

抗がん薬による病院内での作業環境汚染と医療従事者の被曝の調査： ドキシソルビシンを指標としたモニタリング法の確立

松本圭司,^a 内藤隆文,^a 堀 雄史,^b 鈴木直哉,^a
宮本康敬,^a 高科嘉章,^a 大西一功,^b 川上純一^{*,a}

Surveillance of Workplace Contamination and Occupational Exposure to Antineoplastic Agents in a Hospital Setting: Establishment of a Monitoring Method Using Doxorubicin

Keiji MATSUMOTO,^a Takafumi NAITO,^a Katsuhito HORI,^b
Naoya SUZUKI,^a Yasunori MIYAMOTO,^a Yoshiaki TAKASHINA,^a
Kazunori OHNISHI,^b and Junichi KAWAKAMI^{*,a}

^aDepartment of Hospital Pharmacy and ^bCancer Education and Research Center, Hamamatsu University
School of Medicine, 1-20-1 Handayama, Higashi-ku, Hamamatsu, Shizuoka 431-3192, Japan

(Received October 8, 2009; Accepted November 17, 2009; Published online December 15, 2009)

An academic subcommittee of Japanese Society of Hospital Pharmacists formulated the guideline for the sterile preparation of antineoplastic agents in 2008. The practical methods to monitor a workplace contamination and occupational exposure to antineoplastic agents have not been introduced into a hospital setting yet. The aims of this study were to develop a monitoring method using doxorubicin for workplace contamination and occupational exposure to antineoplastic agents and to apply it to surveillance in a hospital setting. The surface contamination of workplace was wiped with non-woven fabric containing 70% 2-propanol. The occupational exposure was evaluated by spot urine sampling during 24 hours. Chromatographic separation was achieved by a reverse phase HPLC. Doxorubicin and fluorescein (internal standard) were detected at an excitation and emission wavelength of 470 and 550 nm, respectively. The monitoring method was applied to survey the workplace contamination and occupational exposure to antineoplastic agents in Hamamatsu University Hospital. The calibration curves for doxorubicin were linear over concentration ranges of 1.5–729 ng/100 cm² for surface contamination and 1.0–486 ng/ml for the urine. The run time was 10 min. The intra- and interassay precisions were within 8.5%. As the surveillance in a hospital setting, the flow line adhering to the guideline kept the exposure to low level. In addition, the occupational exposure in the workers was not observed. In conclusion, this study developed the monitoring method using doxorubicin for the workplace contamination and occupational exposure to antineoplastic agents. This method can be utilized to survey in a hospital setting.

Key words—workplace contamination; occupational exposure; antineoplastic agent; hospital setting; doxorubicin

緒 言

抗がん薬を取り扱う医療従事者において、抗がん薬の被曝による健康障害の危険性が報告されている。¹⁻⁶⁾ これらの報告から、抗がん薬の遺伝毒性により、白血病や胎児流産のリスクの増加が明らかになっている。2004年に米国国立労働安全衛生研究所(NIOSH: The National Institute for Occupational Safety and Health)は、「医療環境における抗がん

薬と他の危険性医薬品への職業上の被曝防止 (Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings)」と題した警告を発表した。⁷⁾ この警告では、生物毒性を持つ薬剤を取り扱う者に関して、それらにより重篤な障害を受ける可能性があることを示し、抗がん薬の安全な取り扱い方法について勧告している。日本においては、2008年に抗がん薬を安全に取り扱うためのガイドラインとして、「抗がん薬無菌調製ガイドライン」が日本病院薬剤師会により作成された。⁸⁾ このガイドラインでは、抗がん薬の被曝を抑えるための推奨事項をエビデンスレベル

^a浜松医科大学医学部附属病院薬剤部, ^b浜松医科大学がん教育研究センター

*e-mail: kawakami-ham@umin.ac.jp

とともに挙げ、薬剤師による抗がん薬無菌的調製の目的の一つである調製から投与に至るまでにおける抗がん薬による被曝防止を目指している。抗がん薬の被曝を最小限に抑えるためには、このガイドラインを多くの医療機関に普及させることが重要である。そのためには、病院内での作業環境における抗がん薬の取り扱い方法を調査するための汚染状況の評価法が必要である。

これまでに、病院内での作業環境における抗がん薬の汚染状況については、主にシクロホスファミドに関して報告されている。⁹⁻¹¹⁾ これらの報告で、シクロホスファミドを取り扱う医療環境はシクロホスファミドによって汚染されており、調製の行われていない病棟や直接調製に携わらない医療従事者もシクロホスファミドの被曝を受けていることが示された。しかし、シクロホスファミドは低沸点性の揮発性の高い抗がん薬であり、その汚染は拡散しやすいため、汚染源になった取り扱い操作は特定し難い。さらにシクロホスファミドの定量分析については、質量分析装置の設備のある一部の施設を除いて、ほとんどの医療機関では海外の検査機関に測定を依頼するほか手段がない。また、海外の検査機関に依頼する場合でも、病院内での作業環境における抗がん薬の取り扱い方法の確認のための導入については、費用の観点からその普及は難しい。このため、医療環境における抗がん薬の取り扱い方法の評価法として、調製手技による汚染を反映し易い抗がん薬を指標薬物とし、汎用分析機器を用いた分析方法の確立が必要である。

