抗がん薬のバイアル表面汚染に関する検討 ～製薬会社に対するアンケート調査結果も踏まえて～

吉田昭昌^{1,10}, 高見陽一郎², 花田貴恵², 森近俊之^{4,10}, 槇 恒雄^{3,10}
小倉千奈^{1,10}, 西川大亮^{5,10}, 倉本成一郎^{6,10}, 阿部正博^{7,10}, 田頭尚士^{8,10}
島田憲一², 江川 孝², 二五田基文⁸, 松久哲章^{*9,10}

国立病院機構岡山医療センター薬剤科¹, 就実大学薬学部², 国立病院機構浜田医療センター薬剤科³
国立病院機構岩国医療センター薬剤科⁴, 国立病院機構福山医療センター薬剤科⁵
国立病院機構東広島医療センター薬剤科⁶, 国立病院機構東徳島医療センター薬剤科⁷
国立病院機構四国がんセンター薬剤科⁸, 国立病院機構山口宇部医療センター薬剤科⁹
国立病院機構中国四国グループ薬剤師会がん委員会 (平成26年3月末日まで所属)¹⁰

Study on Surface Contamination of Antitumor Drug Containers ～ Based on the Findings from a Questionnaire Survey for Pharmaceutical Companies ～

Akimasa Yoshida^{1,10}, Yoichiro Takami², Takae Hanada², Toshiyuki Morichika^{4,10}, Tsuneo Maki^{3,10},
China Ogura^{1,10}, Daisuke Nishikawa^{5,10}, Seiichiro Kuramoto^{6,10}, Masahiro Abe^{7,10}, Hisashi Tagashira^{8,10},
Kenichi Shimada², Takashi Egawa², Motofumi Nigota⁸ and Tetsuaki Matsuhisa^{*9,10}
*National Hospital Organization Okayama Medical Center, Division of Pharmacy*¹
*School of Pharmacy, Shujitsu University*²
*National Hospital Organization Hamada Medical Center, Division of Pharmacy*³
*National Hospital Organization Iwakuni Clinical Center, Division of Pharmacy*⁴
*National Hospital Organization Fukuyama Medical Center, Division of Pharmacy*⁵
*National Hospital Organization Higashihiroshima Medical Center, Division of Pharmacy*⁶
*National Hospital Organization Higasi Tokushima Medical Center, Division of Pharmacy*⁷
*National Hospital Organization, Shikoku Cancer Center, Division of Pharmacy*⁸
*National Hospital Organization, Yamaguchi-Ube Medical Center, Division of Pharmacy*⁹
*National Hospital Organization, Chugoku-Shikoku Group, Pharmaceutical Cancer Committee*¹⁰

〔 Received September 12, 2014 〕
〔 Accepted January 5, 2015 〕

Pharmacists who handle antitumor drugs are at risk of exposure when they prepare, administer and dispose of antitumor drugs. Although concern for surface contamination of antitumor drugs has gradually grown in Japan, which drugs are contaminated and to what extent have not been verified. In this study, we performed a questionnaire survey to clarify the actual state of occupational exposure for several pharmaceutical companies. We chose drugs frequently used in the National Hospital Organization, which could cause occupational exposure, and studied such antitumor drugs at the injection vial surface by liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). We selected the following objects of drug vials; 5-FU, cyclophosphamide, gemcitabine, pemetrexed and paclitaxel as hazardous and frequently used drugs for chemotherapy. The surfaces of these drug vials were measured using LC-MS/MS under respective experimental conditions. The state of surface contamination varied by the respective drug vials. Most vials of cyclophosphamide and gemcitabine were contaminated by their contents, whereas the contamination of 5-FU and pemetrexed were detected only in several lots with very low amounts. Contamination by paclitaxel was not detected in any of the three lots. It is important to publicize the potential of contamination and an appropriate handling procedure to minimize exposure by antitumor drugs. Furthermore, pharmaceutical companies should supply safer products and play a more active role in the disclosure of information on their products.

