薬を運搬するスタッフ、清掃スタッフなどを含むこと。スタッフの署名と研修の終了日を記録すること。

【国内曝露対策ガイドラインでは】

第2章 VII 職員の管理・教育・研修

各施設はHDに関する一連の取り扱いに関して、詳細な方針を示した取り扱いマニュアルを策定するとともに、定期的に更新し、常に職員が使える状態にしておくことが重要である。

21.2.3 Exposure to cytotoxic drugs or other hazardous drugs

(細胞毒性薬やその他危険薬剤への曝露)

細胞毒性薬を調製するすべての作業者の記録は、無期限に維持されること。最低限、この記録には毎日の調製作業を反映させること。使用したCDSCまたはCACI（用語集参照）を記録すること。調製ロボットを操作するスタッフについて、作業シフトの詳細を記録すること。

スパイルまたは曝露事故（直接皮膚または目への付着、針刺し事故）が起きた場合以下の内容を含む詳細を記録に残すこと。

- (a) 作業者の名前
 - (b) 該当する薬剤名
 - (c) 該当する薬剤の製品数
 - (d) 推定薬物曝露量 (例: mg)
 - (e) 曝露した場所と時間
 - (f) 使用したCDSC、CACIまたはロボット (施設に2つ以上ある場合)
 - (g) 汚染除去のプロセスや操作者に必要となった医療処置を含む対処措置の詳細。
- これらの情報は従業員の健康記録にも同様に記載すること。

【国内曝露対策ガイドラインでは】

CQ20：曝露状況把握のためにHD取り扱い歴の記録は推奨されるか

推奨：HD取り扱い歴の記録を行うことが、HD取り扱い者の健康被害を予防するのに有効かどうか、明確に示すデータはない。しかし、HD取り扱い者が被りうる健康被害に関するサーベイランスを行う点において、HDの取り扱い歴の記録を行うことの意義がある可能性は示唆される。行うことを弱く推奨する。

21.3 Facilities (設備)

調製エリアで実施した最初のおよび定期的な検証作業、定期的な環境モニタリング結果、清掃、メンテナンスの記録を残さなければならない。

21.3.1 Validation (検証：バリデーション)

プロセスの検証、設備の検証または校正、個々の操作者の検証の詳細は、SOPに従って維持されること。

21.3.2 Microbiological monitoring (微生物モニタリング)

無菌室で実施された微生物検査の結果は、3年間または地域の基準や施設で設定した期間、保管すること。微生物検査には、固体培地、手指の付着菌検査 (finger dabs)、液体培地培養 (broth inoculations) が含まれる。

21.3.3 Contamination monitoring (コンタミネーションモニタリング)

化学汚染モニタリングの結果は、10年間または地域や施設の要求する期間保管すること。

21.3.4 Cleaning log (清掃記録)

清掃を行ったスタッフ、使用した洗浄剤 (2種類の洗浄剤を交互に使用する場合) を含む、毎日、毎週、毎月の清掃の記録を残すこと。機器の停止や清掃が必要な通常外のイベントが起きた場合または大規模なスピルが発生した場合は清掃の記録を残すこと。

21.3.5 Maintenance log (メンテナンス記録)

機器メンテナンス記録を保管すること。これには、日付と日々のメンテナンスの結果、細胞毒性用の設備、CACI、CDSC、ロボットに関連した認証記録が含まれること。設備が何らかの検査で不合格の場合はその後の対処措置について含まれること。修理、フィルター交換、機器の技術的問題の詳細について記録すること。

21.3.6 Pressure differentials (圧力差)

細胞毒性薬を扱う場所内の圧力差は、毎日確認し記録を残すこと。これには、クリーンルーム、気密式出入口、外部環境間の圧力差も含む。CACI の圧力表示は毎日確認し記録すること。

21.3.7 Temperature logs (温度記録)

冷蔵庫、冷凍庫、室温は毎日記録すること。温度の逸脱の結果行われた対処措置について記録すること。院内で保管される治験薬については追加の温度モニタリングが必要な場合がある。治験プロトコルを参照し、要件が遵守されていることを確認すること (セクション25参照)。

21.3.8 Particle counts (粒子測定)

実施されたすべての粒子測定結果は文書化され、3年間または地域あるいは施設で設定した期間保管すること。

21.4 Operational records (運用記録)

21.4.1 Risk assessments (also see Section 19) (リスクアセスメント)

(セクション 19 参照)

施設内で、経口剤を含む細胞毒性薬及びその他の危険薬剤を取り扱うスタッフのリスクを評価するため、リスクアセスメントを実施し文書化すること。このリスクアセスメントは毎年 (あるいは実務の変更に応じてより頻回に) 見直され、確実に現在の実務が反映されていること。実務的に可能な限りリスクを最小化するための方針と手順を導入すること。

21.4.2 Safety data sheets (SDSs) (安全データシート)

施設内で使用されるすべての細胞毒性薬のリストは、常に最新の状態に保たれていること。リストに含まれる各薬剤のSDSが利用可能でなければならない。SDSは、細胞毒性薬を保管または使用するすべての場所ですぐに利用可能であること。

21.4.3 Manufacturing records (also see Section 11) (製造記録) (セクション 11 参照)

薬剤調製ワークシート (ワークカード、混合調製の記録、シート、カードとも呼ばれる) によって各患者に調製された薬剤とそれを調製・確認したスタッフを明らかにすること。これらのワークシートは適切な期間保管すること。

21.4.4 Cytotoxic spills (also see Section 14) (細胞毒性スピル) (セクション 14 参照)

細胞毒性物質のスピルに関する記録は、10 年間または地域もしくは施設で設定した

期間、保管すること。この記録には、スピル報告カード又はインシデントフォーム（セクション20.4.1 に詳述）に記録された情報を含むこと。詳細は、スピルおよび清掃に関与したスタッフの個人曝露記録にも記録すること。

21.4.5 Transport of product within the institution (also see Section 2)

(施設内での製品の搬送) (セクション2 参照)

施設は細胞毒性物質の搬送に関する記録を保持することが望ましい。

搬送の詳細には到着場所、包装の内容、搬送の日付と時間、搬送物の搬送者と受取人を含むことが望まれる。

髄腔内投与の薬剤の供給と搬送は特に注意を要する（セクション14参照）。髄腔内投与薬剤のすべての搬送について詳細を記録すること。施設は髄腔内投与薬剤の受領時に署名を必要とする方針を採用するとよいだろう。

21.4.6 Transport outside the institution (施設外への輸送)

細胞毒性薬剤を宅配業者により施設外のその他の施設や患者宅へ輸送する際にはその記録を残すこと。記録の詳細には配送先（住所）、配送先の連絡先、集荷者、梱包内容、保管条件、集荷の日付と時間、梱包をした人を含めること。配達完了した際はサインを貰い記録を残すこと。

21.4.7 Error and incident reporting (エラーおよびインシデント報告)

エラーとインシデントの報告システムはエラーのリスクを減らすため、施設が重大なインシデントを調査して、繰り返されるパターンが明らかになった場合、手順を改善する事ができるように導入する。エラー報告ツールは、スタッフを非難したりとがめたりするのではなく、なぜエラーが起こるのかに焦点を当てるべきである。

21.4.8 Workload statistics (業務量の統計)

各施設では、細胞毒性薬の調製場所における業務量を明らかにできる統計をとること。これらの統計は、調製薬剤の量や作業の複雑さを反映していること。これらの統計をもとに、作業場所におけるスタッフのレベルや組み合わせが最適となるように定期的に見直すこと。

21.5 Clinical documentation (臨床的記録)

21.5.1 Standard treatment protocols and proforma prescriptions

(標準治療プロトコルと定形注射・処方箋)

経験豊富ながん専門薬剤師は、標準的治療や臨床試験の治療プロトコルの作成に参加すること。これらは抗がん薬治療や治療に関連したサービスを依頼するための、標準化された印刷済みの用紙または電子的な薬品オーダーひな形または定形処方箋を用いること。よく設計され標準化された、レジメンに特化した薬物療法オーダーのひな形は、明確で整合性があり、形式が整っているためエラーを減らすことができる。

臨床プロトコル、標準オーダーフォーム、定形処方箋は、定期的に見直し、更新し、

文書管理されていなければならない。

21.5.2 Patient health records (患者健康管理記録)

がん専門薬局の担当薬剤師は、薬局の患者ケア活動に関する方針や文書化された手順を明らかにしておくこと。これらには以下の項目を含むことが望ましい。

- (a) 薬物モニタリング計画
 - (b) 患者のアレルギー
 - (c) 潜在的な薬物相互作用の同定と管理
 - (d) 医薬品処方に対する必要な推奨と修正の文書化
 - (e) 最適な患者ケアを支援するための適切な薬物使用に関する患者カウンセリング
- 電子処方システムを使用する場合、入力されたすべての処方と変更について、日付、時間、それぞれの変更の入力者を含む変更追跡記録を提供できること。また、システムは臨床業務をモニターするためにスケジュール、投与量、薬剤変更の理由を収集し遡及的にレビューできる方が良い。

21.5.3 Documentation and monitoring of medication errors and adverse events

(薬物療法のエラーや有害事象の記録とモニタリング)

施設は、抗がん薬の使用によるエラー、有害事象、インシデントの報告に関する指針を定めること。決められた頻度でデータを収集し評価する正式なプロセスがあること。このプロセスにより、過去に発生した事象のデータを利用して、将来の事故を防止するための対策を実施することができるはずである。

21.5.4 Extravasation (血管外漏出)

血管外漏出のエピソードは、10年間、または地域もしくは施設の基準に基づくその他の期間、保管されること。それぞれの血管外漏出事象に対して行われた対処の詳細と患者の転帰を記録すること。これは薬剤師と看護師の責任である。

Section 22- Monoclonal antibodies (モノクローナル抗体)

22.1 Evaluating potential health hazards of monoclonal antibodies (MABs)

(モノクローナル抗体 (MABs) の潜在的な健康被害に関する評価)

MABの潜在的な健康被害を評価するのに役立つ情報はほとんどない。この情報不足に加え、毎年病院の医薬品集に加えられるMABsの数が増え続けていて、その安全な取り扱いに関する推奨を提案することが困難になっている。推奨は国によって、あるいは一つの国の中でもさえもかなり異なっている。職業環境における曝露経路や生物学的利用能に基づく労働者のリスクに関する疑問は、ほとんど解決されていない。

抗がん薬の職業曝露に関する研究は、低分子化合物に焦点が当てられている。これらの細胞毒性薬による職場曝露は、脱毛、頭痛、皮膚および粘膜反応、過敏症などの急性の健康被害と関連する報告がなされている。また、不妊症、自然流産、先天性奇形など、生殖に関する有害事象も報告されている。

曝露低減のため、ISOPP [2007]などの多くの安全規定が進められてきた。CSTDの使用を含む安全性の向上対策が導入されている。これらの対策にもかかわらず、職場は依然として汚染され、労働者は曝露を受け続けている。

一方、MABsは、分子量が従来の抗がん薬よりも数桁大きい。このため、曝露経路によっては取り込みが制限され、作業者の健康への悪影響が低くなる可能性がある。がん治療に用いられるMABsの中には、放射性物質や化学物質と結合しているものもある。放射性部位を持つ2つの医薬品は、イブリツモマブ・チウキセタンとトシツモマブである。これらのMABsは放射性医薬品として原子力規制当局の管理下にあり、その放射能のために特別な取り扱いを必要とする別の危険物に分類される。専門的な放射性医薬品販売会社は、出荷前に放射性標識処理を行うことが多い。

毒性化合物と結合した3種類のMABsが、欧州医薬品庁と米国食品医薬品局 (FDA) から承認されている。ブレンツキシマブ・ベドチンは、3~5分子のモノメチルアウリスタチンを組み込んでいる。これらの分子は、微小管の重合を阻害する。トラスツズマブ・エムタンシンは、微小管阻害剤であるエムタンシン1分子と結合している。ゲムツズマブ オゾガマイシンはN-アセチル γ -カリケアマイシンの誘導体が結合した薬剤結合型MABsである。これらの部位は毒性が強いため、製造元は他の抗がん薬と同様に取り扱うことを推奨している。医療機関がMABsを危険薬剤とみなすかどうかにかかわらず、これらの抗体薬物複合体は、抗腫瘍性部位から作業者を守るために特別な取り扱いが必要である。

製造元の推奨によれば、ほとんどのMABsは妊娠中の患者にとって低リスクのカテゴリーに分類される。しかし、NIOSHは最近、ベルツズマブを、胚・胎児死亡および出生異常に関するメーカーの黒枠警告に基づき、潜在的な職業上の危険薬物としてリストアップした。これは、NIOSHが危険薬物のリストに含めた唯一の抗体薬物複合体ではないMABsである。しかし、NIOSHは、ベバシズマブ、ブリナツモマブ、トラスツズマブの3つのMABsを危険薬剤として追加することも提案している。

新たに承認されたMABsは、構造、分子量、生物学的活性・利用能、製法、その他の特性においてそれぞれ独自性を持っている。従って、職業上の危険性を基として各薬剤を個々に評価する必要がある。

米国では、NIOSHが6つの基準で医薬品の職業上の危険性を評価している。

- (a) 発がん性
- (b) 遺伝毒性
- (c) 構造や毒性において既存の危険薬剤との類似性
- (d) 催奇形性または発生毒性
- (e) ヒトにおける生殖毒性
- (f) ヒト (>10mg/日) または動物 (>1mg/kg/日) の低用量での臓器毒性

これらのうち、MABs固有の特徴からその潜在的な職業上の危険性を評価するために使用できるのは、最後の3つの基準のみである。そのため、多くのMABsについて、これらの基準に関する情報はほとんどない。欧州のCMRクラス分類（発がん性、変異原性、生殖毒性）がMABsに適用される場合、これらの潜在的な職業上の危険性を評価するためのデータはほとんどない。

22.2 Routes of exposure to MABs (MABs の曝露経路)

医療従事者の従来の抗がん薬への曝露は、各国の推奨事項や業務慣行に基づいて様々である。曝露は通常、経皮吸収または吸入によるものである。また、経口曝露も報告されている。

全体として、医療従事者が職業上MABsに曝露する可能性は、ほとんどの日常的な取り扱い作業においてごくわずかである。MABsの物理的および化学的特性は、曝露による健康被害のリスクが低いことを示唆している。低分子量の抗がん薬に適用される曝露シナリオは、MABsのような分子量を持つタンパク質ベースの分子には適用されない。

医療従事者がMABsに長期的かつ低用量で曝露した場合、影響を受ける可能性がある。曝露の影響により、医療従事者がその後、がんや他の疾患を発症した際に治療が制限される可能性がある。

22.2.1 Dermal exposure (経皮曝露)

経皮曝露は、作業者が薬剤の調製、投与、廃棄の際に、汚染された薬剤バイアルやその他の表面に触れることで起こる。また、これらの薬剤で治療された患者の排泄物や薬剤の代謝物で汚染された表面に触れることでも曝露する可能性がある。ほとんどの場合、MABsの経皮吸収に関する情報は限られている。分子量が大きい (> 140kDa) ことから、職業環境におけるMABsの経皮吸収の可能性は非常に低い。研究により、化合物の経皮吸収の上限は500 Daとされているため、若干大きい程度の薬物は経皮吸収される可能性がある。また、局所の炎症やアレルギー反応により損傷した皮膚では経皮吸収が促進される可能性がある。

医療従事者、特に看護師は皮膚炎の発生率が異常に高く、経皮吸収を引き起こす可能性がある。ある研究では、調査対象となった看護師の72%が何らかの皮膚炎を患っていたと報告されている。MABsを取り扱う際には、必ず手袋を使用することが推奨され、これにより損傷した皮膚からの経皮吸収の危険性を防ぐことができる。MABsの経皮吸収は職業的な環境ではほとんどなく、接触アレルギーのリスクは界面活性剤のような添加剤を含む他の医薬品と同様である (Table 2)。

22.2.2 Inhalation exposure (吸入曝露)

作業者は微粒子または飛沫や漏出した蒸気の吸入によって曝露する可能性がある。エアロゾル、錠剤の粉碎時に発生する粉塵、スピルや排泄物の清掃により吸入の危険性がある。

医療従事者が使用するMABsの通常の調製方法や投与方法が、吸入の危険をもたらすエアロゾルの形成につながらないことは、議論されているが証明されていない。高分子量物質 (> 100kDa) の吸入によるバイオアベイラビリティは、最大5%と見積もられている。MABsが高分子量であることを考慮すると、吸収率はかなり低い可能性がある。吸収率は低いと思われるが、研究者はがん治療のためにMABを直接肺に投与方法を模索している。

MABをエアロゾル化して患者に投与する場合、吸入および鼻粘膜吸収による職業的曝露の可能性が高まり、呼吸器への影響を引き起こす可能性がある。リバビリン (海外のみ承認、本邦未承認) のように吸入投与される薬剤では通常、特別な予防措置がとられる。吸入は、MABの調製中にエアロゾル化した液体または粉末への職業的曝露の経路となる可能性があるがその可能性は低い (Table 2)。

22.2.3 Other forms of exposure (その他の曝露形態)

手から口、手から鼻への接触による口腔・粘膜への曝露や、抗がん薬の偶発的な針刺し事故がまれに報告されている。

経口経路でMABsに曝露しても、消化管で変性および消化されるため、この経路での曝露は極めて限定的である。しかし、動物実験では、粘膜吸収が曝露経路となる可能性が示唆されている。本研究の著者らは、経口摂取が曝露経路の一つになる可能性を考えたものの、この経路による職業的曝露の可能性は極めて低いと考察している (Table 2)。

22.3 Risk of handling MABs (MABs の取り扱いに関するリスク)

MABsを取り扱う際の職業的リスクを明確にする、4つの報告が発表されている。Langfordらは、MABの抗原性及び毒性に基づいたリスク評価ツールを開発した。この著者らは、当時英国で入手可能なほとんどのMABsは高リスクから中リスクとみなされ、薬局でのみ調製されるべきであると勧告した。少数のMABsは低リスクから中リスクとされ、必要であればクリニックで調製することも可能である。しかし、このレビューが発表された後に承

認められた多くの新しいMABsは、この評価には含まれていない。一部のMABsは調製が複雑で、無菌調製が必要なため、薬局以外での調製は推奨されていない。HalsenとKrämerによる別の報告では、生殖・発達毒性および生殖能力への影響に基づいてMABsを評価している。ほとんどのMABsについて、これらのエンドポイントに関する有意なデータが不足していると報告している。しかし、彼らは、評価したすべてのMABsは患者や曝露する可能性のある労働者にある程度の生殖毒性があると結論づけた。また、これらの薬剤の経口および経皮曝露の可能性は、その使用量により高くなる可能性があるが、作業者の曝露は最小だろうと結論づけた。さらに、エアロゾルの吸入による曝露量も最小限になると推測している。

2014年、医療従事者ががん治療のためにMABsを安全に取り扱うためのオーストラリアのコンセンサスガイドラインが発表された。これらのガイドラインは、現状に関する調査と、それまでのガイドラインで引用されたエビデンスの統合により作成された。本ガイドラインは、オーストラリアの主要な薬学、看護学、医学、腫瘍学の学会によって承認され、推奨事項に適切なレベルやグレードが設定された。医療従事者を保護するための最低限の安全な取り扱いに関する最終的な推奨が作成された。7つの推奨事項は、以下のとおりである。

- (a) 職業性曝露リスク評価のための適切な判定基準
- (b) 他の危険薬剤や非危険薬剤と比較した職業上のリスク
- (c) 医療従事者側の要因に基づくリスクの層別化
- (d) 廃棄物
- (e) 介入と安全対策
- (f) 運用面、臨床面の要因
- (g) 取り扱いの推奨事項

7つ目の推奨はそれぞれの医療機関の臨床業務や運用を検討・評価するためのリスク評価モデルやフローチャートを含んでいる。最近では、Bauters and Vandembrouckeが、MABsのリスク評価と調製場所の選択に関するフローチャートを作成した。

その論文ではMABsをその毒性プロファイルに従って分類し、実務的かつ経済的な問題を考慮に入れている。これにより、がん専門薬剤師は、どのMABsを薬局の無菌設備で調製したほうが良いか、または調製しなければならないか、どのMABsを病棟で調製してもよいかを決定することができる。多くの抗体薬物複合体ではないMABs、現在の危険薬剤の基準を満たさないか、危険薬剤として評価するための情報が不十分である。市販後に新しい情報が入手可能になった時点で、その危険性を再評価する必要がある。多くのMABs開発中あるいは承認されつつあり、医療従事者に有害である可能性のあるMABsを継続的に評価することが必要である。現在、MABsの発がん性や遺伝毒性についての試験は、規制当局から求められていない。

Table 1. FDA が承認したモノクローナル (2018年3月12日現在)

一般名	商品名	承認年	投与経路	活性	抗体
Abciximab	Reopro	1993	IV	抗凝固	Platelet GP2b/3a
Adalimumab	Humira	2002	SQ	免疫抑制	TNF
Adalimumab-atto	Amjevita	2016	SQ	免疫抑制	TNF
Adalimumab-adbm	Cyltezo	2017	SQ	免疫抑制	TNF
Ado-trastuzumab emtansine/ Amtanise	Kadcyla	2013	IV	抗腫瘍	HER2
Alemtuzumab	Campath	2001	IV	免疫抑制	CD-52
Alemtuzumab	Lemtrada	2014	IV	免疫抑制	CD-52
Alirocumab	Praluent	2015	SQ	脂質制御	PCSK9
Arcitumomab (discontinued)	CEA-Scan	1996	IV	造影(radio-Tc 99m)	Carcinoembryonic antigen
Atezolizumab	Tecentriq	2016	IV	抗腫瘍	PD-L1
Avelumab	Bavencio	2017	IV	抗腫瘍	PD-L1
Basiliximab	Simulect	1998	IV	免疫抑制	IL-2R-alpha
Belimumab	Benlysta	2011	IV	免疫抑制	B-cell stimulation
Benralizumab	Fasenra	2017	SQ	Antiasthma	CD-125
Bevacizumab	Avastin	2004	IV	抗腫瘍	VEGF
Bevacizumab-awwb	Mvasi	2017	IV	抗腫瘍	VEGF
Bezlotoxumab	Zinplava	2016	IV	Antibiotic	C. diff toxin B
Blinatumomab	Blinicyto	2014	IV	抗腫瘍	CD-19, CD-3
Brentuximab vedotin	Adcetris	2011	IV	抗腫瘍	CD-30
Brodalumab	Siliq	2017	SQ	免疫抑制	IL-17
Canakinumab	Ilaris	2009	SQ	免疫抑制	IL-1-beta
Capromab penetide	Prostascint	1996	IV	造影(radio- Indium 111)	PSMA
Catumaxomab (clinical trials?)	Removab (Proximum)	2005	Intraperitoneal	抗腫瘍	EpCAM
Certolizumab	Cimzia	2008	SQ	免疫抑制	TNF
Cetuximab	Erbitux	2004	IV	抗腫瘍	EGFR