ドキシソルピシンは広い抗腫瘍スペクトルを有する抗がん薬であり、悪性リンパ腫、肺癌、消化器がん、乳がん、膀胱腫瘍等で使用されている。さらに、近年リポソーム製剤の登場により、医療機関における1日あたりの使用総量が増えている抗がん薬でもある。ドキシソルピシンによる急性毒性については、10-20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度で細胞の壊死を起こすことが報告されている。¹²⁾ NIOSHはドキシソルピシンを危険な医薬品としており、国際がん研究機関 (International Agency for Research on Cancer, IARC) においても、ドキシソルピシンはヒトに対して恐らく発がん性のあるものとして分類されている。¹³⁾ そのため、ドキシソルピシンの被曝はできる限り最小限に抑える必要がある。

ドキシソルピシンは一度の調製において複数バイアルを必要とし、調製手技による汚染を反映し易い抗がん薬である。また、ドキシソルピシンの物理化学的性質として、励起光により、550 nmの強い蛍光を発する特長を有し、高感度検出が可能である。本研究では、病院内での作業環境における抗がん薬の取り扱い方法の適切性確認のためのドキシソルピシンを指標薬物とするHPLC蛍光法を用いた高感度な測定法を確立し、医療環境の汚染状況と医療従事者の被曝状況の調査に応用し、評価することを目的とした。

方 法

1. 人権の保護と法令等の遵守 本研究のヒトを対象とした臨床試験は、浜松医科大学の「医の倫理委員会」の承認を受けて実施した。本研究のヒトを対象としたすべての試験は、ヘルシンキ宣言の精神を遵守し、浜松医科大学の「臨床研究に関する倫理指針」に従い実施した。被験者には、本研究の実施計画、研究の意義、考えられる有害反応及び試験への参加中止の自由などについて、口頭及び文書で説明した後、自由意思に基づく参加への同意を文書で得た。

2. 試薬 ドキシソルピシン塩酸塩は協和発酵キリン (東京) より譲与された。フルオレセインナトリウム、メタノール (HPLC用)、アセトニトリル (HPLC用)、2-プロパノール (HPLC用)、ジクロロメタン (HPLC用) 及び酢酸 (特級) は和光純薬工業 (大阪) より購入した。実験で使用した水は、ピューリック ZII (オルガノ、東京) にて精製した超純水を用いた。その他の試薬はすべて特級を使用した。

3. 拭き取り試料の前処理 拭き取りに用いた不織布は、ジクロロメタン/2-プロパノール (40/60, v/v) 3 ml を加えたガラス試験管に入れて攪拌し、30分間の超音波処理を行った。上清 2 ml を別のガラス試験管に移し、40 ng/ml のフルオレセインナトリウムを含む 10% メタノール溶液を 25 μl 添加して、減圧濃縮遠心機 (直結型油回転真空ポンプ: VR16L, 日立工機, 茨城; 濃縮遠心機: VC-36N, タイテック, 埼玉; 低温冷却機: VA-500F, タイテック) を用いて乾固した。得られた残渣乾固体を 120 μl の移動相で溶解し、上清をろ過 (Millex[®]-

LH; 0.45 μm , 4 mm, Millipore, Bedford, MA, USA) した。ろ液を測定用試料とし、そのうち 20 μl を測定に用いた。

4. 尿試料の前処理 ドキソルピシンの代物の安定化のために、尿 3 ml に対し、10% 酢酸 25 μl を直ちに加え、尿を酸性化した。固相抽出は Sep-Pak[®] C18 plus cartridge (Waters, Milford, MA, USA) を用いて行った。カートリッジのコンディショニングは、メタノール 3 ml、水 3 ml、100 mM リン酸一水素二ナトリウム溶液 3 ml で順次行った。酢酸酸性化した尿 1 ml を、100 mM リン酸一水素二ナトリウム溶液 1 ml 及び水 1 ml で希釈し、40 ng/ml のフルオレセインナトリウムを含む 10% メタノール溶液を 25 μl 添加して、カートリッジに保持した。続いて水 2 ml でカートリッジを洗浄し、ジクロロメタン/2-プロパノール (40/60, v/v) 4 ml で溶出した。得られた溶出液について減圧濃縮遠心機を用いて乾固した。その残渣乾固体を 120 μl の移動相で溶解し、上清をろ過した。ろ液を測定用試料とし、そのうち 20 μl を測定に用いた。