Key words — antitumor drug, contamination, LC-MS/MS, occupational exposure

* 〒755-0241 山口県宇部市東岐波685

緒 言

医療現場で使用される抗がん薬は、適切に患者に投与することができれば有効な治療法であるが、それらを取り扱う医療従事者が意図せずにそれらの抗がん薬に被曝し健康被害を発症するおそれもある。日本においても1991年に日本病院薬剤師会が「抗悪性腫瘍剤の院内取り扱い指針」を公表し、2008年には「注射剤・抗がん薬無菌調製ガイドライン」が策定された。そういったなか、調製や投与といった環境での抗がん薬による職業被曝については、日本病院薬剤師会をはじめ様々な報告がなされており、¹⁾ 診療報酬上も無菌製剤処理料のなかに閉鎖式器具の使用を評価する項目もあるため医療従事者の意識も高い。

抗がん薬を取り扱ううえで職業被曝の原因としては、調製・投与・廃棄時の手順および抗がん薬投与患者のトイレ等による環境汚染が挙げられるが、その他としては調製準備時の取り扱い、即ち、汚染されたバイアルを素手で取り扱うことによる被曝も可能性の1つとして考えなければならない。しかしながら、薬剤の取り揃え時等の段階での被曝に対する報告は、特定の抗がん薬のバイアル表面汚染を報告したものはあるが、²⁾ 調製時や環境に対する報告よりも少なく十分であるとは言えない。そこで我々は、抗がん薬の製造・販売を行っている製薬会社に抗がん薬の製造工程時におけるバイアルの表面汚染の可能性に関するアンケート調査を行った。次に、独立行政法人国立病院機構中国四国グループ内で購入数量の多い抗がん薬についての調査を行ったうえで、医療現場で被曝の可能性が高いと思われる品目について実際にバイアル表面の汚染について測定を行ったので報告する。

方 法

1. 製薬会社へのアンケート調査

調査対象は、2011年8月現在の保険薬辞典（じほう）に掲載されている抗がん薬の製造・販売を行っている製薬会社38社で、アンケート実施期間は2012年3月30日～2012年4月18日とした。アンケート実施方法は製薬会社の医薬情報担当者

に調査用紙を直接手渡し回答してもらう形式とし、調査用紙の回収は担当者から直接、あるいは電子メールにより回収した。集計結果は製薬会社が特定されない形で公表することを説明し、公表可能な製薬会社のみ集計を行った。

アンケートの内容を図1に示す。質問6は、抜き取り調査時に抗がん薬の残存成分の確認の有無、質問7はバイアルの表面に抗がん薬が残存している可能性の検討による製造工程の有無、質問9は前述の質問を踏まえて製造時にバイアル表面に抗がん薬が残存する可能性について質問を行った。

2. バイアル表面への成分付着量の測定品目選定

バイアル表面の測定を行うにあたり、使用頻度の高い品目ほど被曝の影響が大きくなると考え、国立病院機構中国四国グループの全22施設に対し、抗がん薬の購入数量に関する調査を行った。測定対象品目は、2012年度の年間抗がん薬購入数量を参照し、上位20品目を候補として実測品目の選定を行った。

3. バイアル表面における成分付着量の測定

(1) 測定対象医薬品および試薬

バイアル表面への薬物の付着量測定の対象医薬品は、次の通りである。5-FU 注 250 mg、5-FU 注 1000 mg（協和発酵キリン(株)、東京）、注射用エンドキサン[®]100 mg および注射用エンドキサン[®]500 mg（塩野義製薬(株)、大阪）、ジェムザール[®]注射用 200 mg およびジェムザール[®]注射用 1 g（日本イーライリリー(株)、神戸）、アリムタ[®]注射用 100 mg およびアリムタ[®]注射用 500 mg（日本イーライリリー(株)）、パクリタキセル注 30 mg / 5 mL「NK」およびパクリタキセル注 100 mg / 16.7 mL「NK」（日本化薬(株)、東京）。各バイアルの表面積（概算値）は、5-FU 注 250 mg では 25.7 cm²、5-FU 注 1000 mg では 50.4 cm²、注射用エンドキサン[®]100 mg では 53.3 cm²、注射用エンドキサン[®]500 mg では 86.4 cm²、ジェムザール[®]注射用 200 mg では 33.9 cm²、ジェムザール[®]注射用 1 g では 84.2 cm²、アリムタ[®]注射用 100 mg では 33.9 cm²、アリムタ[®]注射用 500 mg では 84.2 cm²、パクリタキセル注 30 mg / 5 mL「NK」では 25.7 cm² お

抗がん剤（注射）の薬剤充填後におけるバイアル外装の 曝露対策に関する
アンケート調査

メーカー名 _____ :
製品名 _____ :

① バイアル外部洗浄の有無 (洗浄、未洗浄)
・洗浄している場合、洗浄を行なっている行程を教えてください
(抗癌剤充填前の空バイアル、充填後のバイアル、不明、その他: _____)

② バイアル外部の拭きとりの有無 (行っている、行っていない)
・拭き取りを行なっている場合、行なっている行程を教えてください
(抗癌剤充填前の空バイアル、充填後のバイアル、不明、その他: _____)

