

原著論文

抗がん剤調製者への被爆調査と閉鎖式調製器具の使用効果に関する研究

阿部誠治¹⁾, 野田秀裕²⁾, 宮野正広¹⁾, 大戸祐治¹⁾, 星 茜¹⁾, 杉沢 諭¹⁾,
竹ノ内敏孝³⁾, 村山純一郎¹⁾

¹⁾ 昭和大学薬学部病院薬剤学講座

²⁾ 昭和大学病院薬剤部

³⁾ 昭和大学藤が丘病院薬局

要 旨

抗がん剤によるがん薬物療法は入院のみならず、外来で行われるようになってきた。抗がん剤は施用時の患者の容態を確認し、医師あるいは看護師が病棟や外来の処置室などで混合調製し施用してきたが、調製者自身の曝露や調製場所の汚染などがこれまでに多く指摘されている。そこで、今回我々は調製者が曝露する可能性が高いバイアル製剤であるシクロフォスファミド(CP)、アンプル製剤として汎用される5-フルオロウラシル(5-FU)に着目し調製者への被爆と調製環境の汚染状況を調査した。また、曝露および環境汚染対策として安全キャビネット内の清掃方法、抗がん剤の取扱い方法の変更および閉鎖式調製器具の使用効果を調査した。その結果、CP調製量に関わらず全ての調製者からCPが検出され、閉鎖式調製器具導入後は全ての調製者からはCPは検出されなかった。またワイプテストを行った結果、薬剤部および腫瘍センターの測定定点でCP、5-FUが検出された。その後調製器具、調製手順の改善、および閉鎖式調製器具を導入し再測定を行った。その結果5-FUでは大きな変化は見られなかったが、CPは検出箇所および検出量ともに大幅に減少し、CP調製時における閉鎖式調製器具の使用の有用性が示された。

Key Words : 抗がん剤, シクロフォスファミド, 5-フルオロウラシル, 閉鎖式調製器具

はじめに

これまでのがんの医学と薬学の研究の進歩によって治療効果、生存率は大幅に向上し、がん患者のQOLに貢献している。実際に手術による『がん』の切除、放射線照射、そして抗がん剤による治療が「がん治療」に効を奏している^{1,2)}。特に抗がん剤によるがん薬物療法は入院のみならず、外来で行われるようになってきた。抗がん剤は施用時の患者の容態を確認し、医師あるいは看護師が病棟や外来の処置室などで混合調製し使用してきた

が、調製者自身の曝露や調製場所の汚染などが指摘されている³⁻⁵⁾。また、がん薬物療法に使用する抗がん剤の調製に必要な設備と環境や使用するレジメンの評価などのがん薬物療法の安全管理に注目が集まっている⁶⁻¹¹⁾。しかし、調製者の被爆と環境汚染に関する科学的エビデンスが少ないうえ、安全確保には莫大な予算が必要で、かつ、安全管理の範囲が広いため具体的な安全管理体制を整えにくいのが医療現場の悩みである。そこで、今回調製者が曝露する可能性が高いバイアル製剤であるシクロフォスファミド(CP)、アンプル製

剤として汎用される5-フルオロウラシル(5-FU)に着目し調製者への被曝と調製環境の汚染状況を調査した。また、曝露および環境汚染対策として安全キャビネット内の清掃方法、抗がん剤の取扱い方法の変更および閉鎖式調製器具の使用効果を調査した。

方 法

2008年5月から2009年1月の間に抗がん剤調製を行った薬剤師の尿検体の採取(24時間)、調製場所およびその周辺の拭き取り試験(以下ワイプテスト)を行った。ワイプテストは薬剤部の安全キャビネット内、安全キャビネットの前面床、作業台、鑑査台、抗がん剤調製時に使用するプラスチック製小ケース、ワゴンの6カ所、外来患者の抗がん剤を調製する腫瘍センターの安全キャビネット内、安全キャビネットの前面床、作業台、ワゴン、小ケース、看護師の作業台の6カ所、合計12カ所で行った。なお、尿検体をはじめ本研究の協力者への倫理的配慮については昭和大学医の倫理委員会に諮り承認を得た。

得られた尿サンプルはGC/MS/MS、HPLCで分析した。また閉鎖式調製器具はCarmel Pharma Japan株式会社の注射薬飛散防止クローズドシステムPhaSeal®を用いた。