5. HPLC 条件 HPLC システム (東ソー, 東京) は、DP-8020 ポンプ, AS-8021 オートインジェクター, CO-8020 カラムオープン及び FS-8020 蛍光検出器を用いた。測定データは、LC data collecting application, Version 3.00 (東ソー) を用いて収集し、LC data analyzing application, Version 2.20 (東ソー) を用いて解析した。分析用カラムは octadecyl silane (ODS) カラム (TSKgel[®] ODS-80Ts, 150 mm \times 4.6 mm i.d., 5 μm particle size, 東ソー) を、ガードカラムは ODS カラム (TSKguardgel[®] ODS-100V, 15 mm \times 3.2 mm i.d., 5 μm particle size, 東ソー) を用い、励起波長 470 nm, 蛍光波長 550 nm における蛍光強度を測定した。移動相はアセトニトリル/20 mM リン酸緩衝液 pH 5.5 (35/65, v/v) を用い、流速 1 ml/min にて分析を行った。カラム温度は 40°C に設定した。なお、本分析法に関して、他のアントラサイクリン系抗がん薬との干渉を評価するために、それぞれについて、十分に検出可能な濃度 (25–1000 ng/ml) を用いて、60 分間に渡り、蛍光クロマトグラムをモニタリングした。また、拭き取り試料中と尿中ドキソルピシンの測定法について、米国食品医薬品局の分析法バリデーションのガイダンス¹⁴⁾に従い、再現性について評価し

た。

6. ドキソルピシンの使用量調査 浜松医科大学医学部附属病院 (当院) において、2007 年 4 月から 2008 年 3 月までに使用されたドキソルピシン塩酸塩 (商品名: アドリアシン[®]注用 10, 協和発酵キリン) のバイアル数とドキソルピシンを使用した診療科を、ユヤマシステム (湯山製作所, 大阪) の薬品投与者検索機能及び商品入出庫照会・リスト機能を用いて調査した。

7. アドリアシン[®]注用 10 のバイアル表面におけるドキソルピシン汚染の調査 アドリアシン[®]注用 10 のバイアルについて、70% 2-プロパノールを溢れずに染み渡る量として 200 μl を含ませた 12.25 cm² の不織布で、遊離性の表面汚染を拭き取った。直接接触することのできるバイアルの頭部、底面、側面及び頸部の順に 2 往復ずつ拭き取った。バイアルの拭き取りは、拭き取り終える前の部分は触れないように注意して行った。アドリアシン[®]注用 10 のバイアルについては、5 種類の異なるロット製品を 10 バイアルずつ拭き取った。

8. 無菌調製室, 調製済み抗がん薬搬送用トレイ及び外来化学療法センターにおけるドキソルピシン汚染の調査 当院では外来化学療法センターで使用される抗がん薬は、すべて無菌調製室で専任の薬剤師によって、「抗がん薬無菌調製ガイドライン」に準じて、クラス II タイプ A2 の安全キャビネット内で調製が行われている。調製された抗がん薬は、搬送者によって調製済み抗がん薬搬送用トレイで外来化学療法センターへ搬送される。そのため、調製、搬送及び投与のそれぞれの動線に係わる無菌調製室、調製済み抗がん薬搬送用トレイ及び外来化学療法センターについて、業務終了時に汚染状況の調査を行った。さらに無菌調製室と調製済み抗がん薬搬送用トレイについては、調査を継続した。調製済み抗がん薬を搬送するためのトレイは、ドキソルピシンを含む調製済み抗がん薬を搬送するトレイと、その他の調製済み抗がん薬を搬送するトレイをそれぞれ 1 つと 3 つ用意し、1 ヶ月毎に調査を実施した。無菌調製室では、安全キャビネット、棚、机及び床をそれぞれ 12, 1, 3 及び 20 ヶ所拭き取った。安全キャビネットについては、調製時にセーフティシートによって覆われていない部分を拭き取った。外来化学療法センターでは、受付台、作業台、ベッ

ドサイドテーブル、イスサイドテーブル及び床をそれぞれ 8, 4, 16, 16 及び 72 ヶ所拭き取った。調製済み抗がん薬を搬送するためのトレイはそれぞれ 16 ヶ所ずつ拭き取った。それぞれ、1 ヶ所につき、70%2-プロパノールを溢れずに染み渡る量として 200 μ l を含ませた 12.25 cm² の不織布で、遊離性の表面汚染についてスミア法に沿って 100 cm² の面積を縦横に拭き取った。

9. ドキソルビシンの使用バイアル数の多い診療科のナースステーションにおけるドキソルビシン汚染の調査 当院では入院患者に用いられる抗がん薬は、消化管外科を除き、ナースステーションで通常の注射薬調製の手順により、医師によって調製が行われている。ドキソルビシンの使用バイアル数の多い診療科のナースステーションについて、調製台、受付台、テーブル及び床をそれぞれ 12, 8, 4 及び 32 ヶ所拭き取り、汚染状況の調査を行った。それぞれ、1 ヶ所につき、70%2-プロパノールを溢れずに染み渡る量として 200 μ l を含ませた 12.25 cm² の不織布で、遊離性の表面汚染についてスミア法に沿って 100 cm² の面積を縦横に拭き取った。ドキソルビシンの使用バイアル数の最も多い診療科のナースステーションにおいては、1 回目の調査後、医師や看護師等の医療従事者を対象とした、「抗がん薬無菌調製ガイドライン」についての院内説明会及び調製手技に関する実技指導を行い、その 2 週間後に 2 回目の調査を行った。