③ バイアルの滅菌作業の有無 (行っている、行っていない、その他)
・その他の場合はどの様に行なっていますか
(クリーンルームでの製造のため滅菌の必要がない 等)
(_____)

④ 製品の目視による検査の有無 (行っている、行っていない)
・行なっている場合はその方法と頻度を教えてください
(検査方法: 目視、機械等、 その他: _____)
(頻度: _____)

⑤ 抜き取り調査等による確認 (行っている、行っていない、その他)
→「行っている」場合はその方法と頻度を教えてください
(検査方法: _____)
(頻度: _____)

⑥ 上記⑤時に抗癌剤の残存成分を確認 (行っている、行っていない)
→「行っている」場合はその方法と頻度を教えてください
(検査方法: _____)
(頻度: _____)

⑦ 外部残存について検討した工程にて製造 (行っている、行っていない)

⑧ 今後、製造工程で抗癌剤の外部残存についての対応を検討している
(対応済み、検討中、検討していない)
・検討内容があれば教えてください
(_____)

⑨ 以上を踏まえてバイアル外部の抗癌剤残存の可能性 (可能性は考えられる、原則なし)

アンケートは以上です、ご協力ありがとうございました。

図 1 製薬会社各社へのアンケート項目

よびパクリタキセル注 100 mg / 16.7 mL 「NK」では 50.4 cm²であった。検体数は、各薬剤 3 ロット以上で 1 ロットにつき 3 検体以上を対象とした。LC-MS/MS による薬物量測定は、就実大学薬学部総合医療薬学講座にて行った。

標準品および内部標準物質として、次の各試薬を用いた。5-Fluorouracil (5-FU; Sigma, F6627), 5-Bromouracil (5-BrU; ALDRICH, 852473), Cyclophosphamide (CPA; Wako, 030-12953), Hexamethylphosphoramide (HMP; ALDRICH, H11602), Gemcitabine hydrochloride (GEM; Sigma, G6423), 2'-Deoxycytidine (2-dC; Sigma,

D3897), Pemetrexed disodium (PEM; Toronto Research Chemicals Inc), 4-[N-(2,4-Diamino-6-pteridiny-methyl)-N-methylamino]benzoic acid · 1/2HCl · xH₂O (DAMPA; ALDRICH, 861553), Paclitaxel (PTX; Sigma, T7402), Docetaxel (DTX; Fluka, 01885). それぞれを精製水またはメタノールに溶解して 1 mg/mL または 0.1 mg/mL (DAMPA のみ) のストック溶液を調製し、標準曲線の作成に使用した。その他、試薬調製または HPLC の移動相として用いる 0.1% ギ酸、アセトニトリルおよびメタノールはいずれも HPLC グレードのものを使用した。

(2) 測定方法

対象医薬品のバイアルを 100 mL または 300 mL サンプル瓶に入れ、バイアル先端の金属およびキャップ部位が浸らない高さまでメタノールを満たし、超音波洗浄器で 10 分間処理した。サンプル瓶内のメタノールを全量ナスフラスコに移し、エバポレーターにて濃縮乾固した後、各薬物の測定用溶解液をそれぞれ 0.6 mL 添加、回収し、内部標準物質を加えたものを測定用サンプルとして、LC-MS/MS により薬物量を測定した。HPLC システムは Agilent 1100 Series (Agilent, Waldbronn, Germany)

を用い、カラムは CAPCELL PAK C18 MGII S5 (2.0 mmID × 100 mm, particle size 5 μm) (SHISEIDO, Tokyo, Japan) を用いた。また、質量分析は API2000 LC-MS/MS System (ABSciex, Toronto, Canada) で行い、得られたピーク値は, Analyst® Software 1.3.1 (ABSciex) にて解析した。

結 果

1. 製薬会社へのアンケート調査

38 社のうち、4 社は回答拒否や公表しない場合

図 2 製薬会社へのアンケート結果

バイアルの外部洗浄 (A), バイアル外部の拭き取り (B), バイアルの滅菌作業 (C), 目視検査の方法 (D), バイアルの抜き取り調査 (E), 外部残存について検討した工程にて製造 (F), 外部残存に対する対応 (G) および、抗がん剤残存の可能性 (H) の計 8 項目に対する回答結果を示す。横軸はすべて、各選択肢に回答した品目数 (件) を示している。

