シクロホスファミド調製時におけるシリンジプランジャー汚染の検証

前田章光*, 高橋新次, 栗原幸司, 梶田正樹, 水谷旭良

愛知県がんセンター中央病院 薬剤部

Investigation of Syringe Plunger Pollution with the Cyclophosphamide Preparation

Akimitsu Maeda*, Shinji Takahashi, Koji Kurihara, Masaki Kajita and Akiyoshi Mizutani

Departments of Pharmacy, Aichi Cancer Center Hospital

〔 Received April 29, 2015 〕
〔 Accepted July 21, 2015 〕

Use of a closed system drug transfer device is effective in decreasing the exposure of medical staff to anti-cancer drugs. However, the exposure of a syringe plunger to anti-cancer drugs during preparation has not been validated. Therefore, we conducted a study to examine the drug pollution of the syringe plunger after cyclophosphamide (CPA) preparation. In the present study, CPA were detected in all syringe plungers that had been used in CPA preparation (median: 2.97 ng, range: 0.681-68.2 ng). Therefore, using the same syringe for administering two or more injections could increase the risk of CPA exposure for the medical staff.

Key words — closed system drug transfer device, anti-cancer drug, cyclophosphamide, syringe plunger

緒言

抗がん剤を取扱う医療従事者は、長期的に抗がん剤に曝露されることにより、健康被害を生じる可能性が懸念されている。¹⁾ 抗がん剤調製時の曝露を軽減させる方法として閉鎖式薬物混合デバイス (closed system drug transfer device: CSTD) の有用性が知られており、近年、シクロホスファミド (cyclophosphamide: CPA) を中心としたアルキル化剤に対して広く使用されている。しかしながら、CSTDを用いた調製においても医療従事者に対する抗がん剤曝露は完全に消失したとは言い難い。特に調製者の手袋に対する抗がん剤の付着は PhaSeal® や ChemoCLAVE® などの CSTD を用いた調製後にも認めている。²⁾ 調製者の手袋に付着した抗がん剤は、調製者の手指を介して、輸液バック等に伝搬され、患者のベッドサイドなど院内全体に抗がん剤汚染が拡散する可能性を有していることから、調製者の手袋への抗がん剤の曝露は限りなく避けることが望ましいと言える。そのため、

抗がん剤調製における調製者の手指への曝露経路の特定や曝露軽減のための抗がん剤調製方法を確立することは重要である。

調製者の手袋への抗がん剤の曝露経路は CSTD を用いた調製方法においては、バイアル表面に付着した抗がん剤が手指へ伝搬した可能性と抗がん剤の溶解液をシリンジで注入後、シリンジ内筒部分に残留した抗がん剤がシリンジプランジャーに付着し、プランジャーに再度調製者が触れることで手袋へ抗がん剤が付着する可能性がある。海外の報告では、CPA を溶解した薬液をシリンジで注入後、シリンジプランジャーに CPA が付着することが知られているが、^{3, 4)} これらの報告はバイアル表面から手指を介したプランジャーへの伝搬について検証されていないのみではなく、調製に使用したシリンジの使用回数が一定回数ではない観察研究や、2 回以上薬液を注入した後のデータであり、溶解した CPA を 1 回注入したのみの状態で、シリンジプランジャーにどの程度 CPA が付着するかは明らかになっていない。また、これら報告は

*〒484-8681 愛知県名古屋市中千種区鹿子殿1-1

Becton Dickinson™ シリンジ (Becton, Dickinson and Company, New Jersey, USA) を用いたものであり、本邦において広く流通しているテルモシリンジ® (テルモ株式会社, 東京) における抗がん剤調製後のシリンジプランジャー汚染については十分に検証がされているとは言い難い。そこで、本試験は調製後の手袋への抗がん剤曝露の汚染経路として、CPA バイアル表面接触後の手袋の汚染について検討を行うとともに、シリンジプランジャーを介した調製者の手袋への汚染の可能性について検討を行うことを目的として、テルモシリンジ® を用いて CPA 溶解液を 1 回注入後におけるシリンジプランジャーに対する CPA の汚染状況について調査した。