10. 医療従事者におけるドキソルビシンの被曝調査 文書による同意の得られた、抗がん薬の調製を行う専任薬剤師 6 名及び調製済み抗がん薬の搬送を行う医療従事者 1 名を対象として調査を行った。抗がん薬の調製を行う専任薬剤師 6 名は、経験年数 1 年が 2 名、経験年数 3 年が 4 名であり、2007 年度は 1 人当たり 1 日平均 0.78 バイアルのドキソルビシンの調製を経験していた。専任薬剤師 6 名において、それぞれ 80–100 mg (8–10 バイアル) のドキソルビシン製剤の調製を抗がん薬無菌調製ガイドラインに準じて、マスク、ガウン、頭髪を完全に覆う帽子、保護めがね、ビニールグローブ及びニトリル製グローブを着用して 1 回行った後、24 時間に渡り採取した随時尿の尿中ドキソルビシン濃度を測定した。搬送を行った医療従事者 1 名において、調製済みドキソルビシン製剤の搬送を 1 回行った後、

24 時間に渡り採取した随時尿の尿中ドキソルビシン濃度を測定した。

結 果

1. HPLC 蛍光クロマトグラム 健常人から得られた尿 (A) にドキソルビシンを添加したときの尿 (B) 及び菌状息肉腫患者のドキソルビシン投与後 24–48 時間 (24 時間) における蓄尿 (C) の HPLC 蛍光クロマトグラムについて、Fig. 1 に示す。ドキソルビシンとフルオレセインの保持時間は、それぞれ 3.5 分と 6.8 分であり、尿中夾雑物が測定に及ぼす影響はみられず、10 分以内での測定が可能であった。また、他のアントラサイクリン系抗がん薬 (エピルビシン、ダウノルビシン、アムルビシン、イダルビシン、ピラルビシン) のほとんどについても 10 分以内にピークが出現し、ドキソルビシン及びフルオレセインのピークとの分離は良好であった [Fig. 1(D)]。さらにアクラルビシンとミトキサントロンについては、60 分間のモニタリングにおいても、ピークを確認できなかった。

2. HPLC 蛍光法による測定法の直線性、真度及び精度 拭き取り試料中と尿中ドキソルビシンの測定法について、それぞれ 1.5–729 ng/100 cm², 1.0–486 ng/ml の範囲で良好な直線性と再現性を示した。HPLC 蛍光法による拭き取り試料中と尿中ドキソルビシンの測定法の真度と精度 (CV) に関するバリデーションの結果をそれぞれ Table 1 と 2 に示す。拭き取り試料中ドキソルビシンの測定内の真度は 92.3–99.9%、CV は 4% 以下であり、測定間の真度は 95.1–100.1%、CV は 5.6% であった。また、CV 20% 以下を満たす定量下限は 1.5 ng/100 cm² であり、その真度は 108.5%、CV は 3.6% であった。尿中ドキソルビシンの測定内の真度は 90.0–100.1%、CV は 9.0% 以下であり、測定間の真度は 94.7–99.5%、CV 9.0% 以下であった。また、CV 20% 以下を満たす定量下限は 1.0 ng/ml であり、その真度は 101.9%、CV は 7.2% であった。いずれも、米国食品医薬品局の分析法バリデーションのガイダンス¹⁴⁾ に沿った結果となった。

3. ドキソルビシンの使用量調査 2007 年 4 月から 2008 年 3 月までに、当院においてドキソルビシンは 1950 バイアル使用されていた。そのうち 1140 バイアルが乳腺外科と血液内科の外来患者に