にのみアンケートの使用を許可するものであったため、上記4社を集計から除外した27社83品目（全112品目中：回答率74.1%）の回答について集計を行った。

回答を得た83品目中、81品目（97.6%）においては、製造工程でバイアルの外部洗浄が行われており、洗浄時期は薬剤の充填後が39品目（47.0%）と最も多く、次いで充填前後両方が30品目（36.1%）であった（図2A）。また、バイアル表面の拭き取りの有無については、半数以上の52品目（62.7%）で行われておらず、拭き取りが行われているのは29品目（34.9%）のみであった。また、この29品目中11品目が薬剤の充填後に拭き取りが行われていたが、70品目については不明・未回答であった（図2B）。バイアルの滅菌作業については、45品目で行われていた。なお、滅菌済みのバイアルを使用しているため滅菌作業は行っていない、無菌環境での調製のため滅菌の必要がない等の回答は不明・未回答として集計を行い、19品目（22.9%）であった（図2C）。製品検査の有無については、目視52品目（62.7%）、機械等6品目（7.2%）であり、非公開といった回答は不明・未回答として集計を行い12品目（14.5%）であった（図2D）。

次に、製造後の注射薬バイアルの抜き取り・確認作業の実施状況と、抗がん薬成分残存の可能性に対する実態についても検討した。製造後の注射薬バイアルの抜き取り調査については、実際に残存成分の測定を行っているまたは行ったことがあるが23品目（27.7%）であり、44品目（53.0%）で行われていなかった（図2E）。また、外部残存の可能性について検討した工程にて製造を行っているとは回答した品目は66品目（79.5%）と高率であったが、そのうち実際に残存成分の測定を一度でも行ったことがあるものは23品目（34.8%）にとどまり、全ての品目で測定は行われていなかった。製造工程にて外部残存の可能性について検討を行い製造しているが、実際に測定を行っていない品目は36品目あったが、その全てで抗がん薬の残存の可能性はないと回答していた（図2F, 2H）。また製造工程での外部残存への対応について、対応済みと回答した64品目のなかで製造工程を再

検討している品目は、図2Eの抜き取り時の残存成分の確認で「行ったことがある」と回答した3品目のみであった（図2G）。最後に上記の結果を踏まえ抗がん薬の外部残存の可能性について、可能性ありと回答したのは11品目（13.3%）であり、製造会社としては2社だけで、後の25社は可能性なしとの回答であった。

2. 測定品目の選定とバイアル表面における成分付着量の測定

測定品目を選定するため国立病院機構中国四国グループ内の全22施設に購入数量の調査を行った結果を表1に示す。今回我々は、表1のなかから使用数量の多い成分として5薬剤を選定し、10品目（5-FU注250 mg、5-FU注1000 mg、注射用エンドキサン®100 mg、注射用エンドキサン®500 mg、ジェムザール®注射用200 mg、ジェムザール®注射用1 g、アリムタ®注射用100 mg、アリムタ®注射用500 mg、パクリタキセル注30 mg / 5 mL「NK」、パクリタキセル注100 mg / 16.7 mL「NK」）のLC-MS/MSによる微量測定系により、バイアル表面に付着する抗がん薬成分を実際に測定した。GEMの検出下限は6 ng/vialであり、それ以外の4薬剤はいずれも3 ng/vialまで検出可能

表1 国立病院機構中国四国グループにおける注射用抗がん薬購入数量上位品目（2012年度）

順位	医薬品名
1	5-FU注250 協和（5-FU注250 mg）
2	5-FU注1000 mg
3	ジェムザール®注射用200 mg
4	アバスチン®点滴静注用100 mg / 4 mL
5	パクリタキセル注100 mg / 16.7 mL「NK」
6	ハーセプチン®注射用150
7	ジェムザール®注射用1 g
8	アリムタ®注射用100 mg
9	トボテシン®点滴静注40 mg
10	タキソテール®点滴静注用20 mg
11	注射用エンドキサン®500 mg
12	アバスチン®点滴静注用400 mg / 16 mL
13	エルブラット®点滴静注液100 mg
14	カンプト®点滴静注40 mg
15	シスプラチン点滴静注50 mg「マルコ」
16	注射用エンドキサン®100 mg
17	シスプラチン点滴静注100 mg「マルコ」
18	タキソール®注射液100 mg
19	キロサイド®注20 mg
20	プラトシン注10

な微量測定系を構築した。また、いずれの薬剤測定においても、ピークは認められるが、測定下限未満のものは、検出限界未満として「<3」または「<6」、ピークが全く認められないものを「ND」と表記した。