方 法

本試験はすべて当院薬剤部内に設置されている 100% 室外排気型安全キャビネット (バイオハザード対策用キャビネット YS-B-A II B2, (株) ユヤマ, 大阪) 内において同日に実施された。測定は検体番号 1-5 と 6-10 をそれぞれ抗がん剤調製経験 5 年以上の 2 名の薬剤師により実施した。なお、定量はシオノギ分析センターで LC/MS/MS 法を用いて測定した。⁵⁾

1. バイアル表面汚染の検討

包装容器から開封直後の CPA バイアル 2 バイアル (エンドキサン® 500 mg バイアル (塩野義製薬, 大阪)) をバイアルキャップを外したのち、手袋を装着した状態でバイアルのゴム栓部分に触れないように、側面と底面を入念に触れたのち、手袋を密封容器内に回収し、手袋表面に付着した CPA の定量測定を行った (n = 10)。

2. シリンジ汚染の検討

新たに手袋を装着し CSTD (TEVADAPTOR®, テバ製薬(株), 名古屋) と試験直前に包装開封したテルモシリンジ® 50 mL を用いて、エンドキサン® 500 mg 2 バイアルを各 25 mL の生理食塩水で溶解し、全量 50 mL をシリンジで採取し、輸液バックに注入後に再度プランジャーを引き、図

図 1 TEVADAPTOR® 装着後のシリンジ写真

1 に示す部位をエタノール綿で拭き取り、ただちにエタノール綿を密封容器へ回収し、付着した CPA の定量測定を行った (n = 10)。

結 果

エンドキサン® バイアル表面接触後の手袋 10 検体中 2 検体において、CPA が検出されたが、検出量は最大で 2.1 ng であった (図 2)。調製に用いたシリンジプランジャーからは全サンプルで CPA が検出され、その検出量の中央値は 2.97 ng

図 2 エンドキサン® バイアル表面接触後の手袋へのシクロホスファミド付着量

図 3 シクロホスファミド調製後のシリンジプランジャーに対するシクロホスファミド付着量

(0.681 – 68.2 ng) であった (図 3)。なお、本試験における検出限界量は手袋抽出は 0.4 ng、シリンジプランジャーは 0.2 ng であった。

考 察

CPA は飛散性や残留性また細胞毒性の強さがほかの抗がん剤よりも強く、調製時の取り扱いには特に注意が必要な薬剤である。CPA の皮膚への付着はアレルギー症状を始め、発がん性リスクの上昇や妊孕性障害が報告^{6,7)}されており、CSTD を用いた調製や調製にかかわる薬剤師は個人用防護具を着用して作業することが推奨されている。⁸⁾ 過去の調査研究²⁾では CSTD を使用して調製を行った場合でも調製者の手袋への抗がん剤の付着は、完全に防ぐことはできておらず、手指への抗がん剤の付着経路について、更なる検討が必要である。本試験では、バイアル接触後の手袋に付着した CPA 量を測定するとともに、調製後のシリンジプランジャーに対する抗がん剤の付着の有無を検討することで、調製者の手袋の抗がん剤汚染の伝搬経路について検討を行った。

その結果、CPA の溶解液を輸液バックに 1 回注入した時点でシリンジプランジャーに CPA が付着していることが明らかとなった。過去の報告³⁾ではシリンジプランジャーに CPA が付着した原因として、調製前のバイアル表面に付着した CPA が調製者の手袋を介して、プランジャーに付着した可能性について否定できていない。しかしながら、本試験においてエンドキサン®調製前にバイアル表面接触後の手袋は CPA 測定のために回収し、新たに手袋を装着していることから、調製時にエンドキサン®バイアルに触れたことでバイアル表面の CPA が調製者の手袋を介して、シリンジプランジャーへ付着した可能性は乏しい。それゆえ、シリンジプランジャーへの CPA の付着は CPA の溶解液をシリンジで注入後、シリンジ内筒部分に残留したものが付着したと示唆される。

また、エンドキサン®バイアル表面接触後の手袋からは 10 検体中 2 検体で微量の CPA が検出された。現在エンドキサン®バイアルは表面の CPA

の付着は洗浄によりほとんど消失していると思われるが、バイアル洗浄は薬剤充填後にバイアルキャップを装着したのちに行っているため、バイアルのゴム栓部分およびキャップ内側には CPA が残留しているものと推察される。本試験ではゴム栓部分に触れないよう試験を行ったが、キャップを取り外す過程で、一部 CPA が飛散し、それらが手袋から検出されたと考える。しかしながら、手袋に付着した CPA 量はプランジャーからの検出量と比較し少なく、調製者の手袋への曝露経路としてはシリンジプランジャーを介した経路が大きく寄与すると推察される。

当院薬剤部における過去の研究でも CSTD を用いた CPA 調製後の調製者の手袋へ CPA が付着していることが明らかとなっているが、バイアル内で溶解した CPA を輸液バックに注入する際に、1 回で注入した場合と比較し同一シリンジを用いて 2 回に分けて注入した場合のほうが調製者の手袋への CPA の付着量が多かった (前田章光, “シクロホスファミド調製時におけるシリンジの押し子を介した曝露の可能性”, 第 24 回日本医療薬学会年会, 2014, 名古屋)。本邦において高用量の CPA を調製する際に CPA 製剤であるエンドキサン®バイアルの最大規格用量が 500 mg であることから複数個のバイアルを 1 度に調製することは珍しくない。本試験の結果より、同一シリンジを用いた複数回の調製は、CPA が付着したシリンジプランジャーに再度調製者が触れることで、手袋へのさらなる汚染につながる可能性がある。その汚染対策として海外ではすでに Equashield®が発売され、プランジャーの汚染軽減に対してその有効性が示されている。⁴⁾ しかしながら、本邦においてプランジャー汚染に対応したシリンジは発売されていないため、複数回にわたり同一シリンジを用いて調製を行う際には注意する必要がある。

一方、本試験に使用したテルモシリンジ®は同一ロットであったが、シリンジプランジャーに対する CPA の付着量は測定検体によりバラツキが生じた。検体番号 1-5 は同一の薬剤師が調製を行っているが、手技が粗略になりガasket にゆがみが生じたことが、CPA 付着量にバラツキが生じた要因ではないかと推察している。そのこと

から、調製者の手技によって、プランジャーへの CPA の付着は大きく変動する可能性があり、調製の際には注意が必要である。

結論として、本試験において 1 回の CPA 溶解液の注入作業においても、シリンジプランジャーには CPA が付着することが明らかとなった。これらのことを考慮すると、同一シリンジを用いた複数回使用は汚染されたプランジャーに触れることで手指への抗がん剤の曝露を増大させる可能性があり、調製の際には十分に注意が必要と思われる。

利益相反

本試験はテバ製薬(株)より資金提供を受けて実施した。

引用文献

- 1) Connor TH, McDiarmid MA, Preventing occupational exposures to antineoplastic drugs in health care settings, *CA Cancer J Clin*, 2006, **56**, 354-365.
- 2) 西垣玲奈, 紺野英里, 杉安美紀, 米村雅人, 大塚知信, 渡邊協孝, 軍司剛宏, 戸塚ゆ加里, 若林敬二, 遠藤一司, 山本弘史, 抗がん薬による被曝防止を目的とした閉鎖式混合調製器具の有用性の検討, 日本病院薬剤師会雑誌, 2010, **46**, 113-117.
- 3) Favier B, Gilles L, Latour JF, Desage M, Giammarile F, Contamination of syringe plungers during the sampling of cyclophosphamide solutions, *J Oncol Pharm Pract*, 2005, **11**, 1-5.
- 4) Smith ST, Szlachky MC, Syringe plunger contamination by hazardous drugs: a comparative study, *J Oncol Pharm Pract*, 2014, **20**, 381-385.
- 5) Sato J, Mori M, Sasaki T, Nihei S, Kumagai M, Nakayama S, Takahashi K, Kudo K, Field survey of the anticancer drug contamination in the preparation environment. Usefulness of the 5-FU monitoring by the coupon method, *YAKUGAKU ZASSHI*, 2014, **134**, 751-756.
- 6) Skov T, Maarup B, Olsen J, Rorth M, Winthereik H, Lynge E, Leukaemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs, *Br J Ind Med*, 1992, **49**, 855-861.
- 7) Fransman W, Roeleveld N, Peelen S, de Kort W, Kromhout H, Heederik D, Nurses with dermal exposure to antineoplastic drugs: reproductive outcomes, *Epidemiology*, 2007, **18**, 112-119.
- 8) Kopjar N, Garaj-Vrhovac V, Application of the alkaline comet assay in human biomonitoring for genotoxicity: a study on Croatian medical personnel handling antineoplastic drugs, *Mutagenesis*, 2001, **16**, 71-78.