注射用エンドキサン®の揮発性に関する調査

藪中裕美^{*1}, 坂口史明¹, 小林由佳², 中西弘和^{2,3}塩野義製薬株式会社生産技術本部 CMC 技術研究所¹,京都桂病院薬剤科², 同志社女子大学薬学部³

Investigation on Vaporization of Solution of Endoxan®

Hiromi Yabunaka^{*1}, Fumiaki Sakaguchi¹,
Yuka Kobayashi² and Hirokazu Nakanishi^{2,3}CMC Development Laboratories, Manufacturing Technology Department,
SHIONOGI & CO., LTD.¹Department of Hospital pharmacy, Kyoto Katsura Hospital²Department of Education and Research Center for Pharmacy Practice,
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Doshisha Women's College of Liberal Arts³[Received December 17, 2009]
[Accepted March 2, 2010]

Though antineoplastic agents are widely used in the treatment of cancer, genotoxic carcinogenic antineoplastic agents have mutagenicity and carcinogenicity risks for healthcare workers. Also, as it has been reported that higher concentrations of the antineoplastic agent Cyclophosphamide (CPA) were detected in the urine of healthcare workers involved in the preparation and administration of CPA, it has been speculated that they may inhale considerable amounts of CPA. However, no tests on the vaporization of CPA have been conducted.

This study aimed to clarify the amounts of CPA vaporized from physiological saline solution at different temperatures. The drug solutions were prepared as they would be for treating patients and placed in glass containers, maintaining the solutions at 20, 25, 30 and 40 for 3 hours, respectively, using a temperature controlled water bath. The vaporized CPA was absorbed by the silica gel in an air-sampler, extracted using methanol and quantified by LC/MS. At 30 and 40, amounts of vaporized CPA detected were 0.52 ng and 0.93 ng, respectively but were below the detection limit (0.16 ng/36 L) at 20 and 25. Despite these results, however, in consideration of the formation of aerosols during the preparation of CPA solutions, appropriate precautions should still be taken to reduce the risk of exposure to CPA for healthcare workers, as described in the guidelines for preparing injection and antineoplastic agents aseptically.

Key words antineoplastic agents, cyclophosphamide, LC/MS, healthcare workers, vaporization, exposure

緒言

抗がん薬はがん治療の重要な役割を担っているが、その一方でヒトへの変異原性や発がん性を有するものがある。2004年 National Institute for Occupational Safety and Health から医療従事者へ危険性医薬品の被曝防止にかかわる警告が発表された(<http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004/165/>, 2009年11月10日アクセス)。実際の抗がん薬使用にあたっては、医療従事者への被曝防止について厳重な管理が必要とされている。わが国においては、2008年5月、日本病院薬剤師会が『注射剤・抗がん薬無菌調製ガイドライン』¹⁾を策定し、日本の医療事情に合わせた設備、装置、服装、調製技術などの実態が提示

された。

抗がん薬を含む化学物質の発がん性については、WHOの国際がん研究機関(International Agency for Research on Cancer: IARC)が、ヒトに対する発がん性の危険性の観点から5つのグループに分類を行っている(表1)。このIARCの分類でGroup 1に含まれている抗がん薬の一つである Cyclophosphamide(CPA)が海外において、医療従事者の尿中から検出されたとの報告²⁾があり、さらにわが国でも医療従事者の尿中から CPA が検出されている³⁾。海外の研究結果と比較すると同程度の汚染があったことが示唆されており、CPA 製剤(商品名: 注射用エンドキサン®, 塩野義製薬(株))調製時の曝露、特に揮発の危険性が懸念されている。CPA 溶液から CPA が 23 および 37 で揮発していることを示唆する結果はこれ

* 兵庫県尼崎市杭瀬寺島 2-1-3, Kuise, Terajima, Amagasaki-shi, Hyogo, 660-0813 Japan

表 1. 国際がん研究機関(IARC)による発がん性のリスク分類

	Group 1	Group 2A	Group 2B
リスク分類	ヒトに対する発がん性が認められる (108) carcinogenic to humans	ヒトに対する発がん性がおそらくある (66) probably carcinogenic to humans	ヒトに対する発がん性が疑われる (248) possibly carcinogenic to humans
主な薬品 単剤のみ	アザチオプリン ベンゼン ブスルファン シクロスポリン シクロホスファミド エチレンオキサイド ホルムアルデヒド メルファラン タモキシフェン チオテパ アスベスト	アドリアマイシン クロラムフェニコール シスプラチン エトポシド ナイトロジェンマスタード フェナセチン プロカルバジン	アセトアルデヒド ブレオマイシン クロロホルム ダカルバジン ダウノマイシン グリセオフラビン ヒドラジン マイトマイシンC フェノバルビタール フェニトイン