5-FU 注では、250 mg および 1000 mg いずれも、成分であるフルオロウラシルの付着はほとんど認められなかった。250 mg バイアルでは 30 検体 (3 ロット) 中、わずか 1 検体のみ検出限界未満であった (表 2a)。1000 mg バイアルでは 25 検体 (5 ロット) 中、5 検体で FU が検出され、うち 1 検体からは 5.9 ng/vial の濃度が検出され、4 検体は検出限界未満であった (表 2b)。

注射用エンドキサン® では、100 mg バイアル 30 検体 (3 ロット) および 500 mg バイアル 9 検体 (3 ロット)、全ての検体でピークが検出された。

100 mg バイアルでは、30 検体中 3 検体で 10 ng 以上の CPA が検出され、また、500 mg バイアルでも 9 検体中 4 検体で 6 ng 以上の CPA の付着が検出された (表 3a および 3b)。

また、ジェムザール® 注射用でも、200 mg および 1 g バイアルの両方で GEM の付着が認められた。200 mg バイアルでは、9 検体中 1 検体のみで 9.47 ng の GEM が検出されたが、1 g バイアルでは全てのバイアルで 30 ng 以上の GEM 付着が検出された (表 4a および 4b)。さらに、3 ロット中 1 ロット (表 4b, Lot F) では、2 検体で 1000 ng を超える量の GEM が付着していたことから、ジェムザール® 注射用は、全体的に GEM が付着しているだけでなく、その付着量はロットによって大きく異なることが示唆された。

一方、アリムタ® 注射用では、100 mg バイアル

表 2 5-FU 注のバイアル表面に付着したフルオロウラシル量

a. 5-FU 注 250 mg

Lot	No	ng/vial
A	001	ND
	002	ND
	003	ND
	004	ND
	005	ND
	006	ND
	007	ND
	008	ND
	009	< 3
	010	ND
B	011	ND
	012	ND
	013	ND
	014	ND
	015	ND
	016	ND
	017	ND
	018	ND
	019	ND
	020	ND
C	021	ND
	022	ND
	023	ND
	024	ND
	025	ND
	026	ND
	027	ND
	028	ND
	029	ND
	030	ND

b. 5-FU 注 1000 mg

Lot	No	ng/vial
A	001	ND
	002	ND
	003	ND
	004	ND
	005	5.90
B	006	ND
	007	ND
	008	ND
	009	ND
	010	ND
C	011	ND
	012	ND
	013	ND
	014	ND
	015	ND
D	016	ND
	017	ND
	018	ND
	019	ND
	020	< 3
E	021	ND
	022	ND
	023	< 3
	024	< 3
	025	< 3

ND: not detected, < 3: 検出限界未満.

表3 注射用エンドキサンのバイアル表面に付着したシクロホスファミド量

a. 注射用エンドキサン®100 mg

Lot	No	ng/vial	Lot	No	ng/vial	Lot	No	ng/vial
A	001	< 3	B	011	< 3	C	021	< 3
	002	10.28		012	< 3		022	< 3
	003	< 3		013	< 3		023	< 3
	004	< 3		014	< 3		024	100.69
	005	< 3		015	< 3		025	< 3
	006	< 3		016	< 3		026	< 3
	007	20.74		017	< 3		027	< 3
	008	< 3		018	< 3		028	< 3
	009	< 3		019	< 3		029	< 3
	010	< 3		020	< 3		030	< 3

b. 注射用エンドキサン®500 mg

Lot	No	ng/vial	Lot	No	ng/vial	Lot	No	ng/vial
D	001	18.43	E	004	< 3	F	007	< 3
	002	15.50		005	8.19		008	< 3
	003	6.91		006	< 3		009	< 3

< 3: 検出限界未満

表4 ジェムザール注, アリムタ注およびパクリタキセル注のバイアル表面に付着したゲムシタビン, ペメトレキセドおよびパクリタキセル量

a. ジェムザール® 注射用 200 mg

Lot	No	ng/vial	Lot	No	ng/vial	Lot	No	ng/vial
A	001	9.47	B	004	< 6	C	007	< 6
	002	< 6		005	< 6		008	< 6
	003	< 6		006	< 6		009	< 6

b. ジェムザール® 注射用 1 g

Lot	No	ng/vial	Lot	No	ng/vial	Lot	No	ng/vial
D	001	69.19	E	004	46.22	F	007	1005.64
	002	31.19		005	42.03		008	393.27
	003	53.19		006	37.12		009	1082.38

< 6: 検出限界未満

c. アリムタ® 注射用 100 mg

Lot	No	ng/vial	Lot	No	ng/vial	Lot	No	ng/vial
A	001	< 3	B	004	ND	C	007	< 3
	002	< 3		005	ND		008	< 3
	003	< 3		006	ND		009	< 3

d. アリムタ® 注射用 500 mg

Lot	No	ng/vial	Lot	No	ng/vial	Lot	No	ng/vial
D	001	ND	E	004	ND	F	007	< 3
	002	ND		005	ND		008	< 3
	003	ND		006	ND		009	< 3

