

1. 背景

(1) 曝露対策の歴史・課題・本件発明

✓ 欧米における曝露対策の歴史（表1）

1935年イギリスの Haddow が「実験動物で抗がん剤には発がん性がある」ことを報告し、その後、抗がん薬による健康影響への関心が高まってきました¹⁾。1979年にフィンランドの Falck によって初めて職業性曝露に関する報告がなされました³⁾。この報告は、欧米諸国に大きな反響を起し、1985年から1998年の間に約50の調査・研究が行われました。これらの報告から、防護対策を施すことにより曝露量は減少し、結果として尿中変異原性物質が減少することが推定されました（①）。また、抗がん剤を取り扱う医療従事者の健康を危惧するには十分な根拠となり、1980年代から1990年代にかけて行政や権威ある団体により抗がん剤の取り扱いに関するガイドラインが策定されました^{4), 5), 6), 7), 8), 9), 10)}。

米国の病院では、1990年代に Biological Safety Cabinet (BSC)の導入や個人防護服を整備することにより曝露に対処してきたにもかかわらず、職員の尿中から抗がん剤が検出されました。この事実を受け、2004年9月24日に国立労働安全衛生研究所(National Institute for Occupational Safety and Health)より「医療現場における抗がん剤と他の危険医薬品の職業上の被曝防止」が NIOSH ALERT として勧告され、BSC、個人防護服、閉鎖式接続器具の使用が推奨されています（②）。

図表1：欧米における報告・ガイドライン等

	年	主体・団体・国	報告・ガイドライン等
1)	1935	Haddow	「実験動物で抗がん剤には発がん性がある」ことを報告
2)	1978	スウェーデン	「抗がん剤の安全な取り扱い指針」が策定される。
3)	1979	Falck (フィンランド)	職業性曝露に関する初めての報告がなされる。
4)	1986	労働安全衛生庁(US)	ガイドライン策定
5)	1990	医療薬剤師会(US)	ガイドライン策定
6)	1990	労働安全衛生局(US)	ガイドライン策定
7)	2003	がん看護学会(US)	ガイドライン策定
8)	2004	国立安全衛生研究所(US)	「医療現場における抗がん剤と他の危険医薬品の職業上の被曝防止」を NIOSH ALERT として勧告
9)	2007	国際がん薬剤学会	ガイドライン策定
10)	2011	がん看護学会(US)	「Safe Handling of Hazardous Drugs 第2版」を公表

✓ 日本における曝露対策の歴史（表2）

日本においても、各種ガイドラインやマニュアルが策定・改訂され、抗がん薬の取り扱い危険度や調製環境の整備状況を個別に評価できる組織での取り組みを推進する内容が網羅されてきています^{11), 12), 13), 14), 15)}。

図表2：日本におけるガイドライン等

	年	主体	ガイドライン等
11)	1991	日本病院薬剤師会	「抗悪性腫瘍薬の院内取扱い指針」
12)	2004	日本看護協会	「看護の職場における労働安全衛生ガイドライン」
13)	2005	日本病院薬剤師会	「抗がん剤調整マニュアル」

14)	2008	日本病院薬剤師会	「注射剤・抗がん剤無菌調製ガイドライン」および「抗悪性腫瘍薬の院内取扱い指針抗がん剤調製マニュアル第2版（2009年）」
15)	2014	日本病院薬剤師会	「抗悪性腫瘍薬の院内取扱い指針抗がん剤調製マニュアル第3版」

しかし、日本においてはさまざまな課題が指摘されています（表3）。HDという概念が普及しておらず、このため曝露対策に関する明確な基準がないまま各施設で欧米のガイドライン等を参考に曝露対策を実施し、施設間格差が広がっています¹⁶⁾。医師・看護師・薬剤師などの医療従事者の基礎教育においてHDの曝露対策に関する教育はなされていません。このため、卒後教育に任されています¹⁷⁾。また、日本病院薬剤師会の院内取扱い指針の内容は主に調製に焦点が当てられています¹⁸⁾。しかし、実際はHDにおける曝露は、調整時のみではなく投与管理や環境保護等も含めた総合的な対策が重要（③）であり、医師・看護師・薬剤師等の医療従事者がチームとなり地域も含めた対策が必要であると言われています。

日本においては、2016年度の診療報酬改定で閉鎖式接続器具を用いた場合はすべて180点の無菌製剤処理料1が加算されることになりました。しかし、それでも保険償還しきれないコストが医療機関を財政的に苦しめており、これが閉鎖式接続器具の普及を妨げています（④）¹⁹⁾。また、ガウンやマスクの購入は診療報酬加算の対象にはならず使用施設が費用を負担しており、このコストも医療機関を財政的に苦しめています（⑤）²⁰⁾。