IARC では、発がん性の危険度により Group 1 (ヒトに対する発がん性が認められる; carcinogenic to humans), 2A (ヒトに対する発がん性がおそらくある; probably carcinogenic to humans), 2B (ヒトに対する発がん性が疑われる; possibly carcinogenic to humans), 3 (ヒトに対する発がん性があると分類できない; not classifiable as to its carcinogenicity to humans), 4 (ヒトに対する発がん性がおそらくなし; probably not carcinogenic to humans) の 5 つに分類している。ここでは、Group 1, 2A, 2B に分類される抗がん薬を示す。

() 内数値は各 Group に分類される化学物質の数を示す。

までに報告されている⁴⁾が、揮発量に関する報告はなされていなかった。

本研究では各温度条件における注射用エンドキサン[®]溶解液からの揮発の程度を知るため、CPA の揮発量を測定し、若干の知見を得たので報告する。

方 法

調剤した注射用エンドキサン[®]溶解液が安全キャビネット内にこぼれて広がり、空气中に揮発したことを想定して、ピーカーに入れた注射用エンドキサン[®]溶解液からの揮発成分(CPA)をエアサンプラーで捕集し、LC/MS にて測定した。なお、CPA の検出限界は 0.16 ng/36 L であった。

1. 揮発量の測定

注射用エンドキサン[®]100 mg を生理食塩水 5 mL に溶解させたものをピーカーに移し(液面の面積 33 cm²)、20、25、30 および 40 (20、25、30 は原則 2 回実施し、40 は確認のための測定として 1 回測定とした。)に保温した状態で、ピーカーの開口部でエアサ

ンプリングを行った(図 1)。液面から開口部までの高さは 12 cm であった。エアサンプリングにはガラス管にシリカゲルを 2 層に充填したシリカゲルチューブ(図 2 および 3、柴田科学(株))およびパーソナルエアサンプラー(図 2、型式 PAS 500、柴田科学(株))を使用し、200 mL/分で 3 時間吸引した。今回の CPA の揮発性調査においては、万一、溶液がこぼれた場合等に調製者が吸引する可能性のある量を明らかにする目的で、ピーカーの表面を開放状態にして CPA の揮発量を直接測定する方法を採用した。なお、エアサンプリングは安全キャビネット内で排気ファンを止めた状態で行った。エアサンプリング後のシリカゲルを層別に取り出し、それぞれメタノールを 2 mL ずつ加えて 30 分間振とうした後、3000 rpm で 15 分間遠心分離を行った。上澄液に塩化ナトリウムの結晶を少量加えて試料溶液とし、その液 10 μ L について LC/MS を用いて CPA の定量を行った。

2. 測定機器および測定条件

LC/MS 装置は、HPLC システム alliance(Waters)および四重極型質量分析計 micromass ZQ(Waters)を用い、正イ

図1. 測定方法

図2. シリカゲルチューブおよびエアサンプラー

図3. シリカゲルチューブの模式図

オン検出エレクトロスプレーイオン化法により測定を行った。カラムは Cadenza HS C18 (50 × 4.6 mm, 3 μm, Imtakt) を使用し、カラム温度は 35 °C とした。移動相は水/HPLC 用メタノール混液(7 : 3)を使用し、流速 0.3 mL/min とした。またイオン源温度 120 °C、キャピラリー電圧 3 kV、コーン電圧 25 V とし、検出イオンを m/z 283.1 $[M + Na]^+$ とする選択イオンモニタリングを行った。

結 果

測定結果を表 2 に示す。20 °C および 25 °C では検出限界(0.16 ng/36 L)未満であり、30 °C および 40 °C では、3 時間で吸引した大気中にそれぞれ検出限界未満 ~ 0.52 ng および 0.93 ng の CPA が検出された。なお、30 °C の条件では CPA が 0.32 ng 検出された結果と検出限界以下の結果となったため、3 回目の試験を追加した。

考 察

Connor らは CPA 溶液をガラス容器に入れ、細菌を塗布した培養プレートとともにデシケータに移して蓋をし、閉鎖系で菌への曝露を実施した結果、23 °C でも CPA が揮発したと報告している⁴⁾。これまで CPA の揮発を示唆する報告はあるものの、その揮発量についての報告がされていなかった。

今回、注射用エンドキサン®溶解液からの揮発量を測定した結果、3 時間吸引した 36 L の大気中に 40 °C では 0.93 ng、30 °C では最大 0.52 ng の CPA が検出された。一方、25 °C および 20 °C では CPA は検出されなかったが吸引時間を延長して、どの程度の CPA が揮発するか、今後追加試験の実施を検討する必要があると思われる。また、今回の CPA の揮発性調査においては、注射用エンドキサン®溶解液がさらに広範囲にこぼれた場合

表 2. 測定結果

温度	繰り返し (回月)	捕集した気体 36L 中の CPA 量 (ng)
40°C	1	0.93
30°C	1	0.32
	2	N. D. ※
	3	0.52
25°C	1	N. D. ※
	2	
20°C	1	
	2	