ND: not detected, < 3: 検出限界未満

e. パクリタキセル注 30 mg / 5 mL 「NK」

Lot	No	ng/vial	Lot	No	ng/vial	Lot	No	ng/vial
A	001	ND	B	004	ND	C	007	ND
	002	ND		005	ND		008	ND
	003	ND		006	ND		009	ND

f. パクリタキセル注 100 mg / 16.7 mL 「NK」

Lot	No	ng/vial	Lot	No	ng/vial	Lot	No	ng/vial
D	001	ND	E	004	ND	F	007	ND
	002	ND		005	ND		008	ND
	003	ND		006	ND		009	ND

ND: not detected

では9検体中6検体（2ロット）、500 mg バイアルでは3検体（1ロット）で、検出限界未満のPEM付着が検出された（表 4c および 4d）。表 4c と 4d に示されるように、アリムタ®注射用では、PEM付着の有無がロットにより明確に分かれていた。また、パクリタキセル注では、30 mg バイアルおよび 100 mg バイアルともに全ての検体で PTX は検出されなかった（表 4e および 4f）。

考 察

今回の研究で、我々はまず抗がん薬汚染の状況と製薬会社の実態を把握することを目的に、アンケート調査を実施した。洗浄はほぼ全てのバイアルで行われており、行っていないとしたものも、無菌状態のバイアルを使用しているため洗浄の必要がないといった回答であった（図 2A）。拭き取りについては、実施していない品目が52品目と全体の62.7%が回答したため、不明・未回答が70品目（84.3%）となったと考えられる（図 2B）。抗がん薬のバイアル表面汚染については、外部残存について検討した工程にて製造を行っているとの回答が66品目（79.5%）と高率であったが、実際に測定を行っているまたは行ったことがあるのは66品目中の23品目（34.8%）に留まり、不明・未回答の7品目を除く残りの36品目については、測定していないにもかかわらずその全てが外部残存の可能性はないと回答していた（図 2F, 2H）。また、今後の対応としては、製造行程の見直しを検討しているのは、「測定を行ったことがある」と回答した3品目のみで、外部残存について検討した工程が必ずしも実際の測定をもって行われていない可能性が示唆された。（図 2E, 2F, 2G）。同様に、バイアル表面の汚染の可能性についても70品目（84.3%）が汚染の可能性はないと回答していた（図 2H）。アンケートは回答しやすいように選択式とし、補足を書き込めるように空欄を設ける形式としたが、バリデーション結果まで添付して担当者が補足説明を申し出た会社もあれば、補足の記述が全くなく選択肢だけの回答の会社もあり、それ以上の詳細はわからなかった。また、製造会社と販売会社が異なる

製品の場合は、契約上アンケートには答えられず非公開といった回答もあり、これら各製薬会社の対応から、抗がん薬汚染に対する関心や意識には相違があると考えられた。また、11社から回答が得られなかったことや、山口大学医学部附属病院でも同様にバイアル外装の汚染に関するアンケート調査が行われており、定期的に測定を行っていない品目やバイアルの表面の汚染の可能性があると答える製薬会社もあると報告している（大坪ら、注射薬抗がん剤容器表面への成分残留についての調査、第22回日本医療薬学会年会、2012年10月、新潟）。そのため、実際に抗がん薬成分の付着量を測定し、汚染状況を数値化して評価する必要があると考え、バイアル表面における成分付着量を測定した。

バイアル表面への成分付着量を実測するにあたり、使用量が多く、より被曝の可能性の高い品目を優先的に測定することとした。そこで、国立病院機構のネットワークを利用し、2012年度の抗がん薬の購入数量について調査を行った。取り扱い時の被曝という点では、使用数量がより実態を反映していると考えられたが、実際の使用数量を把握することは困難なため、購入数量で代替するものとした。その結果、5-FU注250 mgと同注1000 mgだけで全購入数量の18.9%を占める結果となった。理由としては、大腸がんで汎用されるFOLFOX、FOLFIRIレジメンやFP療法などに代表される連日投与での使用量の多さが要因であると考えられた。また、GEM、PTXともに投与回数が多いウィークリーレジメンが存在する薬剤が上位を占める結果となった。これらの結果から、今回は5-FU注、注射用エンドキサン®、ジェムザール®注射用、アリムタ®注射用およびパクリタキセル注を測定対象とした（表 1）。