1. 曝露調査

2008年5月、6月、2009年1月に抗がん剤調製を行った薬剤師8名(男性5名、女性3名、範囲:26~51歳、平均年齢32.7歳)を2群に分け(そのうち4名は閉鎖式調製器具導入前後とも計測)、対象者は調製後24時間排尿時毎回採取し、尿量を計量器にて計測した。得られた尿検体10mLを専用のスポイトを用いて真空採取管に入れ、直ちに凍結させ、調製後24時間における尿中CP量を測定した。なお、閉鎖式調製器具の使用前後の比較を行うため、対象薬品はバイアル製剤であるCPのみとし、尿検体中のCPの定量を行った。5-FUはアンプル製剤のため、対象薬品より除外した。

2. ワイプテスト

調製環境の汚染状況を調べるため、2008年6月、11月、2009年1月に当院薬剤部に設置した安全キャビネットおよびその周辺70cm四方、腫瘍センター内の安全キャビネットとその周辺をCYTO WIPE KITを用いて採取した。なお、拭き取りには0.03mol/L 水酸化ナトリウム液17mLを用い、専用ティッシュにて回収後、凍結させた。回収後のティッシュ中におけるCPおよび5-FUの定量を行った。また、調製場所の清掃方法や調製に使用する器具、調製手順の改善を試み、再びワイプテストを行って比較した。

3. CPおよび5-FUの定性・定量

両薬物の定性・定量はオランダの検査会社 Exposure Control monitoring and consultancy に配送し、Exposure Control B.V.においてCPはGC/MS/MS、5-FUはHPLCを用いて分析を行った。

結 果

1. 被曝調査

1) 調製者への影響

抗がん剤調製の後、経時的に採取した尿中のCPの定量分析値を表1に示す。CPの調製量に関わらず、すべての調製者の尿中からCPが検出され、29.7ngが24時間の最も高い蓄積量として検出された。

2) 閉鎖式調製器具の効果

閉鎖式調製器具導入後に採取したサンプルの結果を表2に示す。CP調製量に関わらず、CPはすべての調製者の尿中から検出されなかった。

2. ワイプテスト

調製環境のワイプテストの結果、薬剤部および腫瘍センターの測定定点でCPあるいは5-FUが検出された(表3-①, 4-①)。そこで、調製場所の清掃方法や調製に使用する器具、調製手順の改善を試み、再びワイプテストにより汚染状況の変化を確認した(表3-②, 4-②)。薬剤部内および腫瘍センター内ともに検出限界以下になる箇所が5-FU

表1. CP調製後の調製者の尿中CP濃度(24時間)

	全CP調製量 (mg)	CP(ng/24 hr)
薬剤師A	1200	29.7
薬剤師B	1100	15.9
薬剤師C	1100	5.2
薬剤師D	3000	9.5
薬剤師E	1050	17.6
薬剤師F	1800	2
Mean±SD (ng/24hr)		13.3±10.0

表2. CP調製時に閉鎖式調製器具を使用後の調製者の尿中CP濃度(24時間)

	全CP調製量 (mg)	CP (ng/24hr)
薬剤師A	1500	ND
薬剤師B	1050	ND
薬剤師C	1300	ND
薬剤師D	1000	ND
薬剤師E	4000	ND
薬剤師F	750	ND

ND : Not detected

表3. 薬剤部内調製環境調査定点のワイプテストの結果

		CP (ng/mL NaOH)	CP(ng)	CP(ng/cm ²)	5-FU(ng/mL NaOH)	5-FU(ng)	5-FU(ng/cm ²)
小ケース	①	ND	-	-	ND	-	-
	②	0.85	136	0.14	ND	-	-
トレー	③	ND	-	-	ND	-	-
	①	0.66	106	0.02	27.3	4368	0.87
	②	0.74	118	0.02	ND	-	-
作業台	③	ND	-	-	ND	-	-
	①	ND	-	-	ND	-	-
	②	ND	-	-	ND	-	-
ワゴン	③	ND	-	-	ND	-	-
	①	ND	-	-	52.2	8352	1.69
	②	3.03	485	0.1	ND	-	-
安全キャビネット	③	ND	-	-	ND	-	-
	①	ND	-	-	31.8	5088	1.02
	②	0.41	66	0.01	ND	-	-
キャビネット 前面床	③	ND	-	-	ND	-	-
	①	0.24	38	0.01	231.7	37072	7.57
	②	ND	-	-	ND	-	-
鑑査台	③	ND	-	-	ND	-	-