図表3：日本における課題

		課題
16)	課題1	施設格差があり中小病院での曝露対策が不十分 <ul style="list-style-type: none"> ✓ 点滴交換時の防護用具の不備 ✓ 個々人の医療従事者の認識により個人防護具の使用が統一されていない。 ✓ 排泄物取扱いでの防護や廃棄方法が正しくされていない。
17)	課題2	医療関係者の基礎教育課程ではHDの曝露対策教育はほとんどされていない。
18)	課題3	日本病院薬剤師会の院内取扱い指針の内容は主に調製に焦点が当てられている。 →キット製剤化で調製・投与時の曝露対策と医療廃棄物の削減に貢献できる。
19)	課題4	無菌製剤処理料1（180点）でも償還しきれない部分が医療機関の負担となり普及の阻害要因となる。 →キット製剤化で医療機関の閉鎖式接続器具の購入費用をゼロにできる。
20)	課題5	ガウンやマスクは診療報酬加算にはならず使用施設が費用を負担し、普及の阻害要因となる。 →キット製剤化で医療機関の個人防護服購入費用や安全キャビネット関連費用を削減できる。

✓ まとめ

Falckらの研究によりBSCや個人防護服が使用されるようになり（上記下線①）、それでも医療従事者の尿から抗がん剤が検出されたため、閉鎖式接続器具が使われるようになりました（上記下線②）。しかし、1. 調製、投与、環境保護といった総合的な対策が行われていないという課題（上記下線③）、2. 医療機関がBSC、個人防護服、閉鎖式接続器具のコ

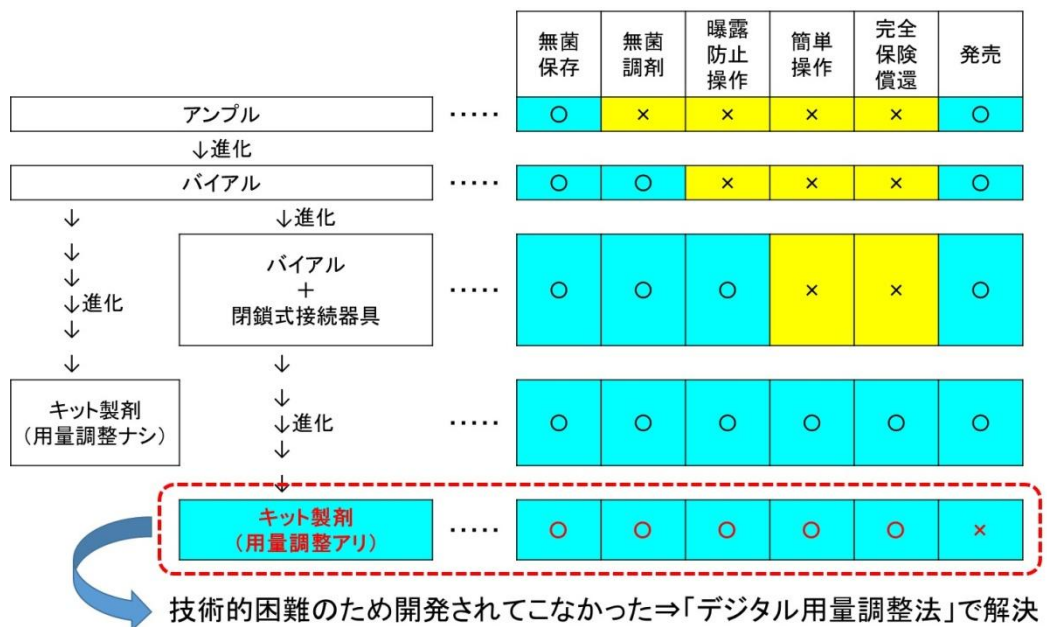
ストを負担しなければならないという課題（上記下線④，⑤）、があり、これらの課題を解決するために本件発明（レジメンキット）がなされました。

(2) 容器の進化と技術的障壁

✓ デジタル用量調整法によるブレイクスルー

図表4に示したように静注製剤の容器は、医療現場のニーズに応えるため「アンプル製剤→バイアル製剤→キット製剤」と進化し、それに伴い無菌保存、無菌調剤、曝露防止操作等の機能が追加されていきました。曝露防止操作自体は、バイアル製剤をキット製剤化することで可能となりましたが、用量調整が必要な静注製剤のキット製剤化は難しく、用量調整が必要のないものに限定されました。そして、用量調整が必要な静注製剤の曝露防止操作を実現するために、閉鎖式接続器具が発売されました。しかし、購入費用の一部しか保険で償還されないという課題が未解決であるため、それが普及の阻害要因となっています。この課題を解決するにはキットにすればいいことは、用量調整が必要のない注射剤で実証済みです。しかし、用量調整が必要な薬剤についてはこれまでキット製剤の例はなく、どのように実用化すればよいのか多くの技術者にとって不明でした。この難題を解決したのが、本件発明（レジメンキット）です。鍵となる技術は「デジタル用量調整法」です。

図表4：静注製剤の開発の歴史と機能の進化



以上