測定の結果から、バイアル表面より薬剤が検出されなかったのは、パクリタキセル注「NK」のみであり（表 4e）、CPA および GEM については全ての検体で汚染の可能性が示された（表 3 および表 4a, 4b）。一方、5-FU注では6検体でFUの付着が検出されたが、1検体を除きほとんどが検出限界未満であった（表 2a, 2b）。また、PEMでも検出された成分の付着はいずれも検出限界未

満であったが、汚染の有無がロット間で明確に分かれていた(表 4c, 4d)。今回の測定薬剤のなかで、5-FU および PTX は液剤であるのに対して、CPA, GEM および PEM は凍結乾燥製剤であった。一般的に凍結乾燥製剤と液剤の製造工程を比較した場合、液剤についてはバイアルに抗がん薬が充填された後にただちに完全に打栓されるのに対し、凍結乾燥製剤はバイアルに抗がん薬が充填された後に半打栓の状態での凍結乾燥の工程に移送され、長時間かけて凍結乾燥されるため、液剤に比べ凍結乾燥製剤のほうが表面汚染の可能性が高くなると考えられた。実際に今回の調査においても、液剤のものは 73 検体中 6 検体 (8.2%)、凍結乾燥製剤のものは 75 検体中 66 検体 (88.0%) で汚染が検出された。これらの結果から、凍結乾燥製剤のほうが液剤に比べ、バイアル表面汚染が起こりやすいことが示唆された。

今回、我々は、購入頻度の高い 5 種類の注射用抗がん薬のバイアル表面への抗がん薬成分付着について多検体で調査を行い、バイアル表面が抗がん薬に汚染されており、製品により汚染の傾向が異なることを明らかにした。抗がん薬によるバイアル表面汚染の調査は、欧米では以前から行われている。Connor らは、CPA, 5-FU およびシスプラチンによるバイアルの表面汚染について、2005 年に報告している。³⁾ Connor らの報告では、バイアル表面をフィルターペーパーで拭き取った後、フィルターを過したものをサンプルとして用いている。³⁾ 我々は、こうした拭き取り操作、またはろ過操作による薬物量のロスを抑えるために、バイアルを直接抽出溶媒であるメタノールに浸して抽出する方法を採用している。測定の結果、Connor らの結果では、CPA バイアルについては我々の結果と同様にほとんどのバイアルで CPA による表面汚染が検出されている (1 g バイアルで 16~480 ng/vial, 2 g バイアルで 64~8782 ng/vial)。また国内でも、濱らは、CPA のバイアル表面の拭き取り調査を行い、検証した全てのロットで表面汚染を確認している。⁴⁾ また納品後のバイアルを洗浄することでバイアル表面への被曝対策を行っている。⁴⁾ 一方、今回の我々の調査では、CPA のような揮発性を持たないジェムザール® 注射用

でも、非常に高レベルのバイアル表面汚染が認められた。ジェムザール® 注射用には、主薬であるゲムシタビン塩酸塩と同量の凍結時に膨張する性質を持つ D-マンニトールが含有されており、この性質が凍結乾燥工程において半打栓の状態での凍結が開始されることにより、バイアル表面への付着に関与しているのではないかと考えられる。しかしながら、今回データで示したアリムタ® 注射用でも、ジェムザール注射用と同様、主薬であるペメトレキセドナトリウム水和物と同量の D-マンニトールが添加されているにもかかわらず、バイアル表面汚染はほとんど検出下限以下であった(表 4c および 4d)。以上のことから、ジェムザール® 注射用バイアルで認められた高レベルのバイアル表面汚染は、添加剤である D-マンニトールの膨張性も原因の 1 つとして考えられるが、バイアル製品の製造工程、特に凍結乾燥過程における凍結乾燥の方法 (温度、真空制御プログラムの違い) など複数の要因によって起こっているのではないかと考えている。このように国内外で、抗がん薬によるバイアル表面汚染は注目され、調査されており、CPA や 5-FU, シスプラチン等の使用頻度の高い抗がん薬については調査結果が報告されているが、今回我々が測定した GEM, PEM および PTX については、調査・報告は少ない。また、これらの汚染が人体にとってどの程度有害であるのかも不明である。Sessink らは CPA による環境汚染と発がんリスクについて検討を行っており、CPA による表面汚染が 10 ng/cm² を超えると改善措置やモニタリングによる確認が必要と報告している。⁵⁾ しかしながら、国内ではまだ明確な基準がないのが現状である。