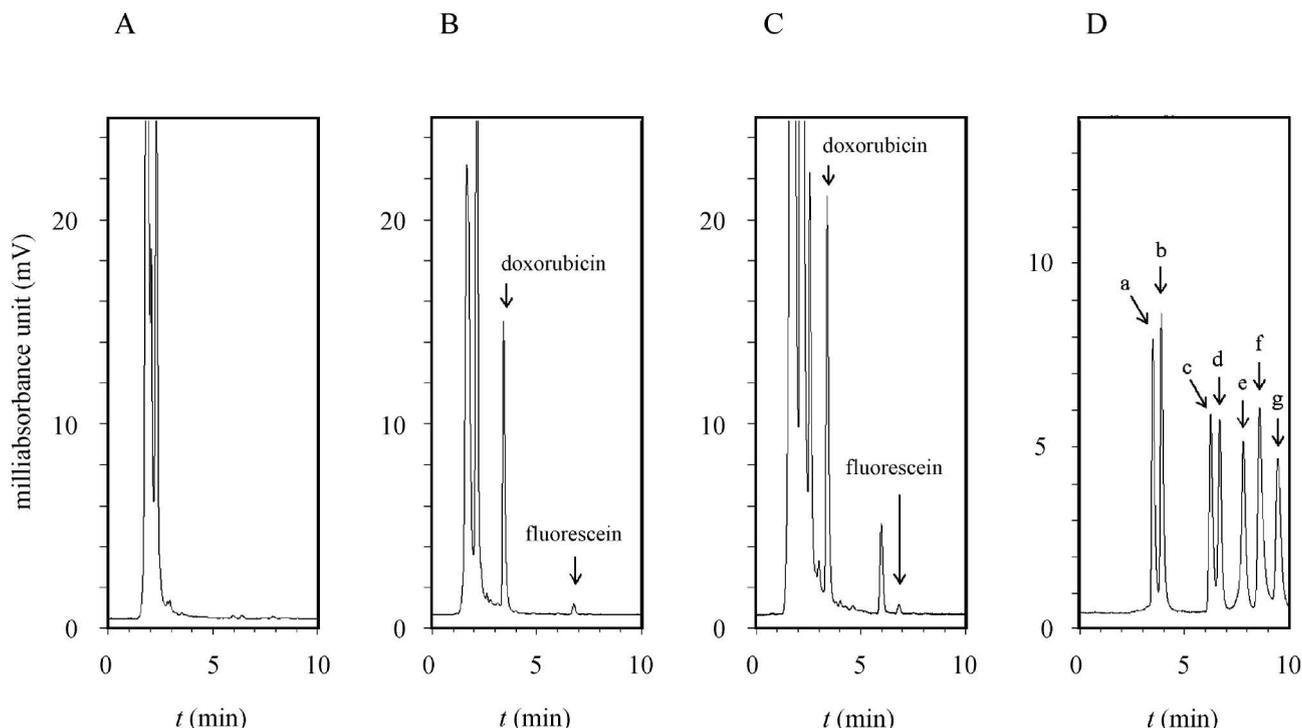


Fig. 1. HPLC-fluorescence Chromatograms of Doxorubicin, Fluorescein and Several Anthracyclines

A drug-free urine sample (A), an urine sample spiked with doxorubicin (486 ng/ml) and fluorescein (1 ng/ml) (B), an urine sample of mycosis fungoides patient during 24–48 h after 60 mg of doxorubicin administration (C) and several anthracyclines [Each symbols a–g represents; (a) doxorubicin (1 µg/ml), (b) epirubicin (1 µg/ml), (c) daunorubicin (1 µg/ml), (d) fluorescein (25 ng/ml), (e) amrubicin (500 ng/ml), (f) idarubicin (500 ng/ml), and (g) pirarubicin (1 µg/ml)] (D).

Table 1. Parameters of Analytical Performance of the HPLC Method for Doxorubicin in Wipe Samples

Theoretical value (ng/100 cm ²)	Intra-assay (n=7)			Interassay (n=6)		
	Mean ± S.D. (ng/100 cm ²)	Accuracy (%)	CV (%)	Mean ± S.D. (ng/100 cm ²)	Accuracy (%)	CV (%)
9.00	8.31 ± 0.31	92.3	3.8	8.56 ± 0.48	95.1	5.6
81.0	79.1 ± 1.0	97.6	1.4	81.0 ± 1.8	100.1	2.3
729	728 ± 13	99.9	1.8	730 ± 1	100.1	0.12
Lower limit of quantification (n=7)						
Theoretical value (ng/100 cm ²)	Mean ± S.D. (ng/100 cm ²)	Accuracy (%)	CV (%)			
1.50	1.63 ± 0.06	108.5	3.6			

S.D., standard deviation; and CV, coefficient of variation.

使用されており、810 バイアルが入院患者で使用されていた。入院患者において、その使用割合は、血液内科で74%、ついで泌尿器科で7%と大きかった。

4. アドリアシン®注用 10 のバイアル表面におけるドキソルビシン汚染の調査 アドリアシン®注用 10 について、5 つの異なるロットを対象に各 10 バイアルずつ拭き取り調査を行った。ロット番号は、326AHE, 328AHF, 330AHF, 332AHG 及び 333AHG

であった。いずれのバイアル表面からも遊離性のドキソルビシンは検出されなかった。

5. 無菌調製室、調製済み抗がん薬搬送用トレイ及び外来化学療法センターにおけるドキソルビシン汚染の調査 無菌調製室及び調製済み抗がん薬搬送用トレイにおける拭き取り調査の結果を Table 3 に示す。無菌調製室において、安全キャビネットの内部 1 ヲ所から 50 ng/100 cm² の汚染がみられた

Table 2. Parameters of Analytical Performance of the HPLC Method for Doxorubicin in Urine Samples