続き

一般名	商品名	承認年	投与経路	活性	抗体
Daclizumab	Zinbryta	2016	SQ	免疫抑制	IL-2
Daratumumab	Darzalex	2015	IV	抗腫瘍	CD-38
Denosumab	Prolia, Xgeva	2010	SQ	骨粗鬆症, 抗腫瘍	RANKL
Dinutuximab	Unituxin	2015	IV	抗腫瘍	GD-2
Dupilumab	Dupixent	2017	SQ	免疫抑制	IL-4-alpha
Durvalumab	Imfinzi	2017	IV	抗腫瘍	PD-L1
Eculizumab	Soliris	2007	IV	抗貧血	Complement (C5)
Efalizumab (discontinued)	Raptiva	2003	SQ	免疫抑制	CD-11a
Elotuzumab	Empliciti	2015	IV	抗腫瘍	SLAMF7
Emicizumab-kxwh	Hemlibra	2017	SQ	抗血友病 A	Activated coag Factor IX and Factor X
Evolocumab	Repatha	2015	SQ	脂質制御	PCSK9
Gemtuzumab ozogamicin	Mylotarg	2000 (discontinued) 2017 (reapproved)	IV	抗腫瘍	CD-33
Golimumab	Simponi	2009	SQ	免疫抑制	TNF
Guselkumab	Tremfya	2017	SQ	免疫抑制	IL-23
Ibalizumab-uiyk	Trogarzo	2018	IV	抗ウイルス	CD-4
Ibritumomab tiuxetan	Zevalin	2002	IV	抗腫瘍 (radio-Y 90)	CD-20
Idarucizumab	Praxbind	2015	IV	解毒	Dabigatran (anticoagulant)
Imciromab pentetate (discontinued)	Myoscint	1996	IV	造影 (radio-indium 111)	Myosin
Infliximab	Remicade	1998	IV	免疫抑制	TNF

続き

一般名	商品名	承認年	投与経路	活性	抗体
Infliximab	Remicade	1998	IV	免疫抑制	TNF
Infliximab-abda	Renflexis	2017	IV	免疫抑制	TNF
Infliximab-dyyb	Inflectra	2016	IV	免疫抑制	TNF
Infliximab-qbtx	Ixifi	2017	IV	免疫抑制	TNF
Inotuzumab ozogamicin	Besponsa	2017	IV	抗腫瘍	CD-22
Ipilimumab	Yervoy	2011	IV	抗腫瘍	CTLA-4
Ixekizumab	Taltz	2016	SQ	免疫抑制	IL-17a
Mepolizumab	Nucala	2015	SQ	抗喘息	IL-5
Natalizumab	Tysabri	2004	IV	免疫抑制	Integrin receptor
Necitumumab	Portrazza	2015	IV	抗腫瘍	EGFR
Nivolumab	Opdivo	2015	IV	抗腫瘍	PD-1
Nofetumomab (discontinued)	Verluma	1996	IV	造影 (radio-Tc 99)	NR-LU-10
Obiltoxaximab	Anthim	2016	IV	抗炭疽菌	Anthrax PA
Obinituzumab	Gazyva	2013	IV	抗腫瘍	CD-20
Ocrelizumab	Ocrevus	2017	IV	免疫抑制	CD-20
Ofatumumab	Arzerra	2009	IV	抗腫瘍	CD-20
Olaratumab	Lartruvo	2016	IV	抗腫瘍	PDGFR-alpha
Omalizumab	Xolair	2003	SQ	抗喘息	IgE
Palivizumab	Synagis	1998	IM	抗ウイルス	RSV-F
Panitumumab	Vectibix	2006	IV	抗腫瘍	EGFR
Pembrolizumab	Keytruda	2014	IV	抗腫瘍	PD-1
Pertuzumab	Perjeta	2012	IV	抗腫瘍	HER2
Ramucirumab	Cyramza	2014	IV	抗腫瘍	VEGF
Ranibizumab	Lucentis	2006	Intravitreal	黄斑変性症	VEGF
Raxibacumab	ABThrax	2012	IV	抗炭疽菌	Anthrax PA
Reslizumab	Cinqair	2016	IV	抗喘息	IL-5
Rituximab	Rituxan	1997	IV	抗腫瘍	CD-20

続き

一般名	商品名	承認年	投与経路	活性	抗体
Rituximab/ hyaluronidase	Rituxan Hycela	2017	SQ	抗腫瘍	CD-20
Sarilumab	Kevzara	2017	SQ	免疫抑制	IL-6
Secukinumab	Cosentyx	2015	SQ	免疫抑制	IL-17a
Siltuximab	Sylvant	2014	IV	抗腫瘍	IL-6
Tocilizumab	Actemra	2010	IV, SQ	免疫抑制	IL-6
Tositumomab (discontinued)	Bexxar	2003	IV	抗腫瘍 (radio- I 131)	CD-20
Trastuzumab	Herceptin	1998	IV	抗腫瘍	HER2
Trastuzumab-awwb	Ogivri	2017	IV	抗腫瘍	HER2
Ustekinumab	Stelara	2009	SQ	免疫抑制	IL-12, IL-23
Vedolizumab	Entyvio	2014	IV	免疫抑制	Integrin receptor

Table 2. オーストラリア モノクローナル抗体取り扱いガイドライン (Alexander et al., 2014)

曝露経路	推奨
経皮	物理化学的（分子サイズ）および薬物動態学的（透過性プロファイル）な特性から、MABの経皮吸収は、体内に取り込まれるメカニズムとして成立しないと考えられた。
吸入	治療動物モデルで実証された体内への取り込みに基づき、長期低用量曝露時の吸入による体内取り込みは、明らかでなく一定ではないと考えられた。投与のために薬剤の調製をしているスタッフが、粉末又はエアロゾル化した液体粒子に曝露される可能性が最も大きいと考えられる。
経口	前臨床試験で示された安定性と治療動物およびヒトモデルにおける体内への取り込みに基づき、長期低用量曝露時の経口摂取による体内取り込みは明らかでなく一定ではないと考えられた。体内に取り込まれる可能性はあるが、体内への取り込みには理想的な条件が必要であり、健康に影響するレベルの職業的曝露が生じることは非常に考えにくい。

22.4 Recommendations for handling MABs (MABs の取り扱いに関する推奨事項)

ほとんどのMABsに関して安全な取り扱いが確立されていない点を考慮し、以下の推奨事項に従うべきである。

- (a) 放射性物質を含むMABsは、使用する地域の放射性物質に関する規制に従って取り扱い、廃棄すること。
- (b) 他の抗がん薬と同様に扱うよう製造元から推奨されているMABsは、調製時、投

与時、廃棄時に適切な取り扱いをすること。

- (c) 調製に多段階またはその他の複雑な手順を必要とするMABsは、無菌状態で取り扱うこと。（職業曝露のリスクとは関係なく）
 - (d) 必要に応じて、適切な手順と個人防護具（職業曝露リスクとは無関係）を用いて無菌的に調製すること。
 - (e) MABをエアロゾル化して投与する場合、作業環境と医療従事者の両方を保護するために、他の吸入薬剤に用いられるような予防措置が必要である。抗体薬物複合体ではないMABsおよび危険性が無いと考えられるMABsについては、追加の予防措置は必要ない。作業者は標準的な作業手順に従って実施することができる。
- これらの手順に従うことで、MABsの品質と労働者の健康の両方が守られる。

【国内曝露対策ガイドラインでは】

CQ1： NIOSH HDリストに掲載がない分子標的薬に対しても曝露対策が推奨されるか
推奨：NIOSH HDリストに掲載がない分子標的薬による健康への影響がどの程度起こりうるか、またその健康被害を曝露対策によりどれくらい防護できるかについて、明確に示すデータはない。しかし、NIOSH HDリストにない分子標的薬により起こりうる健康被害を極力防護するために、他のHD薬と同様の曝露対策を行うことを弱く推奨する。

CQ1解説より

分子標的薬の曝露により人体へ害を及ぼす可能性があるが、すべての分子標的薬においてどのような健康被害がどの程度発生するのか、それに対してどのような曝露対策が必要かを行った間に十分に回答できる文献はない。また他のHD薬と比較し、分子標的薬に対する曝露対策を省略して良いと明確に支持するデータもない。

Section 23-Automation (自動化)

23.1 Background (背景)

がん専門薬局では、従来、医師の指示、リアルタイムの検査結果、薬の在庫状況などに基づいて、個々の患者さんに合わせたオーダーメイドの混注が行われてきた。多くの施設では、高価で使用期限の短いものはジャストインタイム生産方式が採用されている。無菌で正確な化学療法剤の薬剤は、患者が待っている間に準備されなければならない。

現代の医療は、薬局の効率的なサービス提供や能力の最大化を強いている。患者の入れ替わりが激しいこと、薬の値段が高いこと、タイムリーで正確な情報が必要なこと、抗がん薬の危険な性質などがプレッシャーの要因である。このようなプレッシャーの中で、手作業による調製を常に高い品質で維持することは困難である。効率性、正確性、安全性を常に向上させる必要がある。

非経口および経口の抗がん薬の手作業による調製は、発がん性物質に長時間曝されるため、これらの薬剤を調製する担当者にとって常にリスクの高い作業であると考えられてきた。また、治療法の個別化と複雑化により、ミスが発生する可能性も高くなっている。製剤の種類は製剤の調製にかかる時間や実施可能な品質保証業務に影響を与える。病院内薬局では、3種類の異なる生産方式を用いることができる。

1. テーラーメイドや個別生産では、薬物、希釈剤、最終濃度、容器の組み合わせが異なる製剤が調製される。1セットが1剤に相当する。
2. シリーズ生産とは、同じ薬剤を同じ最終濃度、同じ最終容量で繰り返し調製することである。1セットが1種類の製剤に相当する。
3. バッチ生産は、「大バッグ」に原液を生産し、少量の容器に移し替えて投与できるようにすることである。最終製品の組成は原液の組成と同じである。1セットは内容量が異なる数種類の同組成製剤に相当する。この方法は、医薬品の製造に使用されている。

オートメーションは、これらすべての生産方法の品質と効率を向上させることができる。

23.2 Definitions (定義)

23.2.1 Identification systems (認証システム)

識別システムは、バーコード、データマトリックス、RFID (Radio-Frequency Identification)、画像認識などを用いて、薬剤、輸液、デバイスを識別する。

バーコードは、機械で読み取り可能な光学的なデータ表記である。バーコードのデータは、通常、そのバーコードの付いた医薬品を表している。RFIDは、電気磁気スペクトルの高周波領域における電磁氣的または静電氣的な結合を利用して、薬物を識別するものである。画像認識は、色や形などの物理的な特徴で薬を識別するものである。

23.2.2 Automation (自動化)

自動化とは、人間がほとんど、あるいはまったく介在することなく、プロセスや手順を実行することである。抗がん薬の調製に適用される自動化は、薬剤の正確な投与量と無菌性を確保しながら、エラーと発がん性物質への曝露のリスクを低減する。

23.2.3 Semi-automated compounding devices (半自動調製装置)

半自動調製装置は、無菌溶液の調製に使用される蠕動式または容積式ポンプである。バイアルやバッグから最終容器に、薬剤や希釈液の量を正確に移送することができる。これらにはミニバッグ、シリンジ、携帯用持続注入ポンプなどがある。

半自動調製装置は、オペレーターの継続的な操作なしで機能する。そのため、多くの場合、必要な労働力を削減することができる。

規制（適正製造基準（GMP）、PICsガイドライン、USP800）に準拠するため、これらの機器はISO クラス5レベルに管理された区域で動作させる必要がある。

23.2.4 Robots for sterile drug compounding (無菌製剤用ロボット)

ロボットは、プロセスにおける人間の介在を最小限に抑える。ロボットは常にISO クラス5レベルに管理された域内で、完全な換気を行いながら操作される。これらはISO 14644に準拠したバイオセーフティキャビネット（BSC）またはアイソレーターを使用することができる。

病院内薬局では、人的資源の増加を最小限に抑えながら作業量を増やすために、ロボットの利用が拡大している。ロボットは以下のようなことができる。

- (a) 製品の自動識別
- (b) 有効成分や溶液の計量
- (c) 粉末薬剤の溶解
- (d) シリンジ、バッグ、その他の最終容器への充填
- (e) 準備した製品へのラベル貼付
- (f) 資材や調製薬剤の安全な搬入搬出

ロボットは、注射器、点滴バッグ、またはその両方の製剤を製造するように設計されている。すべてのロボットが粉末状の薬剤を溶解できる設計になっているわけではない。ロボットの中には標準的な製剤を注射器やバッグに繰り返し充填するために設計されたものもある。また、患者毎の投与量を調製できるものと標準的な投与量を調製するだけのものがある。

工程内管理は、工程の安全性を高め、調剤の質を保証することである。工程内管理には、薬剤バイアルや希釈液バッグのバーコード表示、データマトリックス、画像による識別、液体移送時の重量チェックなどが含まれる。ロボットは、危険薬剤の調製に使用することができる。しかし、そのような運用を行う前に、職場における汚染のリスクを評価する必要がある。

23.3 Evaluation of automation (自動化の評価)

自動化と計測は、効率と安全性を向上させるための有用なツールである。自動化の導入はワークフローを変えることになる。自動化を最大限に活用するためには、導入後に生産システム全体を分析し、調整する必要がある。そのためには、以下のような評価が必要である。

- (a) ワークフローへの影響
- (b) 経済的な影響
- (c) プロジェクトマネジメントの要件
- (d) ベンダーの評価とサービスレベルの契約
- (e) 新しい品質管理手法のための要件
- (f) 既存の情報システムおよび技術との統合および相互運用性

作業や調製された薬剤の安全性を確保するためには、慎重な評価と計画が必要である。

23.4 Validation of automation (自動化の検証)

半自動化システムやロボットの検証は、以下のような監視や測定によって実現される。

- (a) 薬剤の正しい識別
- (b) 精密な調製
- (c) 中間製品、最終製品の識別
- (d) 作業員及び環境に対する製品の曝露
- (e) 実行時間や生産性
- (f) 技術装置やコンピュータシステムの性能・信頼性の検証
- (g) HEPAフィルターの完全性、無菌性
- (h) 調製場所、使用材料、調製された薬剤の汚染
- (i) 掃除のしやすさ
- (j) 廃棄物処理

厳密な検証は、本番を始める前に必要な、繊細で時間のかかる作業である。

23.4.1 Interfacing automation to the electronic order system

(自動化と電子オーダーシステムの連動)

化学療法電子オーダーシステムから自動装置用調製プロトコルへの調製オーダーの通信と自動変換をチェックし検証しなければならない。適切な通信と転送が行えなければ、自動化装置で実行される命令は手動で導入する必要があるが生じる。しかしこれは転記エラーや計算エラーにつながる可能性がある。

23.4.2 Physical testing (物理テスト)

物理テストでは、汚染リスク、汎用性、化学的組み合わせ、精度、校正、漏れ、煙などを評価する。

ロボットの内部及び周囲の表面、並びに最終調製薬剤の表面の化学的汚染を防止するロボットシステムの性能は、品質評価段階において評価されなければならない。プロセスの全ステップは、分析制御による定量化、または蛍光やUV検出による半定量化が可能なトレーサーを使用してシミュレーションを行うこと。

汎用性についても、適性評価の段階で評価する必要がある。汎用性評価では、ロボットが使用できるデバイス、バイアル、シリンジ、バッグ、注射針などの銘柄を検証する。

すべての薬剤と希釈液を適切に識別出来るか、識別システムの性能を確認すること。抜き取りと移し替え量のすべての範囲について正確性を確認しなければならない。評価には標準水溶液とワーストケース水溶液を使用すること。これらは、抜き取りや移し替えの品質（アルコール性、泡立ち、粘性）を物理的に変化させることができる溶液である。ワーストケース評価により、ロボットで使用すべきでない薬剤のブラックリストを作成する。

ロボットの定期的な校正と認証を行うこと。外装に格納されている形態のロボットの場合、リークテストやスモークテストを実施すること。

23.4.3 Microbiological testing (微生物検査)

工程の微生物学的な検証は、培地充填試験で行う。ロボットによって行われるすべての工程を、培養液を使って試験する。その1サイクルあたりの最大作業量は、少なくとも連続した3日間、3サイクル繰り返すこと。結果として、培地充填試験の微生物増殖がないことが理想である。

微生物汚染に対して脆弱な工程を明らかにするために、表面および空気をサンプリングする必要がある。作業者が手作業で行う前処理と後処理の工程も含み、手袋から検体採取を行うこと。

自浄式ロボットの場合、微生物汚染に対する洗浄プロセスの有効性を評価すること。表面サンプリングには、アクセスが困難な場所や脆弱な場所（ロボットの腕など）の汚染を評価するためのコンタクトプレートやスワブを含むこと。品質評価ステップでは、アクティブエアサンプリングを使用すること。コンタクトプレートを用いたパッシブエアサンプリングは、ルーチン処理中のアクティブエアサンプリングの代わりに使用することができる。結果は、国際的な規制（CGMPs、USP800、PICs）に従い、グレードA ISO5環境の許容限界に適合し、<1 コロニー形成単位（CFU）であること。

ロボットの搭載・取り外しなどオペレーターが行う必要がある部分は、各オペレーターに対して培地充填試験を用いて検証すること。

最終調製薬剤の無菌性試験は、プロセス（バッチ生産、連続生産、個別調製）により異なり、品質保証の段階で実施すること。

23.4.4 Cleaning and disinfection validation (洗浄・消毒検証)

この検証は、表面上の交差汚染や微生物・化学物質の汚染を最小限に抑えるための洗浄・消毒の有効性を評価するものである。使用する洗浄・消毒剤の適合性は、ロボットの製造元から提供されなければならない。

複数の薬剤を同時に扱う可能性がある場所ではトレーサーやプラセボを用いたシミュレーションによって評価すること。微生物汚染の検証では、洗浄・消毒の各工程の前後にチャレンジテストやその他の微生物測定方法で測定する。化学物質による汚染の検証は、各洗浄工程後に洗浄剤の残留を目視で確認することが最低限必要である。UVランプや蛍光トレーサーを使用すると、感度が向上することがある。

23.5 Automation versus manual preparation (自動と手動調製の比較)

手動調製の長所

- (a) 高額な投資やメンテナンスコストがかからない。
- (b) 簡単に実施できる。
- (c) 調製形式や最終容器に自由度がある。

手動調製の短所

- (a) 患者ごとに異なる投与量とばらつきは、エラーの可能性を高める。
- (b) 最終容器に誤った患者ラベルが貼られる危険性がある。
- (c) データの漏れや転記ミスの危険性がある。
- (d) 作業員毎に調製技術のばらつきがある。
- (e) 手作業は、反復によるストレスや労働災害の原因となる可能性がある。

自動化の長所

- (a) 調製過程における人体への細胞毒性薬の直接曝露を抑える。
- (b) 工程内管理が常に行われている。
- (c) エラーのリスクを低減できる。
- (d) 投与量の精度を向上できる。
- (e) 最終製剤の無菌性の保証。
- (f) 電子的な監査実績が残せる。
- (g) すべての薬剤、物品、液体が識別され、正しい薬剤が装填されていることを確認できる。
- (h) 人の手を介さずに廃棄物処理が実施できる。

自動化の短所

- (a) 初期投資に費用がかかる。
- (b) 準備期間が長い。
- (c) 継続的な予防的メンテナンス、遠隔支援、オンサイト介入が必要。

- (d) 長期的な利益とリスクは完全には明らかでない。
- (e) 比重のない薬剤は、調製できない。
- (f) 特定の銘柄の消耗品が必要な場合がある。
- (g) 薬剤調製のための側面に針穴のあるノンコアリング針のコストが高い。
- (h) 変わった形のバイアルや、アンプルの調製が制限される。

ある研究では、1回の調製に費やされる平均時間は、自動調製では手動調製を比較すると14.2%長いことがわかった。しかし、この増加には手作業では実施されない多くの品質チェックが影響している可能性がある。別の研究では、抗がん薬と支持療法薬の手動調製と自動調製の効果を、スタッフの安全事象、薬物療法の正確性、調製に要した時間、材料費、従業時間について比較した。この研究では、薬剤調製時の精度、作業条件、コストに焦点が当てられている。自動化により、多くの側面で優越性があることが明らかとなった。その中には、患者と作業者の安全、薬剤師の効率、安心感、医師の満足度、看護師の信頼、在庫管理、コスト削減、自動化された記録管理、リスク管理などが含まれる。従来の手作業による調製と比較したロボット調製の全体的な有用性と効率性を明らかにするためには、さらなる研究が必要である。

Section 24-Oral anticancer therapies (経口抗がん薬治療)

24.1 Introduction (はじめに)

この方針は、標的療法、遺伝子治療、免疫療法を含む、細胞毒性および非細胞毒性経口抗がん薬に適用される。経口抗がん薬治療における発注と供給の安全性を確保するためのプロセスは、点滴治療と同様なプロセスであることが望ましい。しかしながら、経口抗がん薬治療には、特別な課題がある。

- (a) 経口抗がん薬治療薬の輸送、開梱、保管、取り扱い、投与、廃棄の際に偶発的な曝露が起こる可能性がある。
- (b) 経口抗がん薬治療では点滴治療と異なり、患者が服薬指示や投与量について誤解したり、処方された指示に従わなかったりする可能性があり、服薬状況が低下するリスクがある。
- (c) 経口抗がん薬治療は通常外来で行われるため、毒性および患者の服薬状況をモニタリングすることは困難である。

24.2 Prescribing guidelines (処方箋のガイドライン)

経口抗がん薬による治療は、多くの専門分野の医師によって処方されている。その処方医の多くは、がんの診断と治療に関する広範な専門教育や資格認定を受けている。経口抗がん薬の処方について、資格を有する特定の医療従事者グループに制限することは、治療へのアクセスを意図せずに、もしくは不適切に制限する可能性がある。しかしながら、処方医が腫瘍学の適切な教育を受け、経口抗がん薬が処方される疾患の治療経験があることを要求することは合理的である。

嚥下困難な患者や栄養チューブによる投与が必要な場合には、最善の方法を遵守する必要がある。これは、適切な投与量の提供と環境汚染の最小化の両方に該当する。薬剤師は、助言を提供するのに最適な立場である。経口抗がん薬の投与量と投与スケジュールは、治療強度と治療効果が一致するように、できるだけ丸めずに調製する必要がある。