表4. 腫瘍センター内調製環境調査定点のワイプテストの結果

		CP (ng/mL NaOH)	CP(ng)	CP(ng/cm ²)	5-FU(ng/mL NaOH)	5-FU(ng)	5-FU(ng/cm ²)
小ケース	①	0.38	61	0.12	ND	-	-
	②	ND	-	-	ND	-	-
トレー	③	ND	-	-	ND	-	-
	①	111.06	17770	9.23	59.1	9456	4.91
	②	0.39	62	0.03	ND	-	-
作業台	③	0.69	110	0.06	ND	-	-
	①	ND	-	-	ND	-	-
	②	ND	-	-	ND	-	-
ワゴン	③	ND	-	-	ND	-	-
	①	83.39	13342	2.7	259	41440	8.37
	②	15.71	2514	0.51	74.29	11886	2.4
安全キャビネット	③	0.18	29	0.01	181	28960	5.85
	①	0.27	43	0.01	ND	-	-
	②	0.7	112	0.02	188.38	30141	6.03
キャビネット 前面床	③	0.5	80	0.02	127.8	20448	4.09
	①	0.71	114	0.02	ND	-	-
	②	22	35	0.01	ND	-	-
ナース作業台	③	ND	-	-	ND	-	-

- ① : これまでの環境状態
- ② : 調製手順、器具変更後
- ③ : 閉鎖式調製器具導入後

ND : Not Detected (CP < 0.10 ng/mL NaOH, 5-FU < 20 ng/mL NaOH)

では増加したが、CPについては新たに検出された箇所があった。

次に閉鎖式調製器具をがん化学療法に使用する抗がん剤調製時の汚染防止に導入し、ワイプテストで有用性を評価した(表3-③, 4-③)。5-FUの調製については閉鎖式調製器具使用の有無でほとんど変化は見られなかったが、CPでは検出箇所および検出量ともに大幅に減少した。

薬剤部内での測定結果では、調製手順、器具の変更、閉鎖式調製器具の導入によりCPおよび5-FUともに検出箇所、検出量は減少したが、腫瘍センター内での結果ではCPの検出量は減少したものの、5-FUは安全キャビネット内での検出量が増加していた。

考 察

今回、抗がん剤による人体への被曝状況と調製環境の汚染状況を確認した後、閉鎖式調製器具の効果を検討した。抗がん剤調製者の尿試験は、調製後24時間採取して得た尿検体を用いてヒトへの被曝状況とワイプテストによる調製場所周辺環境の汚染を調査した。その結果、すべての尿検体からCPが検出されたこと、また、ワイプテストにより予め設定したがん化学療法調製調査区からCPおよび5-FUが検出されたことから調製手技に改善と調製後の清掃が必要なことが明らかとなった。

調製手技については手袋を短時間で交換する、調製後抗がん剤のバイアルおよびアンプルを密封できる袋に入れる、など調製手技の標準化を試み、再びワイプテストを行った。その結果、5-FUの検出量が大幅に減少したが、CPにおいては新たに検出された箇所が出現したため抗がん剤調製者と調製環境の安全を確保する限界であることがわかった。このことからアンプル製剤に関しては、調製手技や密封容器を使用することで被曝と環境汚染は防止できることが示された。一方、閉鎖式調製器具は抗がん剤調製時に発生するミストの発生を激減することが知られている¹²⁾ことから閉鎖式調製器具を試用し再度尿試験とワイプテストで閉鎖式調製器具の有用性を評価した、そ

の結果、尿検体においては、CP濃度が検出限界以下となり、また、ワイプテストにおいても検出量が減少し、中には検出限界以下となった調製場所もあった。5-FUについても検討したがCPに比べ改善は低く、調製方法や手技の再考が必要であると考えられた。5-FUはアンプル製剤であるため、バイアル製剤に用いる閉鎖式調製器具の恩恵をうけることはない。従って、調製時におけるアンプルの取扱い、混注時における薬液の漏れがないような手技を徹底させ、また調製後のアンプルで汚染されることがないように密封容器の使用が必須であると考えられる。