Theoretical value (ng/ml)	Intra-assay (n=7)			Interassay (n=6)		
	Mean ± S.D. (ng/ml)	Accuracy (%)	CV (%)	Mean ± S.D. (ng/ml)	Accuracy (%)	CV (%)
6.00	5.40 ± 0.03	90.0	8.5	5.68 ± 0.47	94.7	8.3
54.0	52.5 ± 1.8	97.2	3.8	53.2 ± 1.4	98.6	1.4
486	487 ± 30	100.1	6.3	483 ± 7	99.5	1.6

Lower limit of quantification (n=7)			
Theoretical value (ng/ml)	Mean ± S.D. (ng/ml)	Accuracy (%)	CV (%)
1.00	1.02 ± 0.07	101.9	7.2

S.D., standard deviation; and CV, coefficient of variation.

Table 3. Surveillance of Doxorubicin Exposure in Bioclean Room and Carrier Trays of Prepared Antineoplastic Agents

Times	1st	2nd	3rd	4th	5th	6th	7th
Biological safety cabinet, n=12	50 (1/12)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Shelf, n=1	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Desk, n=3	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Floor, n=20	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Carrier tray for doxorubicin, n=4	34 (1/4)	N.D.	67 (1/4)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Carrier tray 1, n=4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Carrier tray 2, n=4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Carrier tray 3, n=4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

ng/100 cm² (frequency of detection). N.D., not detectable <1.5 ng/100 cm².

が、机、棚、床などその他の場所ではドキソルビシン汚染は確認されなかった。引き続き行った調査において、清掃方法や調製回数に変化はなかったが、汚染は確認されなかった。調製済み抗がん薬搬送用トレイにおいて、ドキソルビシン搬送用のトレイの1カ所から34 ng/100 cm²の汚染が確認された。引き続き行った調査において、2ヵ月後に67 ng/100 cm²の汚染が確認された。外来化学療法センターにおいては、床、テーブルからドキソルビシン汚染は確認されなかった。

6. ドキソルビシンの使用バイアル数の多い診療科のナースステーションにおけるドキソルビシン汚染の調査 血液内科病棟ナースステーション及び泌尿器科病棟ナースステーションにおける拭き取り調査の結果をTable 4に示す。血液内科病棟ナースステーションでは、1回目の拭き取りでは調製台の6カ所において60–93 ng/100 cm²、調製台付近の床の7カ所において62–140 ng/100 cm²、受付台の2カ所において59–86 ng/100 cm²のドキソルビシン

Table 4. Surveillance of Doxorubicin Exposure in Hematology and Urology Nurse Station

	hematology		urology
	1st	2nd	1st
Preparation board, n=12	60–93 (6/12)	21 (1/12)	19–70 (3/12)
Reception table, n=8	59–86 (2/8)	N.D.	N.D.
Table, n=4	N.D.	N.D.	N.D.
Floor, n=32	62–140 (7/32)	N.D.	N.D.

ng/100 cm² (frequency of detection). N.D., not detectable <1.5 ng/100 cm².

による汚染が確認された。2回目の拭き取りでは調製台の1カ所で21 ng/100 cm²の汚染が確認された。泌尿器科病棟ナースステーションでは、調製台の3カ所において19–70 ng/100 cm²の汚染が確認された。

7. 医療従事者におけるドキソルビシンの被曝調査 ドキソルビシン製剤の調製を行った薬剤師6

名において、調製前と調製後 24 時間に渡り採取した随時尿中から、ドキシソルピシンは検出されなかった。さらに調製済みドキシソルピシン製剤の搬送を行った医療従事者 1 名の尿においても、ドキシソルピシンの搬送前後でドキシソルピシンは検出されなかった。

考 察

本研究では、病院内での作業環境における抗がん薬の取り扱い方法を確認するためのドキシソルピシンを指標薬物とする HPLC 蛍光法を用いた汚染評価法を確立した。ドキシソルピシンは広い抗腫瘍スペクトルを有し、一度の調製において複数バイアルを必要とする。さらに不揮発性であることから調製手技による汚染を反映しやすい。指標薬物としてのドキシソルピシンは、励起光により強い蛍光を発する特長を有し、高感度検出が可能である。本評価法は医療環境の汚染状況と医療従事者の被曝状況について、迅速かつ特異的に評価することが可能であった。