間欠的または周期的治療の場合、外来患者に処方・調剤される錠剤またはカプセルの量は、1サイクルの長さとの評価によって決まる治療期間に必要で正確な量でなければならない。例えば、カペシタビンは500mg錠剤と150mg錠剤（本邦は300mg錠のみ）がある。カペシタビン1250mg/m² (BSA = 1.6m²) を1日2回、2週間投与が1サイクルの治療として指示された場合。これは、1回2000mgを1日2回、2週間分、即ち500mgの錠剤が112錠分である。継続治療の場合、払い出す量は次回の評価までの必要量を超えてはならない。コンピューターによる処方箋入力 (CPOE) システムは、処方ミスが減らし、患者への危害も軽減する。このシステムは、安全な処方のためのゴールドスタンダードと考えられている。CPOEが利用できない場合、経口抗がん薬治療の最低限の処方基準として、事前印刷処方 (PPO) を採用する必要がある。管理上、手書きオーダーの使用を中止すべきである。

経口抗がん薬治療に関する口頭または電話による指示は、処方箋の保留または取り消しの指示以外、許可されていない。

オーダーセットには、薬剤師による投与量の確認を簡便にするため、投与量情報（必要に応じて、mg/kgまたはmg/m²または濃度）を含める必要がある。追加情報には、臨床検査値、支持療法、投与量の減量、または用量調節に関する要件が含まれる。投与経路や投与回数、その他の誤りを防ぐための警告メッセージも含まれることがある。

処方医は、患者が経口抗がん薬治療と相互作用を起こす可能性のあるその他の処方薬、市販薬を服用しているかどうかを確認する必要がある。

経口抗がん薬を処方、調剤、投与するすべての医療従事者が、治療開始前にすべての前提条件が満たされていることを自ら確認できるように、患者のカルテを整理し、容易にアクセスできるようにする。

24.3 Content of the oral anticancer therapy prescription (経口抗がん薬治療処方内容)

すべての経口抗がん薬治療の処方箋には、以下の情報を記載する必要がある。包括的な電子カルテがすぐに利用できる場合は、処方箋にデータを転記する必要はない。

- (a) 処方医名、登録番号および処方番号、連絡先
- (b) 処方日、治療開始日、治療終了日、治療期間、休薬期間
- (c) 患者を識別するための3項目（氏名、住所、生年月日など）
- (d) 処方された医薬品の省略していない一般名。トールマン表記で記載しても良いが、略語は不可
- (e) 薬剤の投与量、投与経路、投与回数、量、および吸収に対する食物の影響を含む特別な投与指示（例えば、「薬剤Aを21日間投与した後、7日間錠剤を服用せず休薬。医師から指示があるまで再開しないこと。」）
- (f) 患者の薬物アレルギー
- (g) 薬物投与量とその計算方法（例えば、患者の身長と体重、または腎機能と肝機能による）を含む、遵守すべき薬物治療またはプロトコル
- (h) 標準プロトコルからの投与量減量または逸脱の理由と割合、およびその根拠となるデータ

以下の情報は、調剤薬局が他から入手できない場合には、参考のために記載することを検討する。

- (a) 診断名または疾患特異的な治療の適応症（診断名：乳がん、疾患特異的な適応症：HER2+など）
- (b) サイクル番号（総サイクル数を含む）
- (c) 投与量の計算、薬剤適格性の確認、または処方された治療の適切性の判断に必要な

検査データ (ベムラフェニブ調剤前のBRAF600変異の状態など)

(d) 最大投与量、投与経路、投与スケジュールに関する制約

「リフィルなし」または「リピートなし」がデフォルトの標準とすることが非常に望ましい。薬局へのアクセス制限、経済的な制限、または旅行計画に対応するために再処方をする意図がある場合、処方医は総量を書き、調剤される量とモニタリングすべき項目を指定する必要がある。

服用方法の指示は明確にし、「指示通りに使用する」などの表現は避けるべきである。処方医は患者と相談の上、薬剤を服用する曜日を決め、それを処方箋に記載する必要がある。月曜日は "morning" と誤読されることがあるので、選ばない方がよい。

24.4 Dispensing guidelines (調剤ガイドライン)

経口抗がん薬治療の提供には、適切な教育を受けた経験豊富な薬剤師のみが携わるべきである。これには、処方箋を受け取った際の薬歴の聴取、処方箋の確認、調剤、患者へのカウンセリングが含まれる。

24.4.1 Prescription verification (処方箋の確認)

可能な限り腫瘍学に関する標準的な教育を受けた薬剤師が、処方の臨床的妥当性を検証すべきである。そのためには、プロトコルまたはレジメン名 (サイクル番号を含む)、薬剤名、薬剤の投与量と投与方法の変更、投与方法、治療開始日、治療期間、検査データ、体表面積の算出方法、およびその他のデータの確認が必要である。少なくとも2名の免許を有する医療従事者が、処方箋が3つの患者識別情報と、薬剤名、薬剤の投与量、調剤量、投与経路、投与回数、投与量計算が含まれていることを確認する必要がある。薬剤師は、用法・用量、レジメン、モニタリングの必要性などに関して、不明確または紛らわしい指示がある場合には、明確にするために担当の腫瘍医に照会する必要がある。

薬剤師は、体重、血液検査、副作用などの患者パラメータに著しい変化があった場合、経口抗がん薬治療のレジメンや投与量を変更すべきかどうかを確認する必要がある。

24.4.2 Dispensing (調剤)

経口抗がん薬の調剤は、他の薬剤師または指定されたテクニシャンが確認をすべきである。

調剤する量は、治療の1サイクル分のみ、または次の診療までの必要量とする。薬剤の包装や行政から払い戻された数量は、調剤の際には考慮すべきではない。複数サイクルの調剤は、特別な事情がある場合のみ行うことができる。

制吐剤や抗てんかん剤など、すべての支持療法薬の適応症は、調剤された薬のラベルに記載されている必要がある。薬剤師は、すべての支持療法薬が提供されていること

を確認する責任がある。

患者へのカウンセリングを行う薬剤師は、患者が治療や安全な薬物の取り扱いについて理解していることを確認し、記録する必要がある。各患者は、口頭と書面の両方で情報を受け取らなければならない。情報提供のリーフレットは、内容が正確、適切、最新であることを確認するために見直さなければならない。

地域や病院の薬局では、薬剤師が1人しかおらず、すべての薬剤関連業務を管理できない場合がある。地域薬局に勤務する薬剤師は、一般的に経口抗がん薬をほとんど調剤しないため、抗がん薬の調剤に関する知識や習熟度は限られている可能性がある。このような環境の薬剤師にとって、処方箋のすべての構成要素を確認することは困難な場合がある。また、独立したチェックが確実に行うことも困難である。バーコーディング技術により、独立したダブルチェックが自動化できる可能性がある。視聴覚コンピューター機器により、腫瘍学に関する標準的な教育や腫瘍学の経験を持つ医療従事者に遠隔地からアクセスが可能になる場合がある。

24.4.3 Fill policy (調剤ポリシー)

経口抗がん薬治療中、医療従事者と患者の交流が限られていることを考慮し、初回およびその後のすべてのリフィルにおいて、調剤量を制限する方針およびアプローチを検討することが必要である。限定数量が設定された場合は、PPOに文書化し、CPOEシステムに組み込むべきである。薬局から提供される数量について、組織的な同意が必要である。

限定調剤方針に対する例外は、施設全体の方針として明確に記述し、個別に検討する必要がある。遠隔地に住む患者には、アドヒアランス、検査結果、毒性、副作用をモニタリングするための代替手段を用意すると、悪天候、その他薬を受け取る際の障害も考慮する必要があるかもしれない。初回投与とその後の調剤を制限するアプローチの例外が正当化される場合、患者のケアデリバリーチームのメンバーがリスク評価を行い、患者の安全性に関するリスクに対処しなければならない。

医療機関は、それぞれの経口抗がん薬の安全性プロファイルを考慮し、予想される副作用や毒性の発現に応じた方針を策定することが望ましい。薬剤ごとのアプローチは、調剤頻度の増加が患者の安全性を向上させる一方で、薬局の作業量や待ち時間に影響を与える可能性を減らすのに役立つかもしれない。

24.4.4 Use of personal protective equipment (個人防護具の使用)

経口抗がん薬を調剤する薬局スタッフは、投薬経路の各段階においてすべての適切なPPE推奨事項に従う必要がある。医療従事者は教育を受け、適用されるすべての取り扱いガイドラインに従うべきである。

24.4.5 Labeling, packaging, storage, and disposal (表示、包装、保管、廃棄)

経口抗がん薬には細胞毒性を有することが容易に識別・理解できるよう、主容器と輸送容器に補助的な表示（「化学療法」「細胞毒性」など）を貼って調剤する必要がある。

る。

メトトレキサートなど毎週服用する経口抗がん薬については、ラベルにその旨と服用予定日を明記する必要がある。

すべての医薬品のラベルには、保管に必要な温度条件を明記しなければならない。

がん患者は治療を受けるためにしばしば長距離を移動しなければならないため、移動中に医薬品を適切に保管できるよう、冷所保存の医薬品用クーラーボックスやアイスバックなどを使用する指導やサポートを提供しなければならない。

経口抗がん薬治療薬の容器には、チャイルド・レジスタンス包装が必要である。

メーカーによる適切な包装は、医療現場での再包装の必要性を減らし、医療従事者や患者が抗がん薬に触れる必要性を減らすことができる。パッケージの外側に、その薬剤が細胞毒性を有することを示すラベルを貼る必要がある。製造業者は、治療の1サイクルに必要な数の錠剤またはカプセルのみを包装するか、使用単位包装を使用すべきである。

経口抗がん薬は、薬局内の別の指定された場所に安全に保管し、危険性を警告する適切な表示を行うべきである。

原形から変更する必要がある経口抗がん薬（粉砕、分割、開封、溶解）は、まず「粉砕禁止リスト」などの公表された文献と照合する必要がある。多くのがん患者は嚥下困難であり、固形製剤を服用することができない場合がある。液体製剤、または液体製剤の配合方法に関する情報は、メーカーから提供されるべきである。最善の方法は、これらの調剤はフード内で行うべきである。未使用の薬剤は、薬局に返却し、適切に処分を実施する必要がある。

24.4.6 Patient counseling (患者へのカウンセリング)

患者さんには、自分自身のケアに積極的に参加するよう勧めるべきである。カウンセリングの際には、提供した情報について質問することで、患者が理解しているかどうかを確認することが重要である。

24.5 Monitoring (モニタリング)

最適な治療結果を得るためには、処方されたがん治療に対する高度なアドヒアランスが不可欠である。点滴治療の場合、アドヒアランスは明らかであり、毒性や副作用が現れた場合、迅速に介入することができる。一方、経口抗がん薬治療は自宅で自己管理するため、医療従事者がアドヒアランスを評価することや、患者の治療に対する忍容性を確認することは困難である。

アドヒアランスのモニタリングと日常的な評価を実施する機会を設けるための包括的なアプローチの一環として、新規の経口抗がん薬治療を開始する前に、服薬アドヒアランスの定期評価の機会を確立するため、個々に事前モニタリング計画を立てる必要がある。この計画は、投与量の変更のたび、あるいは必要に応じて見直す必要がある。

る。薬剤師は調剤のたびにコンプライアンスを確認する必要がある。これは、一度に1サイクルの治療しか調剤しない場合には、容易に達成可能である。必要に応じて、適切な患者評価、医療従事者から処方医への正確な情報提供、患者のニーズと医療従事者のスケジュールの調整を確実にするための新しいツールや仕組みを開発する必要がある。

状況によっては、従来の医薬品流通システムに対する制限が適切である場合もある。安全上の第一の懸念は、流通の制限によってケアの継続性に悪影響を及ぼす可能性があることである。患者が専門薬局から自宅に薬を発送されるのを待たねばならない場合、治療の遅れが生じる可能性がある。さらに、郵送による処方薬の受け取りでは、患者と薬剤師が対面して指導することができないため、患者の懸念や教育上の問題を特定することができない。

24.6 Training and education (研修・教育)

患者、介護者、専門医や現場の医療従事者は、それぞれ個別の研修や教育を受ける必要性がある。患者とその介護者は、処方された経口抗がん薬について、最初に調剤される前に知識として詳細な情報を提供されるべきである。この情報は、調剤薬局の薬剤師が確認する必要がある。

口頭での説明に加え、自宅で確認できるよう文書による説明も必要である。内容は、安全な取り扱い、保管、投与、モニタリングと遵守、廃棄、吸収に対する食物の影響、薬物相互作用の可能性、予想される副作用とその管理などが挙げられる。また、妊娠中および授乳中の母親による経口抗がん薬の安全な取り扱いに関する情報も含めるべきである。専門医および現場の医療従事者は、経口抗がん薬の安全な取り扱いに関する最新・最善の方法を認識し、それぞれの職場で適用すべきである。また、新たに承認された経口抗がん薬について学ぶことができる教育プログラムに参加する事が勧められるべきである。

誰がどのような情報を提供し、患者の理解度をどのように評価するかを規定するプロセスを導入する必要がある。ティーチバック方式が望ましいが、必要な時間と研修を考えると、これは腫瘍学の専門医療従事者にのみ期待される適切な方法であると思われる。口頭での指示を補うために、一般者用の情報または地域で開発された情報を提供する必要がある。情報は患者の母国語で事前に送られるべきである。

経口抗がん薬治療を受けている患者は、外来診療所、病院、長期介護施設、在宅など、様々な診療環境でケアを受けている。経口抗がん薬の処方、取り扱い、調剤、投与、モニタリングに携わる医療チームのメンバーは、環境に関係なく、安全な診療に関連する知識と技術について、定期的に標準化された能力評価を受けなければならない。このことは、正式な研修が限られているがん専門医以外の医療従事者にとっては、特に重要かつ適切なものであると考えられる。このような状況において、経口抗がん

薬を調剤する機会が比較的少ない場合、腫瘍学に関する掘り下げた教育の価値は低いかもしれない。適応症、用法、安全上の注意などの薬剤固有の情報へのアクセスは、可能な限り調剤のタイミングに近いところで行うべきである。

経口抗がん薬は通常、他の薬剤と一緒に投与容器（お薬カレンダーなど）に入れてはならない。投与容器が必要な場合、細胞毒性抗がん薬は別の容器に入れ、"細胞毒性"と明確に表示しなければならない。容器は不用意に開かないように密閉しておかなければならない。経口抗がん薬を介護者または職員が投与する場合は、職業性曝露を避けるために、取り扱い時には保護手袋（粉なしのニトリルまたはラテックス手袋）を使用するように指示しなければならない。

また介護者及び職員は、体液や排泄物に触れることで、細胞毒性への曝露の可能性があることも指導されなければならない。体液（嘔吐物、血液、排泄物）、リネン、おむつ、衣服の取り扱いについて、適切な指示を与える必要がある。治療サイクル終了後、最長で7日間、予防措置を継続すること。

【国内曝露対策ガイドラインでは】

VIII 在宅におけるHD投与患者のケア

4) 経口薬の取り扱い

- (1) 経口HDは食物や飲料、調理器具、他の医薬品と離れた場所に保管し、患者以外の人の接触を避ける。
- (2) 内服はできるだけ患者自身が行う。内服の際はできるだけ素手で薬に触れないようにする。直接薬に触れた場合は、内服後すぐに石鹸と流水で手を洗う。
- (3) HDを粉砕したり、割ったり、カプセルを開けないようにする。
- (4) 内服の介助が必要な場合、介助者は手袋を使用する。介助後、手袋の外側を触らないように外す。
- (5) 薬の包装や使用した手袋などはビニール袋等に入れ、口をしっかりと閉じる。
- (6) 経口HD薬が中止・変更となった場合、未使用のHD経口薬は病院に返却する。

(治験薬の取り扱いについては、国内と海外とでは大きく異なります。ご注意ください)

Section 25-Investigational drugs (治験薬)

25.1 Background (背景)

治験薬 (ID; Investigational drug) または治験用医薬品 (IMP; Investigational Medicinal Product) (以下、ID) は、非臨床研究を終え、ヒトを対象とした臨床試験や研究に使用することが国や地域で認められた化学物質または生物学的活性をもつ物質を指す。薬剤師およびファーマシーテクニシャン (以下、テクニシャン) は、臨床試験 (治験を含む) および研究に用いる ID の管理や調剤などを通して重要な役割を担う。薬物療法を主体とする臨床試験において、薬剤師が ID の品質保証に貢献することは極めて重要である。Institute for Safe Medication Practices (ISMP) からの報告では、ID の管理に用いる治験薬管理手順書 (Pharmacy manual) は、研究倫理審査委員会における定期的な審査を受けていないこともあり、最新でない (誤った) 情報が記載されていることが指摘されている。ID の開発フェーズが進むと、プロトコルの改訂が頻繁に必要となる。しかし、治験薬管理手順書は、プロトコルと同時に改訂されないため、ID に関する最新情報は欠損したままである。また、ID のラベルは、規制で決められている ID 名、規格等の最低限の記載だけである。治験依頼者にとって、ラベルや包装の情報更新は優先順位が低い。

がん領域では、プロトコルおよび試験デザインが複雑であり、さらにハイリスク薬や HDs が含まれる。それゆえ、ID を取り扱う際は、安全な取り扱いが必要である。ID を取り扱うすべての職種が、ID を取り扱う状況に応じたセーフティハンドリングを実施しなくてはならない。ID を取り扱う際は、各施設で定めた抗がん薬の安全な取り扱い方法に準じて、个人防护具 (PPE) の着用、取り扱い手順を順守、およびエンジニアリングコントロールを実施すべきである。例としては、情報システム、CPOE (computerised physician order entry)、バーコーディングおよびスマートポンプなどがある。ID は、曝露した際の毒性に関する情報も不足していることから、臨床試験や研究のプロトコルの内容を理解し、ID のリスクを適切に評価する必要がある。そのためには、臨床腫瘍学および血液学の知識が必要不可欠である。

ID やプロトコルを理解する薬剤師の役割は、ID の取り扱い手順やその評価、ID 供給から廃棄に至るすべて過程における薬剤管理および ID に関する研究活動などが含まれる。薬剤師の役割について詳細を以下に示す。

- (a) **ID を取り扱う環境評価と取り扱い手順の評価**：HDs の取り扱いプロトコルを見直し、取り扱い環境の把握や改善点 (安定性、適合性、前投薬など) の評価、取り扱いに関するコンサルテーション業務など
- (b) **ID の供給から廃棄までの薬剤管理**：ID の搬入、払出、保管、調製、調剤、運搬、薬局で使用する ID 調製管理システムの評価、トレーサビリティ、取扱手順書作成および廃棄処分などに関する薬剤管理など
- (c) **研究活動**：HDs の安全な取り扱いに関する研究・開発など

(治験薬の取り扱いについては、国内と海外とでは大きく異なります。ご注意ください)

本セクションは、ID管理に関わる薬剤師の役割について焦点を当てたものであり、「臨床試験の実施に関わる法律(GCP; Good clinical practice)」の解説ではないことをご理解いただきたい。加えて、IDの取り扱いは、臨床試験の実施に関わる法律(GCP)、および各国または地域における法律等に準拠することを前提としている。

25.2 Good clinical practice principles and requirements (GCP の原則と要件)

治験審査委員会 (IRB)、倫理審査委員会 (ERC) および独立倫理審査委員会 (IEC) (以下、委員会)は、臨床試験に参加する被験者の人権の保護、安全の保持及び福祉の向上を目的に、臨床試験実施の適否を審査することを目的に設置されている。これらの委員会は、治験実施計画書、同意説明文書、被験者の募集の手順に関する資料(広告等)などの臨床試験に関する資料を審査する。委員会は、臨床試験開始前および継続的な審査を実施し、臨床試験の開始または継続妥当性を評価することで、被験者の安全および臨床試験の科学的な質を確保する。委員会は、実施医療機関の長の依頼により、臨床試験を実施することの適否を判断する。委員会の構成要件として、少なくとも委員の1人は、医学・歯学・薬学の領域に精通する必要がある。薬学専門家が委員にいない場合、薬剤師は同意説明文書のレビューを含め、可能な限りSRC/IRB/ERCに参加するべきである。参加する薬剤師が、施設の腫瘍学または血液学の専門でない場合、腫瘍学や血液学を専門とする薬剤師に、薬剤に関する情報、薬剤の使用法、および治験(研究)実施計画書に対する評価の協力を依頼する。腫瘍学を専門とする薬剤師は、施設で利用可能な前投薬やレジメンに関する情報等を提供する必要がある。

臨床試験(治験を含む)や研究においてIDの調剤・調製に関わる薬局(以下、協力薬局)は、IDの安全な取扱いに関する手順書を作成し、定期的に更新する必要がある。実施医療機関と協力薬局は互いに連携し、IDの搬送・搬入、調製及び調剤を支える物流管理システム (IDS) を構築し使用する。協力薬局での調剤及び調製に際しては、各国の法律、規制及び医薬品適正製造基準 (GMP; Good Manufacturing Practice) を遵守する。

早期開発段階の臨床試験、複数のコホートがある試験及び盲検化試験は、より複雑であり、特殊な手順が必要のため注意が必要である。特に、プラセボ薬が提供されず、治験協力者を非盲検者と盲検者に分け、非盲検者が調剤・調製業務を担当し、盲検者が被験者の対応をする試験では、非盲検者は割付情報を知っているため、盲検者との接触は最小限に留める必要がある。また、治験薬投与中の被験者に対してもIDの適切な管理方法を説明しておく必要がある。この説明は、在宅療養のために自宅にてIDを管理する被験者や、実施医療機関でない医療機関に被験者が入院したときに特に重要となる。

25.3 Before the trial (試験前)

25.3.1 Protocol evaluation (プロトコル評価)

臨床試験や治験に関わる薬剤師は、治験依頼者の実施するスタートアップミーティング

(治験薬の取り扱いについては、国内と海外とでは大きく異なります。ご注意ください)

グ及び治験薬の取り扱いに関わるトレーニングに参加する必要がある。これらのミーティングに参加することで、IDの取扱いに必要な情報を、治験依頼者から入手することができる。特に、治験依頼者を介さない共同研究グループやインハウスの研究のprotocolsの場合は重要である。臨床試験や治験に関わる薬剤師は、protocolsの評価結果に基づき、IDを取り扱うすべての職員に専門的な視点からIDの取扱いに対し必要な情報を提供する必要がある。この情報は、正確かつ安全に、IDを調剤、調製および投与するために極めて重要な情報である。IRB承認前に、臨床試験や治験に関わる薬剤師は、protocolsの実施に必要な手順を想定し、ID情報とIDの取扱い方法、投与方法について検討し、評価する必要がある。

プロトコル実施手順の評価(以下の項目に対する実現可能性を確認する)

