抗がん薬により意図的に表面汚染させたバイアルの水、次亜塩素酸ナトリウムおよびオゾン水による簡易洗浄法を用いた除染効果の検証

濱 宏仁^{*1}, 成橋和正², 杉浦伸一², 中西弘和²

神戸市立医療センター西市民病院 薬剤部¹, 同志社女子大学薬学部²

Verification of the Effect of a Simplified Washing Procedure with Water, Sodium Hypochlorite or Ozone Water on the Decontamination of Intentionally Contaminated Vial Surfaces by Anti-neoplastic Drugs

Koji Hama^{*1}, Kazumasa Naruhashi², Shin-ichi Sugiura² and Hirokazu Nakanishi²

Department of Pharmacy, Kobe City Medical Center West Hospital¹,

Faculty of pharmaceutical Sciences, Doshisha Women's College of liberal Arts²

〔 Received May 29, 2017
Accepted October 14, 2017 〕

We verified the effect of a simplified washing procedure on the decontamination of antineoplastic drugs on vial surfaces.

The vials of Vitamedin[®] were intentionally contaminated with 20 μ L of 5-FU (1000 μ g/20 μ L), cisplatin (10 μ g/20 μ L) or paclitaxel (120 μ g/20 μ L). The vials were soaked in tap water, sodium hypochlorite (NaClO) or ozone water and washed with running tap water or ozone water.

The decontamination rates were 5-FU (95.9-97.0%) > cisplatin (92.7-96.9%) > paclitaxel (68.9-71.3%) in all conditions. Washed by running tap water, it was found viscous 5-FU and cisplatin, which are water-soluble, were decontaminated largely with no significant difference. The decontamination rate of paclitaxel was lower than 5-FU or cisplatin. There were no differences in decontamination effects among the washing conditions. This may be due to the conditions that the amount of intentionally contaminated drugs was large and that the antineoplastic drugs penetrated the paper label. It was revealed the effect of the simplified washing procedure using tap water on decontamination was greater in 5-FU or cisplatin than paclitaxel. From the viewpoint of the amount of anticancer drug decontamination, it is suggested that low level contamination as detected from the vial surface of an anticancer drug can be removed by a simple washing method. Whereas, if the contamination removal rate by the simple washing method is constant, it is impossible to decontaminate by washing only once, and it should be necessary to perform multiple times and/or combined with physical removal to decontaminate completely.

Key words — contaminated vial surfaces, decontamination of vials, water, sodium hypochlorite, ozone, simplified washing procedure

緒 言

本邦に流通している抗がん薬のバイアル表面が抗がん薬で汚染されていることはすでに知られており、¹⁻⁵⁾我々はシクロホスファミド(cyclophosphamide: CP)や5-フルオロウラシル(fluorouracil: 5-FU)注射液で意図的に汚染させたバイアルについて、実験ガラス器具用全自動洗浄機(ジェッ

トウォッシャー)を用いた水洗により除染できることを報告した。^{1,2)}しかし、同方法は専用機器が必要であり、既存設備として専用機器を有していない場合には、通常バイアル洗浄のためだけに設備投資を行うことは考え難く、容易に行える方法ではない。

また、抗がん薬の職業的曝露防止に有用とされている調製時の閉鎖系システム⁶⁻¹⁰⁾の効果は、バ

*〒653-0013 兵庫県神戸市長田区一番町2-4

バイアルの表面汚染を除去しなければ、その環境汚染レベルは低減できないことも明らかにした。⁸⁾ さらに、米国薬局方第 800 章「Hazardous Drugs—Handling in Healthcare Settings」(The United States Pharmacopeial Convention, “General Chapter <800> Hazardous Drugs—Handling in Healthcare Settings”, http://www.usp.org/sites/default/files/usp_pdf/EN/m7808_pre-post.pdf, 2017 年 5 月 23 日)において、「C-PEC(一次レベルエンジニアリングコントロール≡安全キャビネット)内に混入するハザードドラッグ汚染の量は、その容器を拭き取るにより低減できる」と記載されており、バイアルの表面汚染の除去は、環境汚染や職業的曝露を低減するために軽視できない課題である。^{7, 8)}

しかし、バイアルの表面汚染の除去は手間も設備も必要であり、医療現場での実務において、簡便かつ確実に除染ができる方法については確立していない。

最近では、抗がん薬の後発医薬品にはそれらの対策を施した製品が上市されるようになった。例えば、抗がん薬の検出限界未満まで洗浄された製品、ポリエチレンテレフタレート (polyethylene terephthalate: PET) やポリスチレンシートのフィルムで覆ったシュリンク包装製品、バイアルを保護ケースで覆った製品がある。しかし、医薬品の採用や後発医薬品への切替において、考えられるべき観点は、納入価格等の経済面、採用薬剤のメーカーによる drug information (DI) 情報の提供能力、安定供給されるか等、様々な観点から検討されるのが通例であり、必ずしも曝露防止対策が優先されるとは限らない。また、シュリンク包装の製品であっても表面汚染しているとの報告があり、¹¹⁾ 従って、職業的曝露の防止の観点からは、納品時に自施設でバイアル洗浄することは、有効な手段と考えられる。

そこで、施設内の既存の設備で行うことができる洗浄方法で医療現場の実務において簡便に行える簡易洗浄法を考案し、意図的に汚染させたバイアルを水、または抗がん薬の除染効果がある次亜塩素酸ナトリウム (NaClO)、オゾン水^{9, 12, 13)} により洗浄した場合のバイアルの除染効果を検証した。

方 法

1. 対象抗がん薬の汚染バイアルの作製

一般に凍結乾燥製剤は、水で容易に溶解すると考えられ、バイアル表面に付着している凍結乾燥した薬剤は、バイアル表面に付着した場合に乾燥・固化していることが考えられる液状製剤に比べて、洗浄により比較的除去されやすいと考えられる。そこで、バイアル表面に付着残存した抗がん薬を簡易洗浄法で除去することを目的とした実験系での除染検討を行う対象薬として、本邦のバイアル汚染が報告されている抗がん薬^{2, 3)} (松尾宏一, 江川 孝, 島田憲一, 三島健一, 和田依子, 樋口美奈子, 佐々木好美, 岩坪沙奈恵, 五味田裕, 藤原道弘, 抗がん薬のバイアル表面汚染の微量分析: 各社パクリタキセル製剤の結果, 日本医療薬学会年会講演要旨集 第 22 回, 2012, 新潟, p284.) のなかで液状薬剤を選択した。当院において使用頻度の高い殺細胞性抗がん薬のうち、水溶性薬剤として 5-FU (50 mg/mL, 5-FU 注 1,000 mg, 協和