HPLC 法を用いたドキシソルピシンの定量分析について、これまでに紫外吸収法や蛍光法を用いた 1 試料あたり 20 分以上の分析時間を要する方法が報告されている。¹⁵⁻¹⁷⁾ これらの報告では、その定量下限は 1-10 ng/ml であった。本研究で確立したドキシソルピシンの測定法は、汎用 ODS カラムを用いて、分析時間 10 分という短い時間で測定できる。そのため、多くの試料を迅速に評価することが可能であり、病院内での作業環境における汚染状況と医療従事者の被曝状況の調査を実施できる。さらに、本測定法では環境中と尿中ドキシソルピシンの定量下限が、それぞれ 1.5 ng/100 cm² と 1.0 ng/ml であり、これまでの報告と同等の高感度検出が可能であった。ドキシソルピシンは多くの場合に、一度の調製において、7-10 バイアルを取り扱う。そのため、生理食塩水 3 ml でドキシソルピシン製剤を順次溶解した場合、ドキシソルピシンの最終濃度は 23-33 mg/ml になる。調製において 1 滴 (約 40 μl) が飛散した場合、1 mg 程度のドキシソルピシンによって汚染したことになる。これは本測定法において、二次汚染を含めて十分に検出できる量である。また、同様に蛍光検出可能な他のアントラサイクリン系抗がん薬との分離も良好であった。アクリルピシン及びミトキサントロンは本測定法において確認されず、ドキシソルピシンの測定に影響を与えないと考えられ

る。本測定法は蛍光検出を行うことにより、ドキシソルピシン汚染に高い特異性を示すと考えられた。

抗がん薬のバイアルについて、これまでに海外の医療機関から、シクロホスファミド、イホスファミド、シスプラチン、カルボプラチン、メトトレキサートなどのバイアルにおいて、遊離性のバイアル表面汚染の可能性が報告されている。^{18,19)} バイアル表面汚染について、これらの報告では、いずれの抗がん薬においても、その製造過程における汚染であると考察されている。本研究では、ドキシソルピシン塩酸塩製剤のバイアル表面について、初めて汚染状況の調査を実施した。アドリアシン[®]注用 10 のバイアル表面では、5 種類のロットについて汚染状況の調査を行ったが、ドキシソルピシンによる汚染はいずれのロットにおいても確認されなかった。このことから、アドリアシン[®]注用 10 については、その製造過程において生じるドキシソルピシンによるバイアル表面汚染は、調剤者又は調製者の直接接触れるところでは、定量下限以下にコントロールされていた。

これまでに安全キャビネットのエアフォイルや無菌調製室の床等が、シクロホスファミドやシスプラチンなどの抗がん薬によって汚染されていることが報告されている。¹⁸⁻²⁰⁾ 本研究では、当院におけるドキシソルピシンの汚染調査をスミア法に沿ったサンプリング調査により実施した。本研究では、無菌調製室において安全キャビネットの奥側 1 ヶ所から汚染が確認された。本研究の結果から、調製前で未使用のアドリアシン[®]注用 10 のバイアル表面において汚染が検出されていないことから、調製時に汚染が発生している可能性が示された。また、調製済み抗がん薬搬送用トレイにおいて、ドキシソルピシン搬送用トレイから汚染が確認され、調製時の汚染がトレイに拡散している可能性が示された。このことから、搬送においても手袋着用が必要であることが示された。搬送先の外来化学療法センターにおいて、テーブルや床等からドキシソルピシンによる汚染は確認されず、調製済み抗がん薬搬送用トレイから外来化学療法センターへの汚染の拡散は抑えられていると考えられた。

Pethran らは抗がん薬を取り扱う医療従事者の 40 % の尿から、抗がん薬が検出されることを報告した。²¹⁾ 彼らは抗がん薬の調製時に標準的な防護対策をとった場合でも、内部被曝する可能性について指

摘している。本研究では HPLC 蛍光法を用いたドキシソルピシンの高感度測定法を医療従事者への被曝状況の調査に応用した。医療従事者の抗がん薬の被曝に関して、ドキシソルピシン製剤の調製を行った薬剤師 6 名及び搬送を行った医療従事者 1 名の尿を採取し、尿中ドキシソルピシン濃度を測定した。また、衣服や手指、作業環境に付着したドキシソルピシンからの二次被曝を想定して、ドキシソルピシンの調製あるいは搬送後 24 時間に渡り随時尿を採取した。その結果、調製前後において、すべての医療従事者の尿中からは、ドキシソルピシンは検出されなかった。ドキシソルピシンは、投与から最初の 24 時間で 11.5 % が尿中に排泄される。²²⁾ そのため 1 日尿量を 1.5 l と仮定すると、本研究では約 13 μg のドキシソルピシンが体内に吸収された場合検出できると考えられる。無菌調製室において薬剤師が調製した抗がん薬については、点滴ルート準備までの動線において、医療従事者への抗がん薬の被曝は十分にコントロールされていると考えられた。