- (a) 施設で定められた方針と手順
- (b) 病院や薬局の業務量やワークフローに与える影響
- (c) IDの調剤および調製に必要な手順および設備
- (d) IDの処方箋および投与方法
- (e) 無作為化、盲検化、マスキング
- (f) キット/ロット/ボトル割付方法
- (g) 施設の方針および調剤・調製システム（投与量の固定・丸め、調剤および調製支援ツール）との適合性
- (h) 施設にかかる費用
- (i) 誤投与のリスク評価

ID情報および取扱い方法について(以下の項目に対して確認が必要)

- (a) IDの調達
 - 1. 治験依頼者提供品または市販品どちらを使用するか。
 - 2. プラセボの提供の有無、病院備品の使用も含め、IDの供給元を明示する。
- (b) 医薬品の剤形（錠剤、バイアルなど）および安定性
- (c) パッケージとラベル
 - 1. プロトコルに記載がない場合、治験依頼者に情報提供を依頼する。
 - 2. ラベルの内容（名称、識別記号、外観、有効成分含量、ロット番号）
- (d) 投与量と投与スケジュール
- (e) 保存条件
- (f) 配合・調製
 - 1. 溶解、希釈
 - 2. 盲検化の要件
 - 3. 危険性・有害性
- (g) 安定性と適合性
 - 1. 搬入されてきた状態、IDの溶解液・希釈液（車内、容器、接触する可能性のあ

(治験薬の取り扱いについては、国内と海外とでは大きく異なります。ご注意ください)

る素材に対する安定性)

2. 有効期限

- (h) 調剤と輸送の条件
- (i) 投与経路および投与方法
- (j) 投与に関する注意事項（フィルター使用の有無、点滴時間、絶食条件、組織壊死リスク）
- (k) 緊急時の取扱方法の推奨/要求事項（スピル時）
- (l) 使用済みおよび未使用IDの正しい廃棄方法
- (m) レジメンおよび投与計画

投与計画

- (a) 投与量計算式とパラメータ（該当する場合）
- (b) 投与スケジュール（インターバル、サイクル数、投与日数、最大サイクル数）
- (c) 用量制限毒性（DLT）
- (d) 用量変更（増量、遅延、変更）（副作用、再増量、腎または肝機能による調節）
- (e) レジメン（併用、投与ルート、投与順序）
- (f) 治療計画（割当群、有効性および安全性評価、レスキューレジメン、再投与）
- (g) 有害事象に対する予防的投与（予防と治療）
- (h) 併用薬（前投薬）および推奨する支持療法
- (i) 薬物、ハーブ、食品との相互作用
- (j) 併用可能薬、併用禁止薬・注意薬（許可または禁止）
- (k) 緊急時の対応
- (l) 禁忌事項
- (m) 観察項目と試験中止基準

上記の情報は臨床試験または臨床研究の実施計画書（治験薬の取扱い手順書または添付文書）から入手できる。追加の情報(例えば、使用器具、輸液セット、バッグとの適合性・安定性など)については、治験審査委員会または倫理審査委員会の前までに治験依頼者または研究計画者から入手する必要がある。治験依頼者または研究計画者から提供された資料については、資料の受諾者の署名を残しプロトコルと同様の方法で保管または電子データとして保管される。必要な前投薬や支持療法については、被験者の登録前に、テンプレートまたはレジメンとしてセット登録しておく。前投薬や支持療法についての取り決めは、事前に治験依頼者または研究計画者に連絡し承諾を受ける。承諾された結果は、プロトコル内へ記載し記録(承諾日、担当者名も残すこと)を残す。また、必要に応じて、治験依頼者および研究計画者がどうした旨を署名にて残す必要がある。施設の要件や手順の変更は、些細な変更であっても治験依頼者または研究計画者の許可を取る必要がある(これについても、プロトコル内に承諾

(治験薬の取り扱いについては、国内と海外とでは大きく異なります。ご注意ください)

された記載を残す)。臨床試験に関わる薬剤師は、施設の取決め及び手順、標準作業手順書(SOP)の確認を治験依頼者に依頼し承認を得る。プロトコル承認後、薬剤師は臨床試験の概要と説明に必要な参考資料(IDのデータシート等)を作成し、安全かつ効率的にIDやレジメンを管理できるようにする。IDに関するデータシートを作成する際は、プロトコルの記載内容と一致が必須である。また、プロトコルの変更があった場合、薬剤師は必要に応じて臨床試験の概要および参考資料も変更する。臨床試験に関わる協力薬局における薬剤師はIDを取り扱うすべての職員に対し、安全な取扱いに必要な情報を提供し、情報の普及に努める。

ASHPが公表している「臨床試験用医薬品の管理ガイドライン(ASHP Guidelines for Clinical Drug Research)」に記載のある医薬品データシートを載せる。このシートに記載のある項目はすべて網羅する必要がある。さらに、薬剤師は、必要があれば各種ガイドラインおよび図表、サプリメント情報、投与スケジュールや指示書、服薬日誌、その他アドヒアランス文書などを加える。治験薬管理費の算定には、このような薬剤師による医療従事者の安全確保に対する活動も含まれる必要がある。

(治験薬の取り扱いについては、国内と海外とでは大きく異なります。ご注意ください)

- 薬物の名称
- 一般名 (治験薬の処方箋に表示される名称)
- 剤形と濃度
- 薬理学的作用機序
- 薬物動態
- 通常の投与量範囲
- 投与スケジュール
- 製剤情報
- 投与経路
- 保管方法
- 調剤情報
- 管理方法
- 適切なモニタリング
- 期待される治療効果
- 予想される有害事象とその可能性
- 潜在的な有害事象に対する予防
- プロトコルに従って投与した場合に発現する有害事象と治療法
- 薬物、生薬、食品との相互作用
- 禁忌事項
- 特別な取り扱い注意事項
- 治験責任医師の氏名と電話番号、被験者用の施設連絡先
- 未使用IDの正しい廃棄方法

(治験薬の取り扱いについては、国内と海外とでは大きく異なります。ご注意ください)

25.3.2 Practicalities and legal aspects (実務と法的側面)

治験および臨床試験は、法律により規制されており、組織、委員会、関係するすべての専門家の役割および活動が明確に定義されている。薬剤師の役割と活動も、適用されるすべての法律と規制を遵守する必要がある。IDの取り扱い手順に関する専門知識を提供し、以下の項目を評価するために、薬剤師をSRCの委員として含めるべきである。

- (a) 実現可能性
- (b) 医薬品情報の適切性
- (c) 投与と投与方法
- (d) インフォームド・コンセントの正確性及び完全性
- (e) 薬理作用
- (f) 予想されるリスクと利益
- (g) 有害事象の報告プロセス
- (h) ID (遺伝子治療、危険ドラッグなど) の安全な取扱基準とGMPへの適合性
- (i) その他の規制要件

審査する臨床試験(治験)数が多く、複雑な臨床試験(研究)を実施する施設では、委員会専任の薬剤師を検討してもよい。がん専門薬剤師がSRC、IRB/ERC、またはIDSの委員として含まれていない場合、IDの取り扱いに関する専門家としてコンサルタント、およびリエゾンとして委員会の諮問機関として対応するのもよい。

研究実施計画書に基づく臨床試験(研究)を始めるためには、SRCとIRB/ERCの承認が必要である。この審査には、レジメンの内容や薬剤のラベルへの記載内容も含まれる。

協力薬局に従事する者又はそれに準ずると考えられる者は、臨床試験(研究)に適用される法律及び規制を遵守するため手順書作成し、1年ごとに手順書に関するトレーニング受ける必要がある。

調剤に携わる薬剤師は、最新の承認済み試験(研究)資料 (研究計画書、治験薬取扱手順書、薬局マニュアル、IDのデータシート、診療ガイドライン) を入手し、最新の知識を持つ必要がある。

25.3.3 Education and training (教育と研修)

協力薬局の薬剤師または同部門の職員、調製及び調剤を支える物流管理システム(IDS)担当者は、IDの投薬および管理に重点的を置いたトレーニングを受ける必要がある。加えて、施設が定めたIDの安全な取り扱い手順及び方針に関するトレーニングを受ける必要がある。これには以下のものが含まれるが、これらに限定されるものではない。

- (a) 最新版の治験に関わる文書等へのアクセス方法 (治験実施計画書、治験薬概要書、治験薬管理手順書、薬剤師の調剤・調製および投薬プロセスのチェックリ

(治験薬の取り扱いについては、国内と海外とでは大きく異なります。ご注意ください)

スト)

(b) 役割と責任

(c) 薬局におけるIDの保管、払出・回収、運用ワークフロー

デリゲーションされた職員(IDを取り扱う業務を移譲・許可された職員)は、最新版のIDデータシート、特別な取り扱い・注意事項及びガイドラインを参照しなくてはならない。最新版のIDデータシート、特別な取り扱い・注意事項及びガイドラインが、(印刷版又はオンラインから)簡単に入手できるような体制を整備する必要がある。これらの文書の取扱いは、研究実施計画書と同様か、研究実施計画書の付録として扱う。

薬局のテクニシャンに対しては、IMP調剤・配合、薬剤払出・管理などのIDS業務に必要な最低限の役割を移譲する。

教育セッション、トレーニング、能力評価の記録(Certificate)は、各個人の人事ファイルに保存する。

25.3.4 ID regimen templates (治験薬のレジメンテンプレート)

IDごとにレジメンテンプレートを作成し、電子カルテに登録または印刷物を用意しておくことは、プロトコルの遵守および薬剤関連インシデントを回避するのに重要である。

新しいレジメンの作成には、集学的チーム(腫瘍学、血液学、薬学、看護学)の全メンバーが参加することが必須である。がん専門薬剤師は、IDの安全な取り扱いに関する管理・情報支援またはプロトコルレジメンのテンプレート作成に参画する。IDの詳細情報およびレジメン登録は、ASHPガイドラインで推奨されているように、情報システムの専門家が実施することが望ましい。処方、薬剤師の監査、配合、調剤、および投与を支援するシステムとして、プロトコルおよびレジメンに特化した電子警告、リマインダー、および支援ツールを開発する必要がある。支援ツールには、投与量の丸め方、投与量の重量計算、自動計算、腎不全や肝不全における用量調整、投与量の上限設定、累積投与量制限などを確認するシステムが導入されている。

電子カルテと臨床判断支援システム(CDSS)の統合は、投薬関連のミスやミスコミュニケーションを減らすために推奨されている。薬剤師は、情報技術をID投薬プロセスに統合する取り組みを主導的に行うべきである。IDレジメンのテンプレートは、他の抗がん薬を含むレジメンと同様に、安全基準を遵守する必要がある。また、薬剤師は、被験者登録前までに、レジメン作成に必要な情報を取得しドラフト版を作成する。薬剤師は、レジメンの問題点を明らかにした上で、集学的チームにレジメンのドラフト版の確認を依頼する。

がん研究は、同一プロトコル内に複数のレジメンや治療群があり、サイクルや年齢

(治験薬の取り扱いについては、国内と海外とでは大きく異なります。ご注意ください)

層に応じて異なるレジメンを使用する。複雑であることから、どの治験プロトコルに対応するレジメンか、IDは治験依頼者の提供品を使用するのか、市販品を使用するのかを明確に区別できるようにする必要がある。明確化する方法の1つとして、臨床試験登録データベースに登録されているプロトコル番号、(データベースに登録した際の)登録番号、試験名、または別名を使用し区別する方法もある(例: CTXXXX25 導入 A群)。

臨床試験(臨床研究、治験を含む)レジメンでは、レジメン名の頭文字を見れば臨床試験(臨床研究、治験を含む)用であると判別がつくように施設内で統一のルールを作ることが推奨される。これにより、処方容易にし、投薬ミスを防ぐことができる。以下を参考にすることを推奨する。

新しい ID レジメテンプレートの作成のステップとして、レジメンのデザイン、修正、承認、検証、稼働および実装がある。以下の推奨事項は、レジメン作成(と保存)のためのベストプラクティスから引用したものである。

テンプレートのデザイン

施設の方針及び手順に従い、最低限以下のデータを含める必要がある。

- (a) プロトコルの名称またはプロトコルの頭字 (学術的研究チームの合意が必須)
- (b) 薬物療法/医薬品、ID、支持療法 (非経口および経口の両方)
- (c) 投与方法と投与量計算、調製、必要に応じてのキャッピング (漸増と漸減、プロトコルによる投与量の変更、生理学的変動の範囲を含む) (投与量変更の理由の記録)
- (d) スケジュール (サイクル、投与日数、最大サイクル数、サイクル間隔)
- (e) ID及び前投薬の投与順序
- (f) 各プロトコルのチェックリスト、電子アラート、リマインダー
- (g) 調製指示書とラベル
- (h) ラベルテンプレート
- (i) 投与の指示 (例: 投与経路、投与時間)
- (j) その他の具体的な指示 (肥満患者では、体重の実測値または調整値どちらを使用するか、上限・下限用量など)

テンプレートのレビュー

集学的チームの全員が最終的なテンプレートを確認し、フィードバックする。特に、研究代表者および治験責任医師の確認は必須である。テンプレートの稼働前までに、テンプレートの内容について、集学的チーム内で議論し、コンセンサスを得る必要がある。

テンプレートは、研究代表者および治験責任医師により、承認および検証される必要がある。研究代表者および治験責任医師によるテンプレートの確認・検証を終えたのち、研究代表者、治験責任医師およびテンプレート作成に関わったすべての専門家が

(治験薬の取り扱いについては、国内と海外とでは大きく異なります。ご注意ください)

承認内容に関わる文書に署名する必要がある。テンプレートの変更、更新、修正には新たな検証が必要である。レジメンデザインから承認までの過程及び意思決定の履歴を記録しておくことが推奨される。

テンプレートの実装

集学的チームによる承認が得られたのちに、処方のためテンプレートは臨床で実装される。古いテンプレートを廃棄し、使わないテンプレートを使用不能とすることで、処方ミスを防ぐことができる。情報セキュリティの観点から、プロトコル等は、紙ではなく、電子的に、イントラネットサーバー上で保管されることが望ましい。情報漏洩を防ぐため、セキュリティに関する緊急時対応手順を策定しておく必要がある。

25.4 During the trial (試験中)

研究代表者(または治験責任医師)および研究チームが承認したうえで、ID調剤のワークフローを運用する必要がある。ワークフローは、実施医療機関の標準的な方法に合わせたものでなくてはならない。

25.4.1 Risk management (リスクマネジメント)

ISMPは、治験審査委員会または倫理審査委員会の審査中に、各新規プロトコルで投薬過誤の可能性を評価することを推奨している。安全性に関する懸念事項は、プロトコル承認前に治験依頼者または研究代表者と協議しておく必要がある。プロトコルが複雑な試験や盲検化が必要なプラセボ対照試験では、製品の外観、ラベリング、包装、保管、処方依頼及びIDの払出は投薬過誤のリスクの原因となる。プロトコルにラベルや包装に関する情報がない場合は、治験依頼者または研究計画者に情報提供を依頼する。投薬過誤のリスクを高めるIDの特徴を、以下に示す。

治験薬の命名法、表示、包装に関する安全性確保のための規制ガイダンスがある。

IDの特徴	実例
類似製品ラベル	長い数字(Lot番号など)を省略したラベル表記、類似ラベルを異なるIDおよび複数の試験で流用
ラベルとプロトコルで異なる薬剤名を記載。薬剤名の突然の変更	化学名の識別記号から一般名への変更(予告なしに変更される場合もある。この変更は、ラベルやプロトコルに反映されないこともある。)
ラベルの欠落、多言語、ピールオフラベル(剥離式ラベル)	ID情報(名称、濃度等)が確認できない(隠れている)、ラベルに記載がない、または、ピールオフラベル(剥離式ラベル)への記載
盲検化	盲検化による外観の類似性または薬剤名などの欠如
有効期限・再試験日	欠損または不正確(試験・研究中に更新されることもある)
薬剤師の立場から見た関連情報の欠損または不足	安定性および適合性情報の不足 プロトコル、治験薬管理手順書、医薬品情報シート、薬剤情報提供書、治験薬概要書 治験責任医師向けガイダンスの欠如

(治験薬の取り扱いについては、国内と海外とでは大きく異なります。ご注意ください)

治験薬の命名法、表示、包装に関連する安全性を促進するための規制ガイダンスは限られている。IMPSは、治験依頼者または研究計画者、規制当局、実施医療機関に対して、調剤過誤の防止のための運用を提案している。これらは、
<https://www.ismp.org/resources/investigational-drugs-strategies-sponsors-fda-and-clinical-sites-prevent-product-related> 参照。

可能であれば、電子情報システムを使用して、すべてのデータを管理し、プロトコルに関連するすべての文書を保管することをお勧めする。保管文書へのアクセスを改善するために、プロトコルに関連した文書は、すべて電子情報システムに保管することが望ましい。また、電子情報システムは、ID薬物使用プロセスを管理する管理システムと融合する必要がある。規制やガイドラインに準拠するため、自動化ストレージ(検索するだけで必要な最新情報が抽出できる)を用いてもよい。

25.4.2 ID ordering and receiving (ID 発注と受領)

協力薬局または IDS は、被験者のニーズに合わせ、事前に十分量のIDを確保する必要がある。受領後、ID納品は出荷時のインボイス(送付票)と照合する必要がある。照合では、発注依頼書とインボイスの照合に加え、臨床試験または研究用薬物である旨の確認(プロトコル番号/識別記号/化学名)、ID および濃度、バッチ/シリアル/ロット番号、有効期限、運送中のIDの完全性と品質(温度/湿度)を確認する。IDの受領および照合の記録は、プロトコルおよび出納表に記録される必要がある。プロトコルにてCRAへの連絡が規定されていれば、CRAに受領の連絡をする。治験薬の受領時に逸脱またはプロトコルとの齟齬がある場合は、IDを別エリアに移し、至適な環境条件下でIDを隔離する。ID は、使用可能または廃棄(使用不可能)の指示を受けるとまで保管される。すべての逸脱およびプロトコルとの齟齬をCRAに連絡する。逸脱および齟齬の詳細、モニター/治験依頼者からの逸脱や齟齬に対する指示を文書化し保管する必要がある。

受領したIDは、出能表に記録される。出能表への必須記載事項には、研究用の薬物であること、提供者、発注番号、ID 名及び濃度、受領した数量、バッチ/シリアル/ロット番号、有効期限/再評価日、受領日、および在庫総数が含まれる。インボイスはプロトコルファイルに保管する。

追加発注の目安となる最低在庫量を決めておく必要がある。

25.4.3 ID inventory and storage (治験薬の在庫と保管)

ID の保管場所には、IDの取り扱い権限を与えられた職員のみが立ち入り可能にする。IDは、規制要件および標準化業務手順書(SOP)に従って管理する。時間外のIDへのアクセスには、オンコール対応が必要となる。

ID の取違いのリスクを減らすため、IDの保管場所を容易に確認できるように保管基準を策定しておく必要がある。IDは、プロトコルおよび治療群、規格順、識別記号

(治験薬の取り扱いについては、国内と海外とでは大きく異なります。ご注意ください)

または番号、ロット/バッチ、有効期限で明確に区分し保管する。

保管時は、保管条件、保管基準、規制要件を遵守し保管する。ハザードなIDは、専用の場所に陰圧で保管し、最適な保管条件（遮光など）で保管する必要がある。薬局内に設置可能であれば、ガイドラインや規制基準に準拠した半自動薬物保管・検索システムを使用することもよい。期限が切れたID、破損・返品されたIDは、使用可能なIDの在庫とは別に保管する必要がある。

ID保管場所の温度、相対湿度、その他のIDの管理に必要な温度計やモニターを設置し、温度、相対湿度および治験薬管理手順書に定められている測定項目をモニタリングし記録する必要がある。逸脱を発見した際は、その旨をスポンサーに通知し、モニター又は治験依頼者の指示があるまで、逸脱に該当したIDを他の使用可能なIDとは別に隔離し、調剤してはならない。逸脱に対する対応措置及びモニター又は治験依頼者の指示は文書化し、試験ファイルに保管しなくてはならない。温度計等の校正および保守点検は、SOPに従って実施する。IDの在庫については、過不足がないように常に管理する必要がある。有効期限が延長された場合は、IDのラベルを定期的に更新する。有効期限の短い在庫がある場合は、注意喚起するため、すぐにわかる警告ラベルを付けるべきである。HDsの安全な取り扱いのため、IDの取り扱い過程を管理する管理システムとIDの在庫管理システムを統合すべきである。

25.4.4 ID labeling (治験薬のラベリング)

IDの取り扱いに使用する、すべての容器および包装には、治験用であることがわかるように明示する。例えば、米国では、ラベルに「注意：治験薬—連邦または米国の法律により治験のみに使用が制限される。」と記載される。協力薬局では、IDのラベルの貼り替えや再包装が必要になることもある。また、IDの包装および容器には、安全かつ効果的に用いることができるようにラベルを付する必要がある。試験ごとに定められている特有な情報に加えて、以下の情報が、ID容器のラベルに表示されなければならない。

- (a) プロトコル番号/臨床試験番号
- (b) 調剤日
- (c) 治験責任医師の名前
- (d) 被験者のイニシャルと被験者識別番号
- (e) IDの名前、濃度、剤形
- (f) 錠剤/カプセル/溶液/懸濁液/塗布剤の総量
- (g) ロット/バッチ番号および有効期限
- (h) 投与方法
- (i) 実施医療機関の名称、住所、電話番号、または医療連携を行う医療機関の連絡先

IDの保管条件やIDの服用方法(食事との間隔や飲み合わせの情報など)は、IDのラベ

(治験薬の取り扱いについては、国内と海外とでは大きく異なります。ご注意ください)

ルに記載するか、補助ラベルに記載して情報提供する必要がある。

患者または介護者が管理する経口ID では、管理者に情報提供するため、調剤した機関、住所、電話番号、服用方法、払出量、および服用方法をIDのラベルに加筆しておく必要があり、治験依頼者もそれを踏まえラベルを作成する必要がある。他の経口抗がん薬の調剤と同様に、治験薬として提供されないID（臨床試験グループ主導の試験や臨床研究のように）についても、治験薬である旨を表示する。これは、市販薬と区別するためであり（プロトコル番号／名称およびプロトコルIDの英数字コードをラベルに記載し、IDに貼付する）、治験薬として提供されたID(提供品)と同様に取り扱うべきである。倫理的提供に使用されるIDも、治験で使用されるIDとは異なるラベルを貼付する。

Clinical Trial 12345678
XYZulumab (XYZ-123)
500 mg/50 mL (10 mg/mL)
Solution for IV infusion
Batch/Lot Number: _____
Expiration/Retest Date: _____
Medication Number: _____ (required for blinded studies)
Investigator: _____
Patient Number: _____
Store at 2-8° C, Protect from Light, Keep Vial in Outer Carton
Do Not Freeze, Do Not Shake
Caution: New Drug – Limited by Federal (or US) law to investigational use
Sponsor: Name and Address

Figure 1.注射用治験薬のラベル例（記載必須は黒字、任意は赤字）

ラベルには、データマトリクス(別名、データコード)またはバーコードを表示する。これにより、追跡を容易にし、調剤時の安全性を高めることができる。

25.4.5 ID drug use process (治験薬の使用プロセス)

IDおよびIDを含むレジメンに対しても、治験薬以外の抗がん薬と同様に、標準的な安全対策（電子オーダーシステムおよび臨床判断支援システム）を、IDおよびレジメンに使用することが強く推奨される。これにより、プロトコルの遵守と処方、監査および払出の過程に伴う調剤過誤を減らすことができる。

経口で投与するIDに対しては、経口抗がん薬の安全な取り扱いに関するガイドラインおよびガイダンスを遵守して取り扱う必要がある。

IDの安全な取り扱いに関する標準化業務手順書(SOP)は、患者、服薬補助者、病棟、または薬局における処方から調剤・調製まですべての過程に対応する必要がある。

ID の調剤で使用するID出納表(試験ごとに作成)および被験者ID払出表(被験者ごとに作成)には、日付、被験者識別番号、ID、識別番号およびロット番号、調剤量および有効期限を記載する。

(治験薬の取り扱いについては、国内と海外とでは大きく異なります。ご注意ください)

ASHPガイドラインでは、調剤ガイドラインに、プロトコルが定めるID管理および薬局職員のトレーニングが滞りなく実施できるように、各職員の役割と責任を明記することが推奨されている。

調剤ガイドラインは、紙媒体または電子ファイルとして、IDの調剤・調製に関わるすべての薬局職員に提供される。また、調剤ガイドラインは、必要に応じて更新される必要がある。IDの調剤には、法的規制およびプロトコルに対するトレーニングが終了しデリゲーションされている薬剤師だけが対応する。

25.4.6 Prescribing (処方箋)

IDを取り扱う過程で、最も医療過誤のリスクが高いのは、処方過程である。臨床試験および臨床研究で使用するIDの処方、臨床試験の実施に関する法律または関連法(通知も含む)で定められた医師(責任医師および分担医師)だけが処方できる(事前に臨床試験の実施に関する法律および関連法規、プロトコルのトレーニングを受け、デリゲーションされている医師)。CPOEを使用する場合には、臨床試験及び臨床研究のデータへのアクセスに制限を設け、デリゲーションされた職員のみがアクセスできるようにする。臨床試験または臨床研究ごとにデリゲーション済みの医師をリスト化し、そのリストは、IDを取り扱うすべての医療関係者が容易に閲覧(取得)できるようにする。

印刷されたレジメンプレートや、電子カルテのレジメンオーダーリングシステムに登録されているIDレジメンは、常に最新版のみ使用できるようにする。

医師が処方時に利用できるように、調剤ガイドラインやチェックリストは、更新しておく必要がある。調剤ガイドラインやチェックリストの中には、施設独自で決めた略語やレジメン名が含まれるようにする。電子カルテのオーダーリングシステムを使用する場合には、プロトコルを作成し、CDSSの処方モジュールを組みこむことで、処方オーダーのサポートが可能となる。CDSSを利用する上で念頭とすべき事項を以下に挙げる(過信してはいけない)。

- (a) 患者登録を確認するためのアラート
- (b) 投与量の自動計算とプロトコルで決められた用量変更と投与上限の確認
- (c) 秤量した薬液量の確認
- (d) 薬物間相互作用の確認
- (e) 残薬液量の確認

IDの処方に関わる全ての職員は、ユーザーコードを識別し、履歴が確認できる電子管理システム(処方過程を管理する電子システム)に登録する必要がある。投与量の減量、治療開始遅延、臓器機能低下に対応した投与量の変更、または管理システムの警告を無効にする際には、電子管理システムにサインインし、変更理由および治験実施計画書の逸脱に関する記録を残す必要がある。可能な限り、副作用の記録も残すべき

(治験薬の取り扱いについては、国内と海外とでは大きく異なります。ご注意ください)

である。

可能であれば、電子情報システムを使用して、臨床試験および臨床研究に関わるすべてのデータを管理し、プロトコルおよびプロトコルに付属する文書を電子情報システムに保管することが望ましい。これにより、データや文書へのアクセスが容易となる。この処方過程を管理する情報システムは、ID投与過程を管理するシステムと統合する必要がある。規制やガイドラインに準拠していれば、IDの管理に情報管理システムを使用することが可能である。

複数の情報システムを使用している場合、重複作業を省くことを目的に、トレーサビリティを促進し、システムを統合することが推奨される。

25.4.7 Prescription validation (処方監査)

治験薬の調製や調剤をする前に、薬剤師は、被験者に対し正しく同意説明(IC)が実施されていることを確認する。

IDの調剤および調製の段階で、最も頻繁に起こる調剤ミスは、IDのキット番号の取り違い、用量や希釈液の間違いである。調剤ミスの多くが、患者に投与される前に薬剤師により発見される。実施医療機関の薬局またはそれに準ずる協力薬局においては、薬剤師による処方監査および確認ができるように、IDの調剤および調製に関する手順書と工程を事前に確立しておく必要がある。

抗がん薬を調剤および調製、投与する際に一般的に実施されている確認は、IDでも実施する必要がある。安全性と正確性を担保するため、調剤及び調製前にもIDの確認を行う必要がある。処方監査は、調剤または調製した薬剤師とは別の薬剤師またはデリゲーションされた者、または物体認識技術(監査システム)によって行われる。特に、IDを患者または服薬補助者に、直接、払い出す際に有効である。

IDはハイリスク薬と見なし取り扱う必要がある。ID処方監査の際は、プロトコル名と割り付けられた治療内容(治療群、病期、投与量)を確認し、それに付随するサイクル、投与日、またはレジメンを見直す必要がある。薬物、投与量、秤量計算、投与経路、スケジュール、治療計画は、プロトコルやレジメンと照らし合わせて確認する必要がある。IDを含むレジメンがサイクルごとに異なる場合(インフュージョンリアクションの確認ため初回のみ異なるレジメンを用いる場合やメンテナンス治療など)でも、治療全体を通してIDの投与量が変わらない場合は、リマインダーやアラートを設定する必要がある。プロトコルごとにCDSSを開発し、薬剤師の監査モジュールに組み込むことで、処方監査をサポートする。

プロトコルに定められていない変更や逸脱は、潜在的な調剤過誤として分析される必要がある。プロトコルからの変更や逸脱が、問題ないものであると治験依頼者により判断された場合、その旨を文書として残し試験ファイル等に保管する。

調剤および調製過程の検証を行った場合や薬剤関連の逸脱を事前に回避したケースまたは薬剤関連の問題を解決するため薬剤師が介入したケースは文書として記録し、ID

(治験薬の取り扱いについては、国内と海外とでは大きく異なります。ご注意ください)

の処方および処方監査の過程を改善するため定期的に分析する必要がある。

25.4.8 Preparation (調製)

ID調製に必要な資材の調達

IDおよび調製に必要な薬剤、サンプル、デバイス、搬送用のコンテナ、および調製に必要な補助材料(フィルターやシェアフューザーなど)を無菌調製室(ACU)に払出すための手順書及びワークフローを確立しておく。調製前に、IDの名称と識別記号、濃度、キット番号、被験者識別番号を確認し誤りがないか確認する。IDを電子情報システム登録し、ロット管理を行う。また、調製支援システムを利用して、追跡可能なラベルを作成する。新しい技術を導入し、用量単位、投与単位、注射薬の包装ごとに、バーコードや識別子などを表示させることで、調剤ミスを減らすことができる。

調製(ミキシング)

経口薬以外のIDは、多くの場合、薬局での調製が必要である。調製ミスを誘発する原因として、トールマン表記(読み方や文字が類似する薬物同士を区別しやすくするため、薬物名の一部を大きい文字で表記すること)がされていない、さらに濃度やID番号が異なるにもかかわらず酷似したバイアルが使用されている点などがある。調剤ミスを回避するためにも、調製者と監査者の双方が、調製済みのIDをダブルチェックする必要がある。

ラベルとミキシングの監査の際には、ハザードドラッグの安全な取り扱いに関する基準に準じて、基準内で推奨されるすべての確認事項を検証する。調製ミス(逸脱)が発生した場合、調製手順書または工程の潜在的なリスクとして、上長に報告する。上長は、調製ミスの原因を検証し、調製過程を修正する。このように、薬物に関連した問題に介入した(もしくは、問題を事前に回避した)ケースは、文書化し記録として残す。介入(又は回避)記録は、定期的に分析され、調製業務の改善に役立つ。

医薬品製造における安全に関する方針は、薬局の調製室でも容易に確認できるようにしておく。この方針は、レジメン稼働又は電子情報システムにIDを登録する前に、治験依頼者又はモニターと共有しておく必要がある。

調製指示書には、安全かつ効率的な調製に必要な情報を記載する。調製に必要な情報には、溶解液、希釈液、再溶解、コンテナおよびフィルターに関する要件が含まれる。調製に使用する秤量計算やラベルの作成をヒトが行う場合、調製前に秤量計算とラベルの内容をダブルチェックする。コンピューターによるサポートがある場合、プロトコルからの逸脱を知らせる警告が表示されるようにする。

調製が複雑な場合は、調製手順を記載した補助文書を作成し、調製室で利用できるようにする。

IDのラベルに記載すべき事項を、以下に挙げる。

- (a) 患者識別番号

(治験薬の取り扱いについては、国内と海外とでは大きく異なります。ご注意ください)

- (b) ID識別記号
- (c) 投与量
- (d) 希釈液の種類と用量
- (e) 特殊な注意事項（フィルター使用、調製30分後に投与開始、起壊死性のリスクなど）
- (f) 必要に応じて危険性・毒性表示
- (g) 有効期限
- (h) 最適な保管条件

さらに、盲検試験の場合には、実薬とプラセボの外観が同一となるように、以下のような点に注意する。

- (a) 書き込みの禁止(Light protection)
- (b) プライミング
- (c) 外観
- (d) ラベル表記の統一
- (e) 調製時間の統一
- (f) 有効期限の統一（実薬とプラセボで有効期限が異なる場合、ASHPガイドラインでは短い方を採用することを推奨）
- (g) 投与/払出時間の統一

IDの調製済みバイアルや使用済みバイアル(残薬あり)は、ASHPガイドラインに準拠し、施設のHDs廃棄の手順書と手続きに従って破棄する。

調製指示書には、使用したバイアル数およびロットまたはバッチを記録しておく。調製に関わるすべての職員は、役割と責任を明確化するため調製支援システムにユーザー番号を登録し、どの調製工程に、いつ、だれが携わっていたかわかるログを残す。

最終確認

薬剤師又は委任を受けた専門家は、完成品を確認し、以下のことを検証すること。

- (a) 調製に使用した量
- (b) 抜き取った薬剤の量
- (c) バッグに入れた量
- (d) 希釈液の種類及び最終容量
- (e) 容器
- (f) ラベリング
- (g) 最適な保管条件

薬剤師は、調製前の確認事柄がすべて完了していることを確認する。特に、患者また

(治験薬の取り扱いについては、国内と海外とでは大きく異なります。ご注意ください)

は投薬補助者に直接、IDを交付する場合は、注意が必要である

最後に、薬剤師は、調製支援システムに必要な確認をすべて実施したログ(ユーザ番号と日時)を残す。

25.4.9 Dispensing (調剤・払出)

患者または服薬補助者に、直接、IDを払出される場合、払出前に調剤した薬剤師とは別の薬剤師またはデリゲーションされた者によるダブルチェックを受ける。

調剤過誤を減らすため、治験依頼者は、速やかに患者固有のIDを発番するべきである。バーコードのような新しい技術を利用すれば、調剤業務を電子的にダブルチェックし、ログを残すことができる。

薬剤師は、被験者または服薬補助者に、経口または自己注射のIDを交付する際、IDの用法用量の説明だけでなく、IDの保管・管理に関するアドバイスをする必要がある。また、自宅でのID服薬や管理に関する相談も受ける。薬剤師のアドバイスに必要な項目を下に示す。

- (a) 投与量と投与タイミング
- (b) ID特有の特別な指示や注意事項
- (c) 予期可能な副作用
- (d) 相互作用 (薬物、疾患、食物)
- (e) 保管条件
- (f) 飲み忘れまたは過量投与時の対応方法
- (g) 次回の来院時にIDの残薬および空容器を含め協力薬局に返却すること

また、薬剤師は、被験者、服薬補助者または臨床試験(研究)に携わる職員からのIDに関する疑問にも対応する。薬剤師は、プロトコル規定や実施医療機関が決めた方針に則り、IDの情報提供書、服薬日誌、その他のアドヒアランスの改善につながるツール(日誌カード、ピルボックス、服薬補助アプリ)を作成し提供してもよい。IDの調剤において、薬剤師が盲検化(外観の統一等による盲検化)を担保する場合には注意が必要である。臨床研究グループが実施する二重盲検臨床試験または臨床研究では、プラセボを用意せず、薬剤師が盲検化業務をすることがあるため、特に注意が必要である。盲検化の解除(キーオープン)方法は、臨床試験や臨床研究のプロトコルに記載しておく必要がある。

IDの調剤に関わる薬剤師または職員は、IDの受領記録に日付を署名する。経口又は自己注射のIDを受け取った被験者または服薬補助者も、受領記録に署名する必要がある。

プロトコルからの変更または逸脱は、潜在的な調剤過誤として、治験薬管理責任者に報告する。治験薬管理責任者は、生じた調剤過誤の検証と調剤方法の修正を行う。調

(治験薬の取り扱いについては、国内と海外とでは大きく異なります。ご注意ください)

剤過誤を予防、または発生した調剤過誤に対する業務改善をした場合は、その内容を文書とし記録する。調剤過誤予防のため介入記録を定期的に分析し、調剤業務の改善に活用する。

25.4.10 Administration (投与管理)

経口以外の経路で投与される薬物は、基本的に看護師が投与する。これに対し、IDの投与に関わる情報の提供や投与管理を行うためのデータシートの作成、IDの取り扱いに関する情報を電子情報システムに入力することで、薬剤師は看護をサポートすることができる。

薬剤師が、IDおよびプロトコルごとに投与管理データシートやID情報提供書を作成することで、安全かつ効果的なIDの投与管理が可能となる。これらの資料には、投与速度を上げるための条件、インフュージョンリアクション発現時の対応方法・投与速度調整、予想される有害反応、血管外漏出時のリスクなどの情報記載が必要となる。これらの資料は、必要な時に、すぐに利用できるように配置する。

プロトコルに記載される全ての薬物(ID以外の薬物も含める)の投与(時間、順序、中止、適合材料)および手順を記録として残す。

経口IDを被験者または服薬補助者に直接払出した場合は、次の来院までにアドヒアランスを評価する。このために、被験者または服薬補助者は、薬剤師によるIDに関する情報提供と服薬相談を受ける。薬剤師による情報提供の一環として、アドヒアランス向上のための冊子や服薬日誌、臨床試験(研究)グループや担当医の連絡先が被験者もしくは服薬補助者に提供される。

25.4.11 Accountability, returns, destruction (説明責任、返却、廃棄)

IDに関する情報を被験者もしくは服薬補助者に提供したことを証明するため、各臨床試験または臨床研究プロトコルおよび各被験者のプロファイルに服薬説明を実施した記録を残す必要がある(説明責任)。ID鑑別、ID払出数/返却予定数、バッチ/ロット番号、払出日、返却・中止理由および服薬説明を実施した担当者がわかるように記録を残す。

IDの廃棄は、治験薬管理手順書に従う。IDの廃棄物には、払出または保管中に何らかの原因で投与不適合となったID、返却されたIDの残薬、期限切れのIDが含まれる。危険な廃棄物は、薬局内で定められている手順、治験依頼者からの要求及び関連する法律と法規に従い廃棄される必要がある。

臨床試験または臨床研究のプロトコルには、IDの廃棄手順を記載する必要がある。モニターは、IDの廃棄量と廃棄方法について実施医療機関に確認する。

25.4.12 Expanded access to ID (拡大治験)

臨床試験または臨床研究の終了後、規制当局(日本では、厚生労働大臣)による承認および保険償還の前に、治療法がない患者に対し、倫理的供給の観点から拡大治験を実施し、薬を提供する。拡大治験に携わる薬剤師は、倫理的供給(拡大治験)に関する

(治験薬の取り扱いについては、国内と海外とでは大きく異なります。ご注意ください)

知識、地域の標準化業務手順書(SOP)、関連法規および規制当局の示す要件に精通する必要がある。これらを熟知したうえで、IDの管理手順にならない拡大治験に使用する薬剤の管理(管理手順書の文書化が必要)を実施する。

Section 26-Medical surveillance (メディカルサーベイランス)

26.1 Goal (目標)

抗がん薬に、染色体異常、先天性奇形、不妊症、癌を引き起こす可能性があることはよく知られている。医療サーベイランスの目標は、HDsへの曝露による可逆的な状況をできるだけ早期に特定し、不可逆的な健康影響のリスクを最小限に抑えることである。

26.2 Systematic risk assessment (体系的なリスクアセスメント)

医療サーベイランスは、各職員に対して、以下の時期で実施する必要がある。

- (a) 基準値を設定するために雇用前に実施
- (b) 就業中は定期的に実施
- (c) 急性曝露事象の後に実施
- (d) 離職時に実施

それぞれの項目について、次のセクションで説明する。

26.2.1 Pre-employment screening (雇用前スクリーニング)

米国労働安全衛生局 (OSHA) は、雇用前の健康診断に病歴、身体検査、および実験室調査を含めることを推奨している。雇用前検診には、最低限以下の項目を含めるべきである。

- (a) 危険な薬物の取り扱いの履歴 (曝露した日付、個人防護具 (PPE) の使用状況など)
- (b) 全血球計算、肝機能検査、腎機能検査などの臨床検査
- (c) 以前の職場のデータを含む、危険な薬物を取り扱った包括的な病歴
- (d) 皮膚、粘膜、心肺・リンパ系、肝臓に重点を置いた身体検査
- (e) 自然流産、先天性奇形、その他HDs曝露と一致する症状など、生殖・生殖に関する問題の既往歴

遺伝毒性マーカーなどの生物学的モニタリング検査は、標準化が不十分で費用が高いため、現在のところスクリーニングには推奨されていない。

26.2.2 Periodic medical surveillance (定期的なメディカルサーベイランス)

HDs曝露の可逆的な症状が、回復不可能な健康問題になる前に、早期に発見するために、定期的な健康診断が必要である。現在の国際的なメディカルサーベイランスのガイドラインでは、これらの検査スケジュールは規定されていない。そのスケジュールは、施設の基準、従業員のHDs曝露歴、現在の曝露の程度に基づいて、雇用者と従業員が合意する必要がある。

年1回の健康診断と検査室でのフォローアップが必要な場合がある。この間隔は、施設の安全対策に精通した産業医学専門医の推薦があれば、2年毎またはそれ以上に延長することができる。

年1回の健康診断は、従業員のかかりつけの医師が実施することも、施設の方針に従っ

て産業医学専門医が行うことも可能である。いずれの場合も、懸念される問題があれば、分析のために可能な限り早い時期に施設に報告され、曝露リスクに対処するための計画が作成されなければならない。

26.2.3 Acute medical surveillance (急性期メディカルサーベイランス)

PPEが使用されなかった急性または偶発的な曝露の後には、臨床検査を伴う身体検査が推奨される。すべての身体検査は、セクション26.2.1の形式に従う。

26.2.4 Post-employment medical surveillance (退職後のメディカルサーベイランス)

退職後メディカルサーベイランスでは、HDsにさらされる仕事を辞めたときの従業員の健康状態を記録する。健康診断には、身体検査、臨床検査、薬物曝露の量と日付が含まれる必要がある。

26.3 Reproductive concerns (生殖に関する悩み)

妊娠中または妊娠を希望する従業員、あるいは授乳中の従業員には、HDs曝露による生殖器系のリスクを最小化するため、代替業務と選択肢を提供する必要がある。職員の主治医と雇用者の医療・産業医学担当者は、職員のリスクレベルを評価し、あらゆる適切な予防措置を講じる必要がある。

【国内曝露対策ガイドラインでは】

CQ2：HDの職業性曝露による生殖への影響に対して、HDの取り扱いを避けることが推奨されるか

推奨：抗がん薬曝露により自然流産などの生殖異常のリスク上昇が認められており、妊娠中あるいは妊娠している可能性がある職員については、抗がん薬の取り扱いを避けることを弱く推奨する。ただし、曝露対策によりその影響は低減できる。

CQ19：HD曝露の把握のために定期的な生物学的モニタリングは推奨されるか

推奨：生物学的モニタリングを定期的に行うことを推奨しない。すなわち、すべてのHD取り扱い者にHD曝露対策として定期的に生物学的モニタリングを行うことを推奨しない。

26.4 Employee training (職員教育)

すべての施設及び雇用者は、新入職員がHDsの取り扱いについて十分な経験を有する者であっても、教育研修を行うべきである。研修には、施設のベストプラクティス、安全な取り扱いのためのガイドライン、PPEの使用、及び危険な化合物の適切な廃棄が含まれるべきである。HDsへの予想される曝露レベル、PPEの有効性、施設のメディカルサーベイランス・プログラムにおける必須の内容に関する情報が提供されるべきである。教育だけでは、これらの化合物への長期曝露による健康被害の可能性を無くすことはできない。各施

設は、国内および国際的なガイドラインに沿った包括的なメディカルサーベイランスを持つべきである。

26.5 Surface testing (表面検査)

HDsは、吸入、偶発的な注射、汚染された食品の摂取、汚染された手による口からの接触、または皮膚からの吸収により体内に入る可能性がある。空気感染による曝露は比較的低いものである。施設基準では、HDsが吸収される可能性のある表面の特定と除染に重点を置くべきである。表面検査の推奨は、HDsの処理量、検査の可用性および費用によって決定される場合がある。使用量の多い施設では、毎月の表面検査と徹底的な清掃を考慮することが望ましい(セクション10参照)。

26.6 Institutional data collection (機関におけるデータ収集)

各施設は、従業員のHDsへの曝露に関する集計データを定期的に収集し、報告する必要がある。急性の健康症状や治療を要する潜在的曝露関連症状につながるデータを特定、評価し、全職員の安全と福祉の向上に利用するべきである。米国労働安全衛生研究所(NIOSH)は、HDs関連の職員集計データを以下の目的で定期的に利用するためのガイドランスを発表している。