以上のことから閉鎖式調製器具はCPによる調製者の被曝と調製環境の汚染を防ぐのに有用であることを示した。また、従来使用している調製器具や手順を変更することにより、CPおよび5-FUによる環境汚染を改善できる可能性が示唆された。なお、現行の5-FUはアンプル製剤であるため、バイアル製剤に変更することによりCPと同様、閉鎖式調製器具使用の効果が得られ、環境汚染防止に有用であると考えられる。さらに手袋の交換や密封容器の使用は、調製場所の環境汚染を防ぐだけでなく、その周辺環境の汚染も防ぐものと考えられる。

閉鎖式調製器具を用いた結果において薬剤部内では改善が見られたのに対し、腫瘍センターでは不十分な結果となった。これは調製者が違うために調製時の手技が不十分であったためと考えられる。これらの結果は今後の教育に反映させる必要がある。

我が国が2025年に迎える超高齢化社会で『がん患者』が増加し入院、外来を問わずがん化学療法による治療はますますニーズが高くなることが予想される。患者中心のがん治療にチーム医療は不可欠で、薬剤師はがん化学療法で使用される医薬品を「くすり」にする責務を担い日常の業務として抗がん剤を取扱い、調製する機会が増加することになる。

その一方で抗がん剤を取り扱う医療従事者の健康被害が報告されている¹³⁻¹⁴⁾。これらの報告を受けて他の施設においても閉鎖式調製器具を導入

しており、我々と同様、その有用性が示されている¹⁵⁻¹⁹⁾。保険診療加算も認められ、今後ますます閉鎖式調製器具の導入が拡大することと思われる。また、新規に開発された抗がん剤による健常人の健康や生活環境への影響は未知である。したがって可能な限り早期に調製者および調製環境を抗がん剤の曝露から守るためのシステム作りが必須であり、必要に応じて充填容器の開発と変更を提案する義務がある。

今後、本研究の対象薬品を拡大して調査を進め、調製者の被曝状況を定期的かつリアルタイムにモニターし、その結果を医師をはじめとする医療スタッフに迅速にフィードバックできるシステムを構築することにより、「患者中心の医療」を支える医療スタッフへの被曝防止と職場環境の汚染防止を急務の課題として取り組み医薬品の適正使用を実現したい。

引用文献

- 1) 山口智宏, 島田安博: がん化学療法の進歩 各論 臓器別がん治療 大腸がん, 化学療法の領域, 27, 1104-1114, 2011
- 2) 堀之内秀仁: 肺癌の薬物療法; 最新治療と新たな試み 非小細胞肺癌 術前術後の化学療法, *Pharma Medica*, 29, 49-53, 2011
- 3) Connor, T.H., Sessink, P.J., Harrison, B.R., et al.: Surface contamination of chemotherapy drug vials and evaluation of new vial-cleaning techniques: results of three studies. *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 62 (5) , 475-84 (2005)
- 4) Mason, H.J., Morton, J., Garfitt, S.J., et al.: Cytotoxic drug contamination on the outside of vials delivered to a hospital pharmacy. *Ann. Occup. Hyg.*, 47 (8) , 681-5 (2003)
- 5) Nygren, O., Gustavsson, B., Ström, L., et al.: Cisplatin contamination observed on the outside of drug vials. *Ann. Occup. Hyg.*, 46 (6) , 555-7 (2002)
- 6) Sorsa, M., Anderson, D. : Monitoring of occupational exposure to cytostatic anticancer agents. *Mutat. Res.*, 355 (1-2) , 253-61 (1996)
- 7) Baker, E.S., Connor, T.H.: Monitoring occupational exposure to cancer chemotherapy drugs. *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 53 (22) , 2713-23 (1996)
- 8) Bos, R.P., Sessink, P.J.: Biomonitoring of occupational exposures to cytostatic anticancer drugs. *Rev. Environ. Health.*, 12 (1) , 43-58 (1997)
- 9) Sessink, P.J., Bos, R.P.: Drugs hazardous to healthcare workers. Evaluation of methods for monitoring occupational exposure to cytostatic drugs. *Drug Saf.*, 20 (4) , 347-59 (1999)
- 10) Stücker, I., Caillard, J.F., Collin, R., et al.: Risk of spontaneous abortion among nurses handling antineoplastic drugs. *Scand. J. Work Environ. Health.*, 16 (2) , 102-7 (1990)
- 11) Skov, T., Maarup, B., Olsen, J., et al.: Leukaemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs. *Br. J. Ind. Med.*, 49 (12) , 855-61 (1992)
- 12) Favier, B., Labrosse, H., Gilles-Afchain, L., et al.: The PhaSeal® system: Impact of its use on workplace contamination and duration of chemotherapy preparation. *J. Oncol. Pharm. Pract.*, 18 (1) , 37-45 (2011)
- 13) Ladik, C.F., Stoehr, G.P., Maurer, M.A.: Precautionary measures in the preparation of antineoplastics. *Am. J. Hosp. Pharm.*, 37 (9) , 1184-86 (1980)
- 14) Burgaz, S., Karahalil, B., Canhi, Z., et al.: Assessment of genotoxic damage in nurses occupationally exposed to antineoplastics by the analysis of chromosomal aberrations. *Hum. Exp. Toxicol.*, 21 (3) , 129-35 (2002)
- 15) Sessink, P.J., Connor, T.H., Jorgenson, J.A., et al.: Reduction in surface contamination