本研究では、無菌調製ガイドラインに従い、安全キャビネットを用いて調製の行われている抗がん薬の動線とは別に、通常の注射薬調製の手順によって調製が行われている抗がん薬の動線についても、ドキシソルピシンの汚染調査をスミア法に沿ったサンプリング調査により実施した。通常の注射薬調製の手順によって調製が行われている動線におけるドキシソルピシン汚染の調査の結果、血液内科病棟と泌尿器科病棟のナースステーションでは、調製台及び調製台付近の床からドキシソルピシンによる広範な汚染が確認された。また、血液内科病棟ナースステーションでは、調製台から離れた受付台においても二次汚染と考えられる汚染が確認された。無菌調製ガイドラインに従った場合と比べ、これらの病棟において、汚染の拡散は十分にコントロールされていないと考えられた。そのため、通常の注射薬調製の手順によって調製が行われている場合、医療従事者が抗がん薬によって被曝している可能性が示された。血液内科病棟ナースステーションでは、1 回目と比べ 2 回目の調査において、汚染が定時清掃とともに減少していた。これらのことから薬剤師による「抗がん薬無菌調製ガイドライン」に沿った調製手技に関する実技指導によって、設備環境の不十分な医療機関であっても、抗がん薬による汚染と、その拡散が

ある程度抑えられる可能性も示された。

まとめとして、本研究において、病院内での作業環境における抗がん薬の取り扱い方法の確認のためのドキシソルピシンを指標薬物とする HPLC 蛍光法を用いた高感度な汚染評価法が確立できた。本評価法は、医療環境における抗がん薬の準備、調製及び搬送の各過程における汚染状況と医療従事者の被曝状況の調査に利用できる。

謝辞 本研究は財団法人薬学研究奨励財団による平成 20 年度研究助成金 B (代表：内藤隆文) の交付を受けて行った研究成果である。

REFERENCES

- 1) Sorsa M., Anderson D., *Mutat. Res.*, **355**, 253–261 (1996).
- 2) Baker E. S., Connor T. H., *Am. J. Health-Syst. Pharm.*, **53**, 2713–2723 (1996).
- 3) Bos R. P., Sessink P. J., *Rev. Environ. Health*, **12**, 43–58 (1997).
- 4) Sessink P. J., Bos R. P., *Drug Saf.*, **20**, 347–359 (1999).
- 5) Stücker I., Caillard J. F., Collin R., Gout M., Poyen D., Hémon D., *Scand. J. Work Environ. Health*, **16**, 102–107 (1990).
- 6) Skov T., Maarup B., Olsen J., Rørth M., Winthareik H., Lynge E., *Br. J. Ind. Med.*, **49**, 855–861 (1992).
- 7) U. S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Alert, Publication No. 2004–165, “Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2004”.
- 8) Nabeshima T., Sugiura S., Nakanishi H., Tanimura M., Hashida T., Shouji T., Nakao M., “Chushazai・Kougan-Yaku Mukinchousei Guideline”, YAKUJI NIPPO LIMITED, Tokyo, 2008, pp. 22–35.
- 9) Hedmer M., Tinnerberg H., Axmon A., Jönsson B. A., *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **81**, 899–911 (2008).
- 10) Castiglia L., Miraglia N., Pieri M., Simonelli A., Basilicata P., Genovese G., Guadagni R., Acampora A., Sannolo N., Scafarto M. V., J.

- Occup. Health*, **50**, 48–56 (2008).
- 11) Ziegler E., Mason H. J., Baxter P. J., *Occup. Environ. Med.*, **59**, 608–612 (2002).
 - 12) Rudolph R., Stein R. S., Pattillo R. A., *Cancer*, **38**, 1087–1094 (1976).
 - 13) World Health Organization International Agency for Research on Cancer, “IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans,” Vol. 10, WHO Press, Lyon, 1976, p. 43.
 - 14) U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM): <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070107.pdf>, FDA Web, cited 1 July, 2009.
 - 15) Mikan A., Martinez Lanao J., Gonzalez Lopez F., Dominguez-Gil Hurle A., *Biomed. Chromatogr.*, **4**, 154–156 (1990).
 - 16) Beijnen J. H., Meenhorst P. L., van Gijn R., Fromme M., Rosing H., Underberg W. J., *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **9**, 995–1002 (1991).
 - 17) de Bruijn P., Verweij J., Loos W. J., Kolker H. J., Panting A. S., Nooter K., Stoter G., Sparreboom A., *Anal. Biochem.*, **266**, 216–221 (1999).
 - 18) Connor T. H., Sessink P. J., Harrison B. R., Pretty J. R., Peters B. G., Alfaro R. M., Bilos A., Beckmann G., Bing M. R., Anderson L. M., Dechristoforo R., *Am. J. Health Syst. Pharm.*, **62**, 475–484 (2005).
 - 19) Mason H. J., Morton J., Garfitt S. J., Iqbal S., Jones K., *Ann. Occup. Hyg.*, **47**, 681–685 (2003).
 - 20) Nygren O., Gustavsson B., Ström L., Friberg A., *Ann. Occup. Hyg.*, **46**, 555–557 (2002).
 - 21) Pethran A., Schierl R., Hauff K., Grimm C. H., Boos K. S., Nowak D., *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **76**, 5–10 (2003).
 - 22) Di Fronzo G., Lenaz L., Bonadonna G., *Biomedicine*, **19**, 169–171 (1973).