- (a) 生物学的安全キャビネットやCSTDなど、既存のPPEの評価
- (b) PPE使用に関する基準の評価
- (c) 既存の組織の方針およびUSP<700> (または<800>) を職員が遵守していることの確認
- (d) 将来の職員の被ばくを最小限に抑えるための行動計画策定
- (e) 職員とその医療提供者間の守秘義務の構築

26.7 Medical surveillance alternatives (メディカルサーベイランスの代替手段)

メディカルサーベイランスの推奨事項をすべて実施することは、施設によってはコスト的に困難な場合がある。また、国や施設によっては、ここで説明した安全管理ができない場合もある。このような環境におけるメディカルサーベイランスは、職員が健康問題をできるだけ早く医療従事者に相談することを奨励し、またできるようにすることに焦点を当てるべきである。

Section 27-Computerised prescribing, dispensing and administration (コンピューターによる処方調剤管理)

27.1 Introduction (はじめに)

27.1.1 Definition (定義)

コンピューターによる処方・調剤・管理システムは、コンピューターによる医療提供者（医師または処方者）オーダーエントリー（CPOE）または電子処方システム（EPS）とも呼ばれ、処方医が投薬指示や治療指示を電子的に入力・送信できるようにするものである。

CPOEやEPSは処方機能から命名されたが、これらのシステムの多くは、電子システムを用いて調剤や管理もサポートしている。これらのシステムを総称してCPOEと呼ぶことにする。

CPOEは、処方箋の誤りを最小限に抑え、患者の安全性を向上させる重要なツールである。CPOEは、複雑なレジメンや狭い治療指標により誤りの可能性が高い化学療法の処方において、特に重要である。研究により、CPOEの導入と継続的な使用を成功させるための知識基盤が確立されている。

27.1.2 Purpose and benefits (目的と効果)

CPOEは患者の安全性を高め、投薬指示を電子的に統合することで、臨床試験から実践へのプロトコルへの適応を容易にする。CPOEは通常、患者ケアに関するすべてのオーダー（臨床検査、画像診断、看護オーダー、投薬、その他）を含むが、化学療法の処方には特に有益である。CPOEは、化学療法、前投薬、臨床検査、看護コミュニケーションオーダーなど、通常一緒に処方されるオーダーを照合することにより、時間を節約し、ケアの質と提供を向上させることが示されている。

CPOEは、オーダーを瞬時に送信し、転記の必要性を回避することで、効率的なオーダー処理を促進する。CPOEは、読みにくいオーダーや不完全なオーダーを排除することで医療過誤を減らし、臨床診療ガイドラインの遵守を向上させる。CPOEは、診療を標準化し、臨床判断支援の組み込みを促進し、部門間のコミュニケーションを改善することで、管理、研究、および品質モニタリングのためのデータを取得することができる。多くの場合、CPOEは、電子カルテ（EHR）、臨床判断支援システム（CDSS）、その他の臨床およびビジネス情報システムを含む、より大規模な統合情報システムの一部である。その結果、計画、オーダー、およびケアプロセスにおいて、患者固有のデータを臨床的に意味のある方法で操作、整理、および表示することができる。

27.1.3 Challenges (課題)

CPOEのユーザーからは、多くの導入課題が報告されている。

- (a) システムの使用に関する不慣れ
- (b) CPOEシステムと一般的なユーザーの作業手順との統合

- (c) 紙媒体のツールの存続
- (d) CPOEの導入に対する臨床医の抵抗と自己責任の喪失の認識
- (e) 新規またはアップグレードされたハードウェアの必要性
- (f) 継続的なシステムアップグレードのためのコスト
- (g) アラートに対して感じる疲労や、ドロップダウンメニューからの誤った薬剤選択など、CPOEに関連する新しいタイプの問題の発生
- (h) テクノロジーへの過度な依存

27.2 Pre-implementation phase (前実施段階)

27.2.1 Selection criteria for CPOE systems (CPOE システムの選定基準)

CPOEは、医療機関にとって運営面でも経済面でも大きな決断である。そのためには、学際的な企画・実施チームと、幹部レベルでのプロジェクトのサポートが必要である。成功のためには、処方医の賛同と受け入れも重要である。

CPOEシステムを選択する重要な最初のステップは、CPOE導入のビジョン、目標、および目的を決定することである。これらは、臨床、運用、財務の3つの主要なカテゴリーに分類される。候補となるCPOEシステムを評価するために、基準のリストを作成する必要がある。CPOEシステムは、既存または計画中的の情報および在庫管理システムとのインターフェース機能を有していなければならない。CPOE基準は、どのような機能がすでに存在しており、どのような機能が追加することができるかを特定するのに役立つはずである。例えば、体表面積 (BSA) や曲線下面積 (AUC) に基づく化学療法の投与量計算、化学療法の事前承認の記録と費用請求などが考えられる。CPOEベンダーの選定は、以下のような点を考慮して行うことができる。

- (a) ベンダーの創業年数は？ベンダーは老舗であり、財務的に安定している必要がある。
- (b) システムはどれくらいの頻度でアップグレードや更新されているか？医療に関する法律や政策の変更 (ICDコードの更新など) に対応しているか？アップグレードや更新にかかる費用は、導入前に明確に提示し、合意しておく必要がある。
- (c) CPOEを現在使用しているシステムと統合するためのインターフェースはあるか？
- (d) このシステムの導入に成功したがん診療機関はどこか？ベンダーは、他の顧客がどのようにシステムを使用しているかについての参考資料や情報を提供する必要がある。
- (e) どのような種類のサポートが提供され、利用可能か？24時間サポートが不可能な場合、医療機関の業務時間中にサポートが受けられるようにする必要がある。
- (f) 医薬品の情報源は何になるのか？これは、その施設の国、州、または県から出版された文献である必要がある。

- (g) ソフトウェアは拡張性があり、アプリベースか？スマートフォンやタブレット端末で利用可能か？

27.2.2 Integration (適合化)

新しい CPOE システムを統合するためには、明確で現実的な計画が必要である。これには、どのように移行するか、またどのようにシステムを維持するかが含まれていなければならない。理想的なワークフローを実現することを目標に、CPOEの影響を評価する必要がある。ワークフローの変更は、すべての臨床医に影響するため、プロジェクト管理および変更管理のスキルは、変換に不可欠である。

CPOEが最も有用であるためには、EHRの一部として配備されなければならない。

CPOEは、検査結果、現在の投薬、アレルギーなど、患者ケアを提供するために必要な臨床情報を提供する他のシステムを含むか、またはそれらとのインターフェースとなるべきである。CPOE導入の成功を測定するために、必須のベースラインと稼働後の測定基準を策定すべきである。

27.2.3 Training (トレーニング)

CPOEを主に扱う処方医、看護師、薬剤師を含むすべての医療従事者は、彼らが行う業務について研修を受け、その研修記録を保持しなければならない。スタッフが自分の業務範囲内の操作に必要な研修が行えるよう、ユーザーの役割と責任を明確に定義する必要がある。研修では、様々なシナリオで遭遇する可能性のある様々な種類の処方(例：投与量の減量とその適用方法)を実演することが必要である。現実的な患者シナリオで練習することが、最良の準備となる。追加研修は、現場の要件に従って定期的に、またシステムのアップグレードが行われた場合に適切に実施されるべきである。研修を受ける医療従事者は、正式に能力があると承認されるまでは、指定されたタスクの最終確認者となることを許可されるべきではない。新たな過誤のリスクが確認された場合には、追加研修を行うべきである。

27.3 Implementation Phase (実施段階)

CPOEシステムの導入には、主要な関係者とあらゆるタイプのエンドユーザーの代表者が参加する必要がある。これには、処方医、薬剤師、看護師、情報技術専門家、意思決定支援、臨床情報学、品質担当者、および患者など、CPOEを使用または相互作用するすべての医療従事者が含まれる。

27.3.1 Usability (使い勝手)

CPOEのユーザビリティは、特定の臨床目標を効果的かつ効率的に達成する能力によって決定される。ユーザビリティを向上させる要因としては、以下のようなものがある。

- (a) ワークフローを完了するためのクリック数を最小限に抑えること
- (b) 繰り返しがなく、患者に合わせて簡潔で、ワークフローを妨げないリアルタイム

の警告を提供すること

- (c) 入力インフィールドが句読点に影響されないようにする (検索時など)
- (d) 長いメニューやスクロールの必要性を最小限に抑える
- (e) 視覚的な合図やアイコンをうまくデザインすること
- (f) 事前に定義された投薬オーダーセット (高度催吐性化学療法の前投薬など)

27.3.2 System access and permissions (システムアクセス権の許可)

ユーザーは、CPOE用に個別の機密性がある固有ログインを持つ必要がある。組織的なログインは認められない。システムは、電子署名や安全なパスワードの使用など、情報安全およびセキュリティに関する法律に準拠した個人健康情報へのアクセスを制御が可能でなければならない。

CPOEは、組織の方針および専門職の業務範囲に合致した、役割または個人による二次的なアクセス許可を有していなければならない。

システムは、オーダーセット管理へのアクセスのためにユーザーの役割を定義することを可能にし、ユーザーの役割または部署によって、個々のオーダーセットへのアクセスを制限しなければならない。オーダー入力とレジメン作成は、診療の範囲内または現場の医療指示により決定される個人に制限されるべきである。

システムは、ユーザータイプ、個々のオーダー、またはオーダーの種類による投薬オーダーの制限を可能にすべきである。各医薬品のオーダーには、オーダー者の名前とユーザーレベルが表示されるべきである。システムは、検証されていないオーダーの入力、および検証されていないオーダーの編集と検証に対応できる必要がある。この機能は、役割に応じて制限されるべきである。またダブルチェックが必要なオーダーのリマインダーやインボックスメッセージの作成もサポートする必要がある。システム内で行われたユーザーのアクションは、報告可能でなければならない。

27.3.3 Information display (情報開示)

情報表示は、類似する見た目や類似する名称の薬の間違いを最小限にするような方法で、明確かつ整理されていなければならない。薬剤名や用量などの重要な情報は、太字、ハイライト、大きなフォント、ツールマン表記など、はっきりと目立つようにする必要がある。すべての関連情報は、簡潔かつ論理的に整理されている必要がある。化学療法レジメンは、類似の名称のレジメンと混同しないよう、名称と識別を明確にする必要がある。臨床試験の場合は、試験名とプロトコル番号、患者の試験群またはレジメンを明確に識別する必要がある。オーダー入力時およびレビュー時には、化学療法オーダーに付随する情報 (臨床検査値、現在の投薬リスト、薬物相互作用、アレルギーの有無など) をシステム上に表示する必要がある。

このシステムは、ベストプラクティスの勧告や現場の規制を満たすために、化学療法オーダーと医薬品の処方箋の印刷と書式をカスタマイズできる機能を備えていなければならない。

投薬オーダーの状況は明確に表示されなければならない。すべての化学療法オーダーについて、調剤および投与前に薬剤師による確認が必要である。

化学療法のオーダーが処理されると、CPOEシステムは現場の規制に基づいて各特定製剤のラベルを作成する機能を備えていなければならない。ラベルには、患者情報、製品名、投与量、濃度、希釈液、総量、投与経路、有効期限、製剤に関連する特別な情報などを記載する必要がある。

検証されたオーダーは、薬局のコンピュータシステムに有効なオーダーとして入力され、調剤と投薬が実施される。

CPOEシステムは、過去のすべての患者オーダーの詳細を保存し、検索できる必要がある。

27.3.4 Chemotherapy-specific considerations (化学療法特有の考慮)

化学療法のオーダーやレジメンの設計・構築は、腫瘍学に関する研修と経験を積んだ者が薬剤部門に直接関与すべき重要な業務である。化学療法および関連する支持療法薬の標準的なオーダーおよびオーダーセットの設計および構築には、注意が必要である。オーダーセットのテストは、適切な薬物管理とワークフローを確保するために不可欠である。

可能な限り、計算をシステムで自動的にを行い、エラーを減らすようにする必要がある。システムには、BSA、クレアチニンクリアランス、および投与量（キログラム当たり、BSA、およびAUCを含む）の計算ツールを備えておくべきである。計算は、国・地方自治体の基準に沿った単位（身長（メートル）、体重（キログラム）など）を使用して、電子オーダーリングシステムに組み込まれる必要がある。計算では、関連する薬理学的パラメータ（腎機能または肝機能など）も考慮する必要がある。

投与ロジックを強化し、用量の漸増、漸減、隔日投与、治療中断、用量制限などの複雑な指示を可能にする必要がある。

システムは、オーダーされた投与量を現場のベストプラクティスのガイドラインやその他の参考文献と照合する必要がある。あるいは、エビデンスに基づくプロトコルをシステム内で利用できるようにし、以下をチェックする必要がある。

- (a) 投薬量、頻度、期間
- (b) 生涯の累積薬物投与量（ドキソルビシンなど）
- (c) 各投与経路について、1回、1日、または1コースに許容される最小量と最大量
- (d) 薬剤の適切な経路、単位、希釈剤。オーダーの際に他のルートや単位を選択することは禁止する（例えば、ビンクリスチンは静脈内ルートのみ）。

CPOEシステムは、監査が行えるよう、プロトコルからの逸脱の理由（用量、頻度、代用品など）を記録するようにユーザーに促すべきである。理由は記述的かつ臨床的であるべきで、非特定理由（「臨床的判断による」など）は認められない。

27.3.5 Workflow management (ワークフローマネジメント)

ワークフローは通常、CPOE導入の一環として再構築される。したがって、システムには適切なワークフローを実施するための必須項目が含まれている必要がある。システムは、処方医、薬剤師、看護師を含む多職種チーム間で責任を共有し、化学療法をオーダーする専門分野の垣根を超えた統合要素となるべきである。化学療法レジメンに関連するすべてのステップ（電子処方、確認、準備、投与など）は、各準備のワークフロー・ステップを文書化するために電子的に追跡する必要がある。

CPOEシステムは、一連のケアにおいて患者を一意に識別できるようにする必要がある。患者IDは、固有で排他的（1人の患者にのみ使用）、かつ永久的（再利用しない）でなければならない。

このシステムは、医療提供者を一意に識別し、名前、職種、性別、免許番号、患者の治療を行う場所などの情報管理を行える必要がある。

投薬情報の再入力による遅延や転記ミスを防ぐため、処方されたオーダーは薬局の調剤システムへ電子的に送信されるべきである。

システムは、薬剤部または看護部による検証を待つ保留状態で書かれた条件付きオーダーを構築する機能を有するべきである。

システムでは登録された化学療法オーダーが、調剤・投薬の前に権限のあるユーザーによって検証されなければならない。これらのオーダーは、検証までの間、ロックされる必要がある。検証は調剤と投与の前に必要である。

CPOEは、化学療法オーダーに関連するすべての情報を含む毎日の作業記録を作成し、表示する機能を持つべきである。これらは、ワークフローに依存して行われることもある。例えば、定期的スケジュールの組み込み、返品条件、薬物治療に対する確認や事前承認の必要性、患者レジメンの変更や更新、治療待ちの患者リストなどである。

27.3.6 Alerts and error prevention (警告とエラー防止)

CPOEシステムは、明確かつ簡潔なメッセージでアラートを提示しなければならない。システムは、早すぎるオーダーや必要な支持療法薬の削除など、不適切となる可能性があるオーダーに対しユーザーに警告し、修正を促すフィードバック機能を備えていなければならない。また、修正勧告や強制停止を組み込むことで、特定のオーダーを行うことができないようにする必要がある。CPOEは、アレルギー、薬物相互作用、治療法の重複に対するアラートを表示する必要がある。CPOEは、身長・体重または、BSAの変化に基づくアラートの閾値や有効期限など、カスタマイズされたアラートの設定を行える機能を持つべきである。CPOEは、完全、正確、最新、かつエビデンスに基づく臨床判断の支援によって可能となる、極めて明確かつ感度の高い方法で薬物相互作用のアラートを表示するべきである。また、警告を無視した場合の結果も含めるべきである。システムは、重症度とリスクに基づいて薬物相互作用警告の分

類を分ける必要がある。

- (a) 些細なこと：リアルタイムの警告は必要ない。所定の時間間隔でオーダー元の臨床医や監査者にまとめたレポートとして送っても良い
- (b) マイナー：警告を処方医が認識し、無効にすることができる
- (c) 中程度：警告を処方医が認識し、無効にすることは可能だが、理由を示さなければならない
- (d) 重大：警告を無効にすることができない。適切な変更がされない限り、オーダーを続行することはできない

化学療法は、医師が確認し、承認入力されるまで、オーダー処理を阻止するアラートを設定する必要がある。承認入力のないオーダーは、薬剤師や看護師を含む以降の作業者にフラグ立てし、分かるようにする必要がある。

処方医が化学療法レジメンを変更する場合、現在のサイクルのみに適用するか、現在のサイクルとそれ以後のサイクルに適用するかを選択できるようにする必要がある。CPOEシステムは、標準的なオーダーセットに対するいかなる変更も、変更した医療従事者名と変更の理由を示せなければならない。

CPOEは、オーダーする処方医と薬剤師が、すべての支持療法薬、輸液、化学療法のオーダーと投与量を検討し確認できるようにする必要がある。

輸液のミスを防ぐために、CPOEには少なくとも3つの患者識別情報が含まれていなければならない。点滴投与する薬剤には、同じ識別子を表示する必要がある。

27.3.7 Documentation and reporting (文書化と報告)

システムは、各記録の日付と時間、記録された情報の変更、および変更または更新された記録情報の元の内容を保持しておかなければならない。無視または上書きされた警告の記録も利用可能でなければならない。臨床試験に関する必要事項や望ましい事項が含まれている必要がある。例えば、患者のプロフィールの一部としての臨床試験IDや、臨床試験の適格性を評価するための臨床報告書などが挙げられる。CPOEシステムは、継続的な監査と監視をサポートし、過去のすべての活動のログを保持するレポート機能を備えていることが望ましい。レポートは、エンドユーザーがカスタマイズ可能であるべきである。抽出されるデータの種類の種類は、ユーザーの役割権限によって制限されるべきである。

27.4 Post-implementation phase (実用段階後)

アップグレード、監査、および機能強化を含む導入後の段階は、CPOEシステムの使用期間中、継続する必要がある。継続的な品質改善を確保するために、主要な関係者（情報科学専門家、臨床応用専門家、臨床医など）との協力が必要である。医療機関は、CPOEシステムの導入に伴う多くの決定事項に対応し、ワークフローを継続的に評価・改善するための管理体制を構築する必要がある。

システムのパフォーマンスを評価し、傾向を把握し、対処・解決すべき問題を特定するために、定期的にデータを見直し、分析することが重要である。品質保証報告の例としては、投薬エラーの数と種類、患者の待ち時間、エビデンスに基づくガイドラインとプロトコルの遵守などがある。

その他、実際の成果と期待される効果の比較（導入前後のデータの比較）なども考慮される。CPOEは以下の領域でどのように機能したかである。

- (a) 投薬ミス件数
- (b) 薬剤師や看護師の介入回数
- (c) 患者の待ち時間
- (d) 処方医のオーダー入力時間
- (e) 労働力の必要条件の変化
- (f) 臨床医の満足度など定性的なフィードバック

Section 28-Dose banding (端数調整)

28.1 Definition (定義)

端数調整とは、患者の体表面積 (BSA) またはその他の指標を用いて算出された化学療法の投与量を、あらかじめ定められた投与量の範囲、すなわち「バンド」に当てはめるシステムである。各バンドには、通常その範囲の midpoint に相当する用量が割り当てられ、標準的なプレフィルドシリンジまたは輸液バッグで調剤される。患者は、患者毎に計算された用量ではなく、計算された用量が含まれるバンドに割り当てられた用量を投与される。端数調整は Sewell によって定義され、1998年に英国の Plymouth Hospitals NHS Trust で広範囲の端数調整方式が実施された。

端数調整：がん化学療法 (細胞毒性化学療法、分子標的療法) の個人単位で算出した投与量を、処方医と薬剤師の合意により、定められた範囲 (バンド) 内で標準投与量 (通常はバンドまたは範囲の midpoint) に近似させるシステム。処方投与量と標準投与量との最大差はあらかじめ設定する (当初は5%までに制限されていたが、最近では最大差10%が一般的)。標準投与量を提供するために、院内または企業の限られた種類のプレフィルドシリンジや輸液が単独または組み合わせて使用される。

シリンジや輸液を事前に準備し、すぐにラベル付けや調剤ができるため、個別調剤に伴う時間を節約し、患者や看護スタッフの準備ができ次第、化学療法を実施することができる。

上記の場合、BSAで880mgと算出された患者の用量は875–925mgの範囲に収まり、900mg (範囲の midpoint) の標準投与量が投与されることになる。この場合、600mg、250mg、50mgの3つのプレフィルドシリンジ、または900mgのシリンジ1つを使用することにより投与できる。この方式全体を通してBSAを用いて算出した用量と実際の投与量の最大差は5%である。

端数調整は、四捨五入、ドーズ・キャッピング、固定投与量とは異なる。

- (a) 四捨五入とは、計算された投与量を、便宜上または薬剤の無駄を減らすために、通常は mg や薬剤バイアルの整数に切り上げるまたは切り捨てることである。丸められた用量は個別に準備される。事前に定められ作成された標準投与量は使用しない。
- (b) ドーズ・キャッピングとは、BSAに関係なく最大投与量を設定することであり、通常、投与量関連毒性および一部使用済みバイアルからの薬剤廃棄を避けるために使用される。
- (c) 固定投与量とは、BSAやその他の患者固有の指標を考慮することなく、すべての患者に対して2~3種類のあらかじめ定められた標準投与量を使用することである。固定投与量では、BSAで計算された投与量と実際に投与された量との間に大きなばらつきを生じる可能性がある。

28.2 Drawbacks of patient-specific dosing (患者別投薬の欠点)

従来の化学療法では、患者に合わせた輸液を薬局で調製する必要があり、コストと時間がかかっていた。特に、外来化学療法の増加により、患者ががん専門クリニックを受診し、その日のうちに治療を受けることが多くなっている。がん専門クリニックの業務量は変動しやすく、予測不可能なため、病院内薬局にとって化学療法を時間通りに提供することは常に課題となっている。このような状況は、化学療法の提供や投与に関わる他のスタッフにもストレスを与えている。また、化学療法の提供が遅れることで、看護師の残業が増え、化学療法の投与が通常の勤務時間を超えてしまうと、専門スタッフが関与できなくなる。

個々の輸液の調製においても、調製ミスリスクは懸念される。輸液の調製は患者に対して一括して行われるため、調剤室への負担が大きくなることや、最終製品の監査や品質管理が行われないことが、過誤の原因となり得る。ある研究では、7382本の輸液を評価した結果、8.8%が処方量から20%以上の誤差があったと報告している。