- with antineoplastic drugs in 22 hospital pharmacies in the US following implementation of a closed-system drug transfer device. *J. Oncol. Pharm. Pract.*, 17 (1) , 49-54 (2011)
- 16) Siderov, J., Kirsa, S., McLauchlan, R.: Reducing workplace cytotoxic surface contamination using a closed-system drug transfer device. *J. Oncol. Pharm. Pract.*, 16 (1) , 19-25 (2010)
- 17) Yoshida, J., Tei, G., Mochizuki, C., et al.: Use of a closed system device to reduce occupational contamination and exposure to antineoplastic drugs in the hospital work environment. *Ann. Occup. Hyg.*, 53 (2) 153-60 (2009)
- 18) Harrison, B.R., Peters, B.G., Bing, M.R.: Comparison of surface contamination with cyclophosphamide and fluorouracil using a closed-system drug transfer device versus standard preparation techniques. *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 63(18), 1736-44 (2006)
- 19) Wick, C., Slawson, M.H., Jorgenson, J.A., et al.: Using a closed-system protective device to reduce personnel exposure to antineoplastic agents. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 60(22), 2314-20 (2003)

Occupational exposure to anticancer drugs: usefulness of a closed drug-preparation system

Seiji Abe¹⁾, Hidehiro Noda²⁾, Masahiro Miyano¹⁾, Yuji Oto¹⁾, Akane Hoshi¹⁾, Satoshi Sugisawa¹⁾, Toshitaka Takenouchi³⁾, Jun-ichiro Murayama¹⁾

¹⁾ Department of Hospital Pharmaceutics, School of Pharmacy, Showa University

²⁾ Department of Pharmacy, Showa University Hospital

³⁾ Department of Pharmacy, Showa University Fujigaoka Hospital

Abstract

Anticancer chemotherapy is now provided to outpatients as well as inpatients. In general, anticancer drugs are prepared in the ward or outpatient department after the doctors and nurses in charge have checked the patient's condition. Occupational exposure, together with contamination of preparation areas by drugs, is a potential problem. We used the two anticancer drugs most frequently prepared by staff at a hospital, namely a vial preparation, cyclophosphamide (CP), and an ampoule preparation, 5-fluorouracil (5-FU), to study exposure and contamination of hospital staff. In addition, cleaning of the safety cabinet, changes in handling of the anticancer drugs, and the usefulness of a closed drug-preparation system were evaluated to seek appropriate measures against exposure and environmental contamination. CP was detected in all staff involved in its preparation, regardless of the amount prepared. In contrast, it was not detected in any staff members after a closed drug-preparation system was introduced. Wipe tests detected CP and 5-FU in the pharmacy and the chemotherapy center. These measurements were repeated after the preparation equipment and procedures had been improved and the closed drug-preparation system had been introduced. In the case of 5-FU there was little change in detection areas and amounts, whereas those for CP were substantially decreased. These results demonstrated the usefulness of a closed drug-preparation system for preparing CP.

Key Words: anticancer drugs, cyclophosphamide, 5-fluorouracil, closed drug-preparation system.

Received 7 April 2012 ; accepted 18 June 2012