※N. D. : 36L 中に含まれる CPA の検出限界 (0.16 ng) 未満

を想定し、表面積の広いシャーレ(201 cm²)での揮発量を 20 で同様に追加試験を行ったが、CPA は検出されなかった(表 2 では未提示)。

ヒトの分時換気量が 6~9 L であることから、本調査で測定した 36 L は最短で 4 分間の換気量となり、注射用エンドキサン[®]溶解液の近くで 3 時間調製を行った場合に吸引する可能性のある量は、今回の測定値の約 45 倍になることが想定される。

鍋島らの報告³⁾によれば医療従事者 1 人あたりの 1 日の尿中 CPA 排泄量は 2.7~462.8 ng であったとされており、CPA の 1 日の尿中排泄量が被曝量の約 10% であること⁵⁾を考慮すれば、実際の CPA の被曝量はその 10 倍程度(27 4628 ng)と推察される。今回の CPA の揮発性調査における 40 および 30 での測定量の 45 倍量は 14.4~41.85 ng となる。鍋島らの報告での推定曝露量のレンジが 27 4628 ng であるので、低い量では同程度であるが、高い量に関しては揮発以外の他の曝露要因があると示唆される。一方、Sessink らの報告によれば、476 サンプルの 1 日当たりの平均尿中排泄量は 0.18μg であり、ラットの経皮吸収および吸入量は尿中 CPA 排泄量の 20 倍量であること、ヒトの経皮吸収は尿中 CPA 排泄量の 100 倍量であると想定すると、医療従事者の CPA の被曝量は 1 日当たり 3.6~18μg と算出できると報告している。また、この被曝量は医療従事者が一年で 200 日勤務すると仮定すれば、40 年間では合計 28.8~144 mg の CPA に曝露されているとリスク評価している²⁾。医療従事者の CPA 被曝量と発がん性についてのリスク評価の報告について自験者らは入手していないが、Brade らは CPA を投与された患者での膀胱がん発現は平均総投与量 109~179 g、平均投与期間 62~89 カ月と報告している⁶⁾。また、総投与量増加とともに有意なリスク上昇がみられ、CPA 総投与量 < 20 g での相対危険率は 2.4、20~49 g では 6.3、50 g では 14.5 と報告している⁷⁾。治療における 2 次発がん性の評価については個々の症例

の正確なデータ集積と大規模な Cohort study が必要となり決して容易なことではない。医療従事者の被曝量と発がん性についての評価は一層難しいが、被曝量を限りなくゼロにする対策と啓発活動が重要と思われる。今回の注射用エンドキサン[®]溶解液からの揮発量の測定では、25 以下の条件の方が 30 に比べて CPA の揮発量は低いという結果が得られており、揮発による曝露をできる限り避けるため、注射用エンドキサン[®]の調剤は 25 以下の条件下で実施するのが望ましいと判断する。また、溶解液そのものからの揮発に注意するだけでなく、溶解時のエアロゾルおよび輸液セットを装着する際に漏れた溶解液等、調製時および投与時の CPA 汚染についても注意を払う必要があると考えられる。実際に、調剤室だけでなく病棟および病室の CPA 汚染が確認されており³⁾、付着した CPA に対する接触汚染への安全対策も必要と考えられる。

以上のことから、今回の実験を行った条件と同等であれば CPA の揮発量はごく微量であることが予測できるが、調製時はエアロゾルの発生などが認められていることより、これで安全と捉えるのではなく、取り扱い時には『注射剤・抗がん薬無菌調製ガイドライン』等に従い必要な安全対策を講じるべきと考える。

謝辞 本試験に多大なご協力を頂きました大阪警察病院 薬剤部長 山本克己博士に深謝致します。

引用文献

- 1) “注射剤・抗がん薬無菌調製ガイドライン”, 日本病院薬剤師会監修, (社)日本病院薬剤師会学術第 3 小委員会編集, 薬事日報社, 2008, pp. 1 100.
- 2) P. J. M. Sessink, E. D. Krose, H. J. van Kranen, and R. P. Bos, Cancer risk assessment for health care workers occupationally exposed to cyclophosphamide, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **67**, 317 323 (1995).
- 3) 鍋島俊隆, 東海林徹, 杉浦伸一, 谷村学, 中尾誠, 中西弘和, 加藤勝義, 無菌調剤ガイドラインの配布と抗がん剤の調剤に関するガイドライン策定(抗がん剤の被曝回避に関する提言), 日本病院薬剤師会雑誌, **44**, 18 20 (2008).
- 4) T. H. Connor, M. Shults, M. P. Fraser, Determination of the vaporization of solutions of mutagenic antineoplastic agents at 23 and 37 using a desiccator technique, *Mutation Research*, **470**, 85 92 (2000).
- 5) T. Wagner, G. Ehniger, Self-induction of Cyclophosphamide and Ifosfamide metabolism by repeated high-dose treatment, *Contr. Oncol.*, **26**, 69 75 (1987).
- 6) W. Brade, S. Seeber, K. Herdrich, Comparative activity of ifosfamide and cyclophosphamide, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **18**, S 1 S 9 (1986).
- 7) 山本昇, “がん化学療法の副作用対策”, 西條長宏監修, 中外医学社, 1998, pp. 172 183.