また、個々の抗がん薬調製は、非効率的でコストがかかる。端数調整は、標準輸液とプレフィルドシリンジをバッチスケールで計画的に準備し、外部の供給業者から入手することを可能にする。

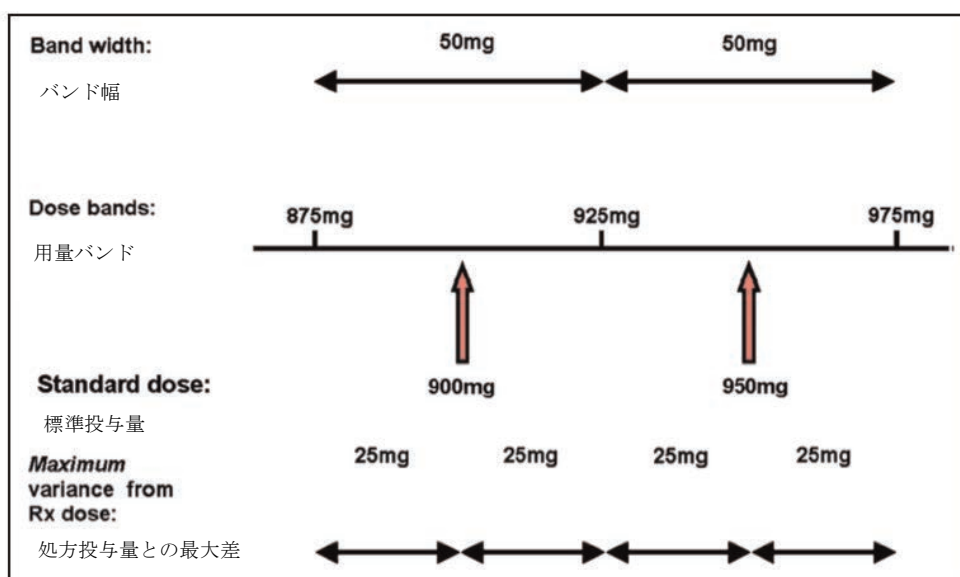


Figure 1.5-フルオロウラシルの部分的な端数調整方式

28.3 Benefits of dose banding (端数調整の利点)

端数調整の利点は次のようにまとめられる。

患者経験価値の向上

- (a) 化学療法の待ち時間を短縮する。

- (b) ほとんどの化学療法が、腫瘍学の専門スタッフがいる通常の勤務時間内に実施される。

投薬ミスの低減

- (a) 品質管理および最終製品のバッチテストにより、仕様書への準拠を確実にする。
- (b) 安定性評価により、保存条件や使用状態での有効性や安全性を保証する。

病院スタッフへの利点

- (a) 薬剤師、看護師の業務量計画が改善される。
- (b) すべての抗がん薬調製が標準化される。
- (c) 職場のストレスが軽減される。

経済的有用性

- (a) 高度な一括調製は、オーダーメイドの輸液よりも効率的で経済的である。
- (b) 薬剤廃棄を減らすことができる。
- (c) 供給を外部に委託することができる。

28.4 Scientific rationale for dose banding (端数調整の科学的根拠)

端数調整の科学的根拠とサービス改善の機会について、すべての利害関係者の間で明確に理解される必要がある。BSAに基づく化学療法の投与は、50年以上にわたって行われてきた。当初は、化学療法の投与量を動物からヒトの第1相臨床試験に外挿することが推奨されていた。その後、治療効果や毒性の患者間格差を是正するために、日常的な化学療法の投与に採用された。

BSA投与の目的は、患者間のばらつきを減らすことであり、薬剤の最適治療量を決定することではない。BSAは生物種間の投与量調整には有用な手段だが、同じ生物種の個体間の投与量調整にはあまり有用ではない。

近年、従来の個別化投与量アルゴリズムの科学的妥当性に疑問が呈されている。BSAと肝臓や腎臓など化学療法薬を体外に排出する役割を担う臓器機能との間に相関はない。また、主要な代謝酵素の発現および活性の多型と腫瘍細胞における薬剤耐性の出現は、BSAとは無関係であることが知られている。

身体組成、年齢、性別、併存する疾患、他の薬剤の併用などにより、BSAの有用性は制限される。さらに、BSAそのものは推定値に過ぎず、通常は1916年から使われている身長と体重の計算式に基づいている。この計算式にバイアスがかかっていることについては多くの議論があるが、病気の進行に伴って変化する可能性のある身長と体重は、正確に測定する必要はある。

薬剤調製や投与方法のばらつきも、BSAに基づく個別投与の信頼性に影響する。薬剤の効力はバイアルごとに異なる場合がある。シリンジの精度は通常5%程度変化する。投与中のこぼれ、デッドボリューム、輸液ラインのプライミングは、実際の投与量に影響を与える。

経口化学療法では、長年にわたってBSAの投与量に柔軟性がある。メトトレキサートやカペシタビンのような経口投与薬は、限られた錠剤強度のものしか入手できない。このため、投与量はBSAで計算された投与量に近いものにしかできない。

現在、カルボプラチンは細胞毒性薬の中で唯一BSAによる投与量計算が行われていない。その代わりに、腎機能および血漿中薬物濃度対時間曲線下面積 (AUC) の目標値に基づいた計算式が使用されている。しかしカルボプラチンの場合も、腎機能の推定に誤差が生じる可能性があることや、また患者因子、調製、投与方法などが実際の投与量に影響を及ぼすことから、投与量を端数調整することが合理的であると考えられる。

以上のことを考慮すると、端数調整によってもたらされるBSAで計算された規定量からの最大差は5%であり、実に妥当であると思われる。この最大差は、処方医の承認を得るために初期の端数調整方式から採用された。しかし、近年、多くの施設では、治療成績への有意な影響を観察することなく、この最大差を10%またはそれ以上に拡大している。

28.5 Evidence in support of dose banding (端数調整を支持するエビデンス)

治療成績全体に対する端数調整の直接的な効果を研究することは不可能かもしれない。疾病の発生や毒性における非常に小さな違いを検出するためには、非常に多くの患者が必要であり、そのような研究にかかる費用は法外であろう。しかし、処方された用量からさらに変動する可能性があるため、端数調整が治療成績に有意な影響を与えないことを確認することが重要である。

端数調整の治療効果を評価するために2つの前向き試験が実施された。両試験とも、薬物動態パラメータを代用指標として使用した。組織への薬物曝露の指標であるAUCは、抗腫瘍活性と薬物毒性の両方に影響を及ぼすと予想されるため、合理的である。

これらの研究の最初のもは、乳癌のFECレジメンにおける5-フルオロウラシルの端数調整の効果を評価したものである。非盲検の前向きクロスオーバーデザインが使用された。患者は、1つの治療コースで従来の個別化または端数調整された5-フルオロウラシルの用量を投与され、次のコースではもう一方の用量を投与された。両コースの血液を採取し、血漿中の5-フルオロウラシル濃度とAUCを算出した。

個別治療コースと端数調整治療コースでは、AUCに統計的な差はなかった ($p = 0.29$, $n = 19$)。本試験の個別化群および端数調整群のAUC値のCVはそれぞれ31%および22%であり、端数調整による患者間の差はないことが示唆された。5-フルオロウラシルのクリアランスと患者のBSAとの間に相関は認められなかった ($R^2 = 0.0503$)

フランスで行われた大規模な研究では、6種類の薬剤のクリアランスとAUCについて、端数調整と個別投与の効果が評価された。3つのワイドバンドが定義され、6種類すべての薬剤において、AUC値の分布はどちらの投与方法でも同様であった。精度は、パクリタキセルを除いて、標準的なBSA投与と端数調整に有意な差はなかった。この場合でも、実際のCVの差はわずかであった (それぞれ32.0%と30.7%)。著者らは、端数調整は試験した薬

剤の血漿中曝露量に有意な変化をもたらさなかったと結論づけた。

最近の多国籍研究では、352人の小児（生後1ヶ月から18歳まで）に対して、NHSイングランド（NHSE）のdose banding tablesに従って5種類の薬剤を投与し、385の薬物動態測定値を得た。AUCを用いると、5種類の薬剤のいずれにおいても、投与量の計算値と端数調整値の間に有意差がないことがわかった。彼らは、この結果はNHSE dose banding tablesの導入を支持し、薬物クリアランスと薬物曝露の患者間のばらつきの方が、端数調整によってもたらされる比較的僅かな薬物量の差に比べ影響がはるかに大きいと結論づけた。

28.6 Implementation of dose banding (端数調整の実施)

端数調整を成功させるためには、薬剤師、がん専門看護師、処方するがん専門医を含むすべての関係者の賛同が必要である。また、社会的に患者の代表を含めることが求められる。

端数調整を使用する患者、レジメン、病態、および計算された用量と端数調整された用量との間の最大差は、明確にされなければならない。国によっては、正確な処方量に対する変動は許されない。

初めて端数調整する場合、端数調整の設定プロジェクトチームを立ち上げるべきである。このチームには、地域のニーズに合わせて、以下のようなメンバーが含まれる。

- (a) 薬剤部長
- (b) がん専門薬剤師
- (c) 化学療法/調剤室主任技術者
- (d) がん専門看護師
- (e) がん・血液内科担当クリニカルディレクター（医師）
- (f) 腫瘍科/血液内科の患者グループからの代表者

標準投与量を院内で調製する場合は、無菌調製・調剤のリーダー薬剤師とQA/QC薬剤師が関与すべきである。標準投与量の調製を他の病院、商業的な調剤施設、製薬業界に委託する場合は、調達担当の薬剤師も関与する。

プロジェクトチームの会議は記録され、定期的に病院のマネージャーや病院のリスクマネージャー、医長に送られるべきである。経費が必要な場合、または金銭的な節約が見込める場合は、財務部門からの代表者を置くことが賢明である。

プロジェクトチームは、自院の化学療法実施状況における端数調整の適合性を検討し、端数調整が実施できるか否かを明らかにする必要がある。端数調整を小児患者に使用できるか？プロトコルが許す限り、臨床試験で使用できるか？

プロジェクトチームは、スタッフへの影響を考慮し、標準投与量を提供するための選択肢を検討し、批判的に評価し、自院の調製施設の能力を評価する必要がある。安全な作業体

制について検討する必要がある、これには、全体の端数調整方式の設計、運用、承認、および新薬導入の手順が含まれる。

すべての薬局、看護、医療スタッフに十分な情報提供を行うためのコミュニケーションプロセスを構築するとともに、早い段階でシステムの開発と実施に伴う責任を明らかにしておく必要がある。端数調整に関連するすべての文書と手順を承認するシステムについて合意しておく必要がある。多くの人は、3職種（薬剤師、看護師、医師）による承認が最適であると考えている。

プロジェクトチームは、必要に応じて、端数調整をすでに成功させた他の病院に連絡を取り、視察することが奨励される。この方法は時間と費用を大幅に節約できるため、たとえ海外出張が必要であっても行うべきである。

28.7 Opinions of non-pharmacy colleagues on dose banding

(端数調整に関する薬剤師以外の意見)

28.7.1 Chemotherapy nurses (看護師)

過去20年の経験から、看護師は端数調整について十分な情報を得ると、協力的となる。化学療法を速やかに行うことができるシステムは、患者と接し、化学療法投与の役割を担う看護師にとって有用であると考えられる。当初は、2つ以上の輸液やシリンジを併用して端数調整の標準投与量を準備することが看護師に受け入れられるかどうか懸念された。しかし、この懸念はほとんど杞憂に終わった。1つの輸液セットに複数の輸液を取り付けることができるマニホールドシステムの導入により、より管理しやすくなった。

28.7.2 Prescribing physicians (処方医)

処方する腫瘍内科医や血液内科医は、患者の治療に対して全体的な責任を負っており、化学療法の投与量の計算や投与方法の変更案について強い関心を持っている。医師による臨床裁量権の保守希望や、薬剤師や看護師が外来診療を行う際に直面する現実的な問題を理解できないという懸念は、端数調整を実施する上で小さな問題ではない。このような問題は、腫瘍内科や血液内科の薬剤師と定期的にコミュニケーションを取り、腫瘍内科医に特定の患者やレジメンに対する端数調整を選択する自由を与えることによって容易に軽減することができる。

KaestnerとSewellは、英国における端数調整に関する処方医の意見を調査した。有効な質問票を1,104人の腫瘍内科医と血液内科医に配布し、そのうち387人から回答を得た。回答の要約をTable 1に示す。

ほとんどの処方医は、端数調整について情報を得ており、支持し、積極的であった。中にはすでに使用している者もいた。処方量からの最大差については意見が分かれ、5%または10%の変動量に制限する意見が大半であった。また、BSA非使用薬剤（カルボプラチンなど）や非細胞毒性薬（モノクローナル抗体など）を端数調整に含める

かどうかについても意見が分かれた。近年では、処方量との差が10%を超えることも珍しくなく、カルボプラチンやモノクローナル抗体も端数調整方式に組み入れられるようになった。

28.8 Development of dose banding schemes (端数調整方式の開発)

可能な限り、確立された端数調整実践者による端数調整設定を採用することは、不必要な作業を避けるために理にかなっている。また、より多くの病院が各薬剤について同じ端数調整方式を採用すれば、既製輸液の外部供給者が市場参入に関心を持つ可能性が高くなる。イングランドのNHSは、化学療法の端数調整を取り入れるよう病院に働きかけており、最近、幅広いがん治療に対する独自の端数調整を発表した。このウェブサイトは、既存の端数調整設定の検索に適したサイトである。

新しい方式を考えなければならない場合、出発点は用量バンドの幅とカバーする用量範囲を決めることである。後者は通常、 dose/m^2 、患者のBSA値の予想範囲から導き出される。ほとんどの薬剤は、レジメンやスケジュール、あるいは単剤で使用するか否かで異なる dose/m^2 を持つ。ほとんどの端数調整方法は単一レジメンまたは用量が類似しているレジメン群に特化したものとなる。投与量のバンド幅が一定であれば、バンドの中点と処方量との最大変動率は、低用量ほど大きくなる。そのため、医師は投与量範囲の両端はオーダーメイドの投与量設定が必要と判断することもある。これは理想的とはいえないが、少数の患者には適用される。

別のアプローチとして、対数用量スケールに従って投与量を端数調整する方法が提案されている。これは、端数調整された投与量と計算された投与量との間の最大変動率を一定に保つという効果がある。対数による端数調整は、端数調整法で生じる投与量のばらつきを減らすことができるという主張と、複雑さが増し、混乱によってエラーが生じる危険性があるという懸念があり、依然として論争が続いている。新しいエビデンスは、NHSEの端数調整を強く支持し、従来の(線形)端数調整によってもたらされるばらつきは、薬理的にほとんど意味がないことを示している。そのため、対数による端数調整の複雑さを正当化することがより困難になっている。対数的投与法の支持者にとっての課題は、必要性和安全性のエビデンスを提供し、線形投与法について発表されたものと同レベルの薬理学および治療上の成果のエビデンスを示すことである。

各バンドにおける標準的な投与量を提供するためには、プレフィルド輸液やプレフィルドシリンジを工夫することが必要であろう。理想的には、標準投与量は、単独または組み合わせて使用する場合には可能な限り最小数のプレフィルド輸液または注射剤で提供されるべきである。一般に、バンド幅が狭く範囲が広い端数調整方式では、バンド幅が広く範囲が狭い方式よりも、より広い範囲のプレフィルド輸液が必要となる。

Figure 1の例では、7種類の用量の5-フルオロウラシルプレフィルドシリンジが必要であり、標準的な投与量を提供するためにはこのうち1~4個が必要となる。しかし、ほとん

どの端数調整方式は、処方された用量からの最大差を10%に設定した、種類が少なくなる用量範囲設定を用いることでよりシンプルになり、通常は4種類のプレフィルドシリンジまたは輸液を用意すれば、そのうち、3つ以上を組み合わせて使用する必要はないだろう。

28.9 Documentation (文書化)

管理は、端数調整システムの安全かつ効果的な運用の重要な部分である。処方医と看護職員は、端数調整システムを定義する主要文書にアクセスし、理解することが重要である。臨床チームのすべてのメンバーは、どのような処方量に対してどのような標準投与量が投与されるのか、そしてその標準投与量はどのように提供されるのかを知る必要がある。端数調整に必要な主な書類をTable 2に示す。この表には、プレフィルドシリンジや輸液の調製、輸液のQA/QCに必要な追加書類は含まれていない。

Table 1. 化学療法処方医の端数調整に対する意見 (英国での調査)

質問事項	はい	いいえ	知らない	無回答
1. 外来患者の待ち時間に懸念はあるか。	281 (74%)	93 (25%)	5 (1%)	-
2. 端数調整について聞いたことがあるか。	308 (81%)	71 (19%)	-	-
3. あなたの病院では端数調整を行っているか。	238 (63%)	83 (22%)	20 (5%)	37 (10%)
4. 端数調整は理にかなっていると思うか。	308 (81%)	10 (3%)	55 (15%)	6 (2%)
5. 端数調整による利点はあると思うか。	349 (92%)	4 (1%)	7 (2%)	19 (5%)
6. 個人別投与量からの最大差はどれくらいにすべきだと思うか。	< 5%			7 (2%)
	< 10%	150 (40%)		
	< 15%	8 (2%)		
	その他・無回答	17 (4%)		
7. BSAによらない端数調整薬物投与は可能か。	a. カルボプラチン	79 (21%)	70 (18%)	27 (7%)
	b. 標的抗体	232 (61%)	37 (10%)	37 (10%)

Table2. 端数調整を安全に管理するための必要な書類

書類のタイプ	書類の目的
端数調整の原則と範囲	<ul style="list-style-type: none"> ・端数調整の原則、限界、制限を設定する ・臨床スタッフおよび管理スタッフからの承認、および端数調整を主導するスタッフの責任を特定する ・端数調整サービス仕様書およびサービス契約書を提供する
端数調整に関するスタッフトレーニング	<ul style="list-style-type: none"> ・既製輸液の調達と調剤に関する方針文書を提供する ・初めて端数調整するスタッフのために、スタッフグループ別のトレーニング工程を設定する ・トレーニングの責任者を明確にする ・関係するスタッフのトレーニングおよび再トレーニングを記録管理する
端数調整方式	<ul style="list-style-type: none"> ・薬剤/レジメン/スケジュールの組み合わせ毎の方法を提供する
既成輸液の選択	<ul style="list-style-type: none"> ・各薬剤の輸液選択表を提供し、各投与帯の輸液またはシリンジの組み合わせを提供する
エラーや異常事態の記録	<ul style="list-style-type: none"> ・端数調整に関連するエラーや異常事態を記録する ・実施された調査の責任者とスケジュールを文書化する

28.10 Pharmaceutical issues in dose banding (端数調整における薬事上の問題点)

28.10.1 Preparation of pre-filled syringes and infusions

(プレフィルドシリンジと注射剤の調製)

標準投与量の化学療法薬剤を一括調製する場合、保存期間を延長できる無菌調製要件は、特定患者用に用時無菌調製する場合の要件とは異なる。多くの細胞毒性薬輸液において、微生物が生存していることが知られている。多くのがん患者の免疫状態が高度に損なわれていることを考慮すると、一括調製された輸液の無菌性が保証されることが不可欠である。端数調整のために化学療法の一括調製を実施しようとする団体は、その国や地域に適用される最高レベルの規制基準（欧州のEUGMPなど）を満たし、この種の活動に対して規制当局から認可を受けなければならない。無菌工程のすべての側面は、そのような承認が与えられる前に以下を含めて検討される。

- マネジメントとリーダーシップの体制
- 知識、専門性、人材の育成
- 施設・設備の水準
- 標準操作手順(SOPs)、準備記録、介入記録、QA/QCおよび検疫手順など、製品の安全な出荷を確保するための文書および電子管理文書
- 機能、ITシステムのセキュリティ、および全般的な法規制の遵守

このリストはすべてを網羅するものではない。医師は、各地域の規制当局と協力して承認を得る必要がある。

化学療法薬を自社で端数調整用に調製する場合、規制要件への適合を確保し、機器を入手するためかなりの投資が必要である。中程度のバッチサイズ(30~100ユニット)であっても、充填ポンプのような半自動装置は必須である。ラベリングや製品検査システムにおいても、同様の配慮が必要である。標準的な調製済み抗がん薬を様々な規格の薬剤で一括処理する場合、かなりの保管スペースが必要となり、ほとんどの場合、冷蔵保存しなければならない。

これは、使用準備が整った検疫済みおよび出荷されたバッチの保管に必要であり、実際には、管理・監視された冷蔵室の設置を意味する。大規模な調製には、自動シリンジまたは輸液充填システム、あるいはロボットシステムに対するより大きな投資が必要となる。

世界的にバッチを社内準備するための正確な要件を詳述することは、端数調整に特化したこのガイドラインの範囲外である。しかし、この活動を検討する前に、専門家による計画や相談が必要である。

プレフィルドシリンジや輸液を外部から購入しても、その製剤の品質と安全性に対する購入した施設の責任が免除されるわけではない。購入した施設は、すべての規制および品質基準が満たされていること、および外注した輸液またはシリンジの各バッチが承認された仕様に完全に準拠していることを確認する責任がある。

28.10.2 Quality assurance and quality control (品質保証と品質管理)

適用されるQA/QCシステムは、適切な規制当局の承認に適合していなければならない。QAの要件には、スタッフ、施設、設備、準備環境、および化学療法バッチの準備に使用されるすべての工程のモニタリングが含まれると思われる。英国の病院に対するこれらの必要事項をまとめた優れた文書がNational QC Networkにより作成されている。

一人一人の患者に合わせた一回限りの輸液とは異なり、有効期限を延長した標準輸液のバッチスケール調製では、最終製品テストによる品質管理が可能である。この前向きな介入により、個々の抗がん薬調製よりもはるかに高い有効性と安全性の保証が可能となる。標準輸液バッチの最終製品試験には、最低限、有効成分の同定とその分析を含めるべきである。これはコンピューター支援分光法を用いることにより、簡便かつ安全に行うことができる。多くの輸液において、正しい希釈剤を使用することは重要であり、これは屈折率やpHの測定などの簡単な物理的手法で確認することができる。また、バッチが患者に投与される前に、無菌試験を実施することも可能であろう。しかし、無菌的に調製された細胞毒性輸液の無菌試験については、科学的妥当性、健康および安全性への配慮の両面から、依然として議論のあるところである。標準輸液の最終製品試験のためのサンプリング方法は、慎重に検討する必要がある。多くの施設では、標準的な調製済み抗がん薬のバッチは、すべての薬剤バイアルの内容物を大きな無菌輸液バッグにプールし、必要量の希釈剤を加えて十分に混合し、必

要量の輸液を患者の使用する輸液バッグまたはシリンジに分注することによって調製される。この目的のために、特にバッチサイズが大きい場合（50ユニット以上）、半自動輸液ポンプがよく使用される。輸液は均質になり、最終製品の検査は充填前の原料溶液の無菌サンプリングによって実施することができる。この方法は、また、原料溶液の混合が正しく完了したことを確認するものである。薬剤バイアルのプーリングが行われず、輸液が個々のサブバッチとして製造される場合、化学的及び物理的試験のためのサンプリングは、各サブバッチを含まなければならない。いずれの場合も、無菌試験を実施する場合は、最終容器内の輸液又はシリンジを適切な数だけサンプリングしなければならない。

各標準輸液の仕様書を作成し、バッチを出荷する前に最終製品テストから各バッチが適合しているかを評価する必要がある。このような前向きなQCプロセスにより、患者に投与される薬剤の調製ミスリスクを大幅に軽減することができる。個別化された輸液調製の場合、最終製品試験は不可能である。しかし同じ標準輸液やプレフィルドシリンジのバッチから得られる試験データを長期にわたって収集すれば、無菌的な製造工程を監視することができる。Figure 3は12ヶ月間のメトトレキサート標準シリンジ中の活性薬の分析データを示す例である。

CMF レジメン (IV シクロホスファミド 使用) におけるフルオロ
ウラシルプレフィルドシリンジの選択

**SELECTION OF FLUOROURACIL PREFILLED SYRINGES
FOR THE FOLLOWING PROTOCOL
CMF (using IV cyclophosphamide)
Fluorouracil 600mg /m² IV Bolus Day 1**

Syringe Sizes Available: 50mg, 100mg, 125mg, 250mg, 500mg, 600mg, 900mg

TABLE 2

Dose Calculated According to Body Surface Area (mg)	Dose to be Supplied using Prefilled Syringes (mg)	Syringe Combination
588 - 612	600	1 x 600mg
613 - 637	625	1 x 125mg, 1 x 500mg
638 - 662	650	1 x 50mg, 1 x 600mg
663 - 687	675	1 x 50mg, 1 x 125mg, 1 x 500mg
688 - 712	700	1 x 100mg, 1 x 600mg
713 - 737	725	1 x 125mg, 1 x 600mg
738 - 762	750	1 x 50mg, 1 x 100mg, 1 x 600mg
763 - 787	775	1 x 50mg, 1 x 125mg, 1 x 600mg
788 - 812	800	2 x 100mg, 1 x 600mg
813 - 837	825	1 x 100mg, 1 x 125mg, 1 x 600mg
838 - 862	850	1 x 250mg, 1 x 600mg
863 - 887	875	1 x 125mg, 1 x 250mg, 1 x 500mg
888 - 912	900	1 x 900mg
913 - 937	925	2 x 100mg, 1 x 125mg, 1 x 600mg
938 - 962	950	1 x 50mg, 1 x 900mg
963 - 987	975	1 x 125mg, 1 x 250mg, 1 x 600mg
988 - 1012	1000	1 x 100mg, 1 x 900mg
1013 - 1037	1025	1 x 125mg, 1 x 900mg
1038 - 1062	1050	1 x 50mg, 1 x 100mg, 1 x 900mg
1063 - 1087	1075	1 x 50mg, 1 x 125mg, 1 x 900mg
1088 - 1112	1100	2 x 100mg, 1 x 900mg
1113 - 1137	1125	1 x 100mg, 1 x 125mg, 1 x 900mg
1138 - 1162	1150	1 x 250mg, 1 x 900mg
1163 - 1187	1175	1 x 50mg, 1 x 125mg, 2 x 500mg
1188 - 1212	1200	2 x 600mg

MASTER DOCUMENT
Written by:
Chemotherapy Pharmacist

Checked by:
Research and Technical Services Manager

PLYMOUTH HOSPITALS NHS TRUST
PHARMACY TECHNICAL SERVICES DEPARTMENT
CHEMOTHERAPY SOP 3

SW/tp/Document/Proced/Chemo/SOP3.doc

Figure 2. Figure 1の端数調整用5-FUプレフィルドシリンジとCMFレジメンの標準投与量
に使用される組み合わせの例

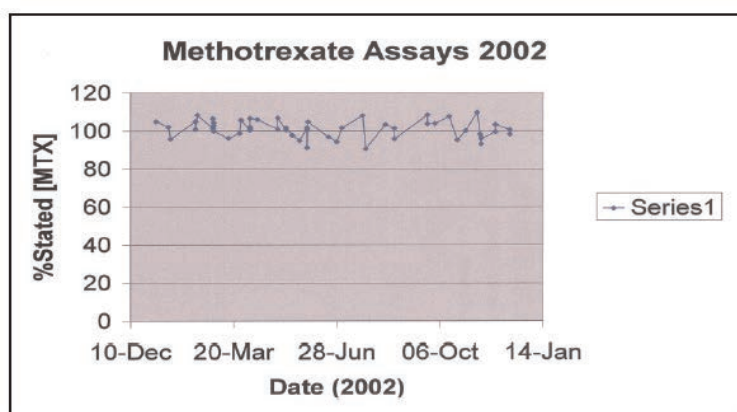


Figure 3. MTX10mgを端数調整方式において10mLプレフィルドシリンジで投与した場合の12ヶ月間のMTX分析値の概要

28.10.3 Stability assessment (安定性評価)

薬剤の無駄を避けるため、端数調整における標準的な輸液やプレフィルドシリンジの保存期間は少なくとも28日間必要である。理想的には3～6ヶ月、あるいはそれ以上である。個別化された調製済み抗がん薬の場合、すべての輸液をテストすることは不可能である。そのため、安定性は高濃度および低濃度の薬物で評価される。端数調整の主な利点として、各端数調整方式で定義された標準輸液を使用することにより、各標準輸液で確実な安定性評価が可能となり、異なる薬剤濃度への内挿または外挿を避けることができる。

抗がん薬の安定性試験に関する最も包括的なガイドラインである「Guidelines for the practical stability studies of anticancer drugs」は、端数調整のための輸液の有効期間の延長を念頭に、European Consensus Conferenceにより発表された。この文書では、細胞毒性薬については、通常10%の薬物分解が許容されるところを5%まで下げることが推奨されている。これらの薬物の多くは、化学構造、薬理学、薬物分解物の毒性などに関する情報がほとんどない。また、このガイドラインでは、保管温度（通常2°C～8°C）と使用温度（25°C）で試験を行う従来の2点温度試験ではなく、連続温度試験を行うことを提唱している。連続温度試験法では、輸液が保管温度から使用温度に移行する際の輸液の安定性の全体像を把握することができる。また、何らかの理由で輸液が使用されなかった場合（例：治療が直前に延期された場合）、さらに一定期間保管庫に戻すなどの追加ステップを含めることができる。このアプローチにより、温度変化が輸液の物理的安定性に及ぼす影響を十分に考慮することができ、薬物の無駄をさらに削減することができる。薬物輸液に関する安定性試験の中には、特に端数調整に関するものが発表されており、例として、カルボプラチン輸液の安定性向

上に関する連続温度研究がある。Stabilisなどのデータベースは、抗がん薬輸液の安定性に関する貴重な情報源であるが、提供されたデータの有効性と適用性を確認するために、すべてのデータベースの元文献を確認する必要がある。

製薬業界もまた、輸液安定性データの供給源となりうる存在である。一部の企業は安定性延長データを喜んで提供したり、薬剤師に文献に掲載された研究を紹介したりしている。一方、ライセンス制限により、製品データシートの情報を制限している企業もある。一部の企業は、保存期間の推奨値を24時間以上に延長することを望まない。これは、物理化学的な理由ではなく、微生物学的な理由により適用されているものである。

安定性試験には、化学的安定性と物理的安定性の両方の評価を含める必要がある。安定性の変化を確実に記録するために含めるべき特定の試験及び試験のバリデーションに関するガイダンスは、文献に詳述されている。MABsのような生物学的製剤は、薬理活性に不可欠な二次及び三次分子構造のため、異なる検討事項がある。これらの薬剤の安定性の評価を行うのは、適切な設備と専門知識を有する比較的少数の専門的な研究室に限定される。トラスツマブやリツキシマブの物理化学的安定性に関する研究など、こうした専門研究室で十分に調査された研究が、科学的文献に掲載され始めている。

化学療法を受けている患者は、免疫系が低下している可能性が高く、特に感染症にかかりやすい。無菌的工工程は、微生物汚染に脆弱である可能性がある。端数調整用の標準輸液のバッチは、有効期間や保存期間が長く、細胞毒性輸液においても生存しうる汚染微生物が増殖する可能性がある。プレフィルドシリンジは非経口薬投与用に設計されており、輸液の長期保存用ではない。これらの理由から、端数調整に使用するすべての標準輸液及びプレフィルドシリンジについて、予定保存期間及び使用期間中の無菌性及び容器の完全性の厳格な評価を実施する必要がある。このような評価は、広範囲の微生物（好気性及び嫌気性細菌、真菌、酵母）を担保できるものでなければならず、各バッチで実施されるQA及びQC試験に加えて実施されるべきである。

端数調整に用いる調製済み抗がん薬の有効期限の延長は、臨床的・薬学的問題を明確に理解した経験豊富な薬剤師が行う必要がある。外部の供給業者から購入した輸液の場合、購入病院の指定薬剤師は、供給業者が適切な基準で安定性を評価し、安定性試験の結果が輸液の仕様書と指定された保存期間と保管条件が守られていることを確認する法的および専門的責任を有する。

28.11 Future developments in dose banding (端数調整の今後の展開)

複数の施設が同一の端数調整方式を使用することに合意する、端数調整に対する集団的アプローチの出現は、端数調整の可能性を最大限に発揮させることにつながる。このアプローチにより、病院グループ間の地域的な協力が可能となり、細胞毒性化合物業務の合理

化、各施設が限られた範囲のバッチ生産輸液またはシリンジに集中することができ、包括的な細胞毒性化合物サービスを提供する地域企業連合に貢献することができる。より効率化され、十分な長期安定性データを前提とした前向きなQCは、有効性と患者の安全性を高めることができる。

一国または複数の国でより広く実施する場合、多数の同一の標準輸液とシリンジを提供することが必要となる。この規模の要件は、商業的な調剤施設の市場参入を促し、十分な保存期間の延長が可能となった場合には、製薬企業が承認された既製の標準輸液やプレフィルドシリンジとして供給することに繋がる。このような展開は、病院薬局の調剤部門にとって脅威となるものではなく、むしろ補完的なものと見なされるべきである。英国では、このような傾向がある。商業的な調剤施設へのアウトソーシングは何年も前から行われているが、病院の薬局部門は相変わらず多忙を極めている。薬局部門は、ルーチンの細胞毒性薬の調製ニーズの一部をアウトソーシングすることで、臨床試験や分子標的療法などの、より複雑な無菌調製業務にリソースを割くことができるようになった。

国家的な方法の例としてNHSイングランド(NHSE)が作成したNational Dose Banding Tablesがある。この制度は、英国で初めて端数調整が導入されてから18年後に導入され、がん化学療法に用いられるほぼすべての細胞毒性薬を包含している。この制度は、計算された量から端数調整の最大差を6%としており、最近査読された科学文献で検証された。NHSEの方式には、多くのモノクローナル抗体が含まれている。イングランドの病院では、これら共通の表を使用することが強く推奨されている。すでに述べた利点に加え、この方式により、がん治療スタッフがある病院から別の病院へ移る場合でも、化学療法の投与方式をすでに熟知していることが保証される。NHSEの構想は、NHSのがん担当の最高レベルの支持を得ている。プライマリーケアでのがん治療を可能にするという戦略的大望を促進するものであると考えられている。

MABsのような分子標的療法に対する端数調整の適用も、現在進行中の重要な進歩である。これは、希釈されたMABの保存期間が延長されたことにより促進された。NHSEの端数調整表は、セツキシマブ、トラスツズマブ、リツキシマブ、ベバシズマブ、パニツムマブなど、さまざまなMABsを含んでいる。MABの場合、NHSEの表では、計算された用量からより広い最大差(+10%)を許容している。保存可能期間の延長と相まって、高価な医薬品の廃棄を大幅に削減できる可能性がある。

Section 29- Safe handling of hazardous drugs in research facilities

(研究施設における HDs の安全な取り扱いについて)

29.1 Definitions and scope (定義と範囲)

学術研究施設 (ARF) は、有害と分類される細胞毒性薬を一時的または永続的に操作し、薬剤特性を調査・強化するための施設と定義される。細胞毒性学術研究施設 (CAR) は、HDs を専門に扱う ARF である。

本項は、CAR ではなく ARF を対象とする。産業界の研究施設における抗がん薬の取扱いは、本項目の対象外である。

29.2 Background (背景)

抗がん薬は、急速に分裂する細胞の増殖を抑制することにより、がんや非悪性疾患の治療に広く使用されている。これらの薬剤は非選択的であるため、通常、健康な細胞も影響を受ける。一般的に、治癒または寛解の可能性は、健康な細胞への有害事象のリスクを上回る。

抗がん薬への職業性曝露は、労働者に深刻な健康リスクをもたらす。安全な取り扱いのためのガイドラインが使用されているにもかかわらず、曝露は文献に記録され続けている。

抗がん薬による職場の汚染を検出・定量化するために拭き取り試料を用いた研究が欧米で行われている。そのような研究のひとつに、薬局におけるワイプサンプリングの Monitoring-Effect Study (MEWIP) があり、これはドイツで無作為に選ばれた 130 の病院における汚染レベルを特定することを目的として実施された。これらの病院では、シクロホスファミド、エトポシド、5-フルオロウラシル、イホスファミド、ゲムシタピン、メトトレキサート、パクリタキセル、ドセタキセルが頻繁に取り扱われていた。分析の結果、1,269 検体中 774 検体 (61%) で薬物汚染が確認された。この研究では、モニタリングと安全対策の改善にもかかわらず、汚染を排除することは困難であると結論付けている。

これらの薬剤の使用量の増加に伴い、職業性曝露の管理・教育への取り組みが進んでいる。しかし、ARF に特化した抗がん薬の取り扱いに関するガイドラインはない。ISOPP などが作成した臨床現場向けのガイドラインは、ARF では十分とは言えない。細胞毒性物質への曝露の安全な閾値がないため、研究施設における現在の業務を評価することが急務である。

英国で行われた最近の研究では、39 人の大学の安全衛生担当者を対象にした調査で、現在受け入れられている安全対策と ARF の現状の間に大きなギャップがあることが明らかになった。清掃スタッフは一般的に、必要な清掃方法について知らされていなかった。受付のスタッフは、抗がん薬を含む荷物を扱うリスクについてトレーニングを受けておらず、そのような荷物を扱っていることを必ずしも認識していなかった。PPE は十分に活用されていなかった：手袋 94.9%、ゴーグル 87.2%、不浸透性ガウン 59%、シューズカバー 41%、マスク 25.6%。

このような残念な結果を受け、学術、臨床、研究の各分野の専門家からなるワーキンググループが結成された。このワーキンググループでは、ARFにおける抗がん薬の移動経路を精査した。

このセクションでは、本ワーキンググループが作成した勧告を要約する。これらは、換気、標準衛生、PPE、閉鎖式薬物移送システム（CSTD）、および ARFに関連する他のトピックに関する追加ガイダンスを含むISOPP実務基準とともに使用する必要がある。

提言は以下の見出しでまとめられている。

- (a) 薬品の受領・仕入れ
- (b) アクセス
- (c) 洗浄

29.3 Receipt and stocking (受領と仕入れ)

薬品の送付元に、梱包材に危険物であることを表示し、受付のスタッフに注意を促すよう依頼する。その後、荷物は慎重に取り扱い、適切なスペースに保管する。

抗がん薬の危険性、PPEやスピルキットの使用についてスタッフに指導する。スタッフは、抗がん薬に関連する危険性を認識し、事故に適切に対処できるよう準備する必要がある。

配達時に待機しているスタッフが危険な荷物を取り扱えるよう、配達予定日をスタッフに助言する。

在庫管理システムを導入する。研究者は、各薬剤の使用量や廃棄量を記録することができる。同じ薬剤を使用する複数の研究者のニーズを調整し、発注するバイアルや廃棄物を最小限に抑えることができる。安全衛生担当者は、研究者の薬剤への曝露状況を把握することができる。

抗がん薬専用の冷蔵庫と保管スペースをアクセスの少ない場所に設け、流出による汚染を最小にする。スペースに "Cytotoxic "または "Hazardous "のラベルを貼る。

29.4 Access (アクセス)

アクセスが制限されていることを確認する。ドアにはっきりと見えるシンプルな表示をして、危険性を警告し、内部やメンテナンススタッフが監視なしに立ち入らないように注意する。

抗がん薬の取り扱いに注意が必要な場所には、仮設看板を設置し、研究者やメンテナンス担当者に注意を促す。

エンジニア、大工、メンテナンススタッフが安全チェックや作業のために研究室に立ち入る場合は、トレーニングを受けた研究室メンバーが同行し、研究室で研究が行われていないときに行われるべきである。訪問は文書化し、適切なPPEを使用し、使用済みフィルターのような汚染された廃棄物は適切に処分されるべきである。

被曝事故に関する標準操作手順(SOPs)と報告システムを策定する。

29.5 Cleaning (洗浄)

承認された洗浄剤を含む洗浄のための標準的な手順を定義し、表面が指定された時間に適切かつ徹底的に除染されることを確実にする。

抗がん薬を取り扱う専用の作業台を設置する。毎日、水と洗剤の石鹼で表面を清掃する。抗がん薬と直接接触する装置（インジェクターや高速液体クロマトグラフィー（HPLC）カラムなど）の部品を除染し、次の使用者の安全性を担保するために、装置毎に適した洗浄方法を導入する。

抗がん薬の近くで使用する機器やコンピューターのボタンやキーボードを覆う。または、使用後によく拭き取る。

廃液ボトルは、細胞毒性を示すラベルを貼付し、適宜廃棄する。

スピルキットを用意する。

29.6 Animal testing (動物実験)

実験室での動物実験は、国内外の複数の団体から発行されたガイダンスによって管理されている。抗がん薬による実験は、このような実験室で行われることが多い。抗がん薬で治療された動物の排泄物や死骸は、細胞毒性廃棄物として廃棄されなければならない。また、実験室へのアクセス、PPEの使用、細胞毒性廃棄物の処理などに関するISOPPの実施基準を遵守しなければならない。ISOPPガイドラインまたは適用される国内・国際的なガイダンスの厳格な基準を適用すべきである。

29.7 Conclusion (結論)

ARFにおいて、抗がん薬の取り扱いは頻繁に行われている。ARFにおける研究者の安全と作業環境を確保し、危険な曝露を予防・管理するためのガイドラインが提唱されている。抗がん薬の取り扱いについて定期的な監査を行い、その結果をフィードバックし、本ガイダンスの改善に役立てることが望ましい。

Section 30-Glossary (語彙集)

用語	日本語	定義
Anteroom	控室	前室に先行する個人防護具着用用のクリーンエリア
Anticancer. drug	抗がん薬	がん治療に使用する薬剤
Antineoplastic drug	抗がん薬	新生物（腫瘍）の発生を予防、停止、抑制する薬剤
Beyond-use date (BUD)	使用期限	配合された製品を使用してはならない日付、または日時のいずれか。BUD は、調剤が開始された日時から決定される。調剤が開始された日時。
BSC (Biological Safety Cabinet)	生物学的安全キャビネット	バイオハザードや感染性物質から作業者を保護し、作業材料の品質管理を維持するために使用される密閉され換気された作業スペースのこと。BSC は保護レベルに応じてクラス I、II、III に分類される。
Buffer zone	前室	一番きれいな作業面（換気ツール）がある場所
C-SEC	格納容器二次的工学的制御	C-SEC は、調合室内の潜在的なハザードを封じ込めるために必要な特定の設計および運用パラメータを組み込んだもの
CACI	無菌封じ込めアイソレーター	CACI は、無菌の危険な薬剤の配合のために設計された特定のタイプの配合無菌アイソレーター
CDSC	細胞毒性薬安全キャビネット	無菌環境を提供し、細胞毒性物質を封じ込めるために、密閉され換気された作業スペース。CDSC は BSC の一種
Chemotherapy	化学療法	がん細胞の増殖を止めるために使用される薬剤
Cleann room	クリーンルーム	無菌製品を準備するために指定されたエリア；粒子の導入、発生、保持を最小限にすることにより、空気中の粒子の濃度が制御される部屋
Cleaning	洗浄、清掃	水、洗剤、界面活性剤、溶剤、その他の化学物質を用いて、物体や表面から汚染物質（土壌、微生物汚染、HDs の残留物など）を除去する工程をいう。調剤機器に使用される洗浄剤は、微生物汚染をもたらすものであってはならない。
Closed-system drug-transfer device (CSTD)	閉鎖式薬剤移送システム	環境汚染物質のシステム内への移動、および危険な薬物または蒸気濃度のシステム外への流出を機械的に禁止する薬物移送装置
Cytostatic	細胞増殖抑制	がん細胞を殺さずに、その増殖を止めたり遅らせたりする物質

続き

用語	日本語	定義
Cytotoxic	細胞毒性	細胞を死滅させる物質
Deactivate	解除	化学薬品（劇薬など）を別の薬品、熱、紫外線などで処理し、より危険性の低いものを作ること
Decontamination	除染	毒性物質の不活性化、中和、除去、通常は化学的手段
Detergent	添加物	湿潤性、乳化性（粘着性）を有する洗浄剤
Disinfect	消毒	病原性微生物を破壊し、またはその増殖と生命活動を阻害
Formulary	フォーミュラリー	健康保険や特定の医療機関や病院で処方することが認められている、処方薬および非処方薬のブランド名とジェネリックのリスト
Medication access program	医薬品アクセスプログラム	未承認についてや費用負担の取り決めなども含めた、医薬品を入手しやすくするために製薬会社が提供するプログラム
Non-shedding, non-linting, low-lint, or lint-free	脱落しない、糸くずが出ない、糸くずが少ない、糸くずがでない	粒子の発生が少ない素材
Personal protective equipment prescription (PPE)	個人防護具	最終製品の無菌性を確保し、オペレーターを保護するために着用する機器
Prescription	処方箋	文書による指示は、個人に投与される特定の薬物（複数可）について、処方する医師によって提供 電子的または手書きの形式がある
Sanitise	衛生面	クリーニングにより、汚れや雑菌から解放される
Standard operating procedure (SOP)	標準作業手順書	作業者が複雑な日常業務を遂行するために、組織がまとめた手順の指示書
Sump	汚水	機械の底にある、廃棄物が集まる部屋
Wiper	雑巾	タオル、スポンジ、ガーゼ、布など、拭くのに使用するもの



一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会