今回の結果からも、製造工程でのバイアル汚染についてはその可能性が否定できず、日常的に大量の抗がん薬のバイアルを取り扱う医療従事者にとっては、被曝を最小限に抑えることが重要である。濱らはバイアルの洗浄により CPA や 5-FU のバイアル汚染は除去できると報告しており、^{6, 7)} 個々の医療機関において、何らかの対策が必要であると考えられる。しかしながら各医療機関での設備面での環境は様々であり、濱らのように総合的な抗がん薬の曝露対策を行っている施設もある

が、⁸⁾ 全ての施設で十分な環境整備は難しいのが現状と思われる。これらの結果を踏まえ、我々は、国立病院機構中国四国グループ内の薬剤師に対し、バイアル表面の汚染の可能性を提示した。それらを予防する一案として無菌調製室への搬入・出庫時には、デイスポザブルのビニール手袋を使用する等の注意喚起を行ってきた。

本報告では、購入頻度の高い注射用抗がん薬のバイアルを中心として、表面の成分付着について多検体での調査を行い表面の汚染と、製品により汚染の傾向が異なることを明らかにした。今後は調査品目および検体数をさらに拡大し、大規模調査を行っていくと同時に、その結果を積極的に外部へ報告していきたいと考えている。また、今回の使用数量の調査では、成分別ではなく商品名別に購入数量を確認しており、先発品や後発品についての情報も含まれている。今回は検討を行っていないが、同一成分製剤間の比較検討も今後の検討課題である。

なお、最近の動向として、平成26年5月に厚生労働省労働基準局安全衛生部化学物質対策課長通知（基安化発0529第2号）が発出された。⁹⁾ 本通知では、発がん性等を有する化学物質を含有する抗がん薬等に対するばく露防止対策について、調製時のばく露防止対策だけでなく、調剤時等の取り扱いにおいても作業手順を策定し関係者への周知徹底を行うよう示されている。医療現場においては、バイアル表面汚染に関するスタッフへの啓蒙および意識改革が喫緊の課題であり、職業被曝を受けないような手順の作成が急務であると我々は考えている。また製薬会社においても、製造工程でのバイアル汚染についての安全性を高めた製品が供給されつつあるが、より安全な製品の供給のために積極的な情報の開示が必要と考えられる。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 鍋島利隆, 東海林徹, 杉浦伸一ほか, 無菌調製ガイドラインの配布と抗癌剤調製に対するガイドライン策定 (抗がん薬の被曝回避に関する提言), 日本病院薬剤師会雑誌, 2008, **44**, 18-20.
- 2) Takeda A, Nakano H, Kadokawa Y, Kimura T, Asada A, Tagami T, Doi T, Kajimura K, Sawabe Y, Doxorubicin Contamination on the External Surfaces of Drug Vials, *Jpn J Pharm Health Care Sci*, 2013, **39**, 711-716.
- 3) Connor TH, Sessink PJ, Harrison BR, Pretty JR, Peters BG, Alfaro RM, Bilos A, Beckmann G, Bing MR, Anderson LM, Dechristoforo R, Surface contamination of chemotherapy drug vials and evaluation of new vial-cleaning techniques: results of three studies, *Am J Health Syst Pharm*, 2005, **62**, 475-84.
- 4) 濱 宏仁, 橋田 亨, 院内における抗がん薬曝露の実態とその対策, 静脈経腸栄養, 2013, **28**, 619-625.
- 5) Sessink PJ, Boer KA, Scheefhals AP, Anzion RB, Bos RP, Occupational exposure to antineoplastic agents at several departments in a hospital, Environmental contamination and excretion of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of exposed workers, *Int Arch Occup Environ Health*, 1992, **64**, 105-112.
- 6) Hama K, Fukushima K, Hirabatake M, Hashida T, Kataoka K, Verification of surface contamination of Japanese cyclophosphamide vials and an example of exposure by handling, *J Oncol Pharm Practice*, 2012, **18**, 201-206.
- 7) Hama K, Hashida T, Kataoka K, Verification of External Surface Contamination of Japanese 5-fluorouracil Vials and Removal of Contamination by Washing the Vials, *Jpn J Pharm Health Care Sci*, 2013, **39**, 451-456.
- 8) 濱 宏仁, 平島正樹, 中西真也, 田中詳二, 橋田 亨, 調製から投与までの総合的な抗がん薬曝露対策の導入とその評価, 医療薬学, 2013, **39**, 700-710.
- 9) 平成26年5月29日, 基安化発0529第2号, 「発がん性等を有する化学物質を含有する抗がん薬等に対するばく露防止対策について」, (厚生労働省労働基準局安全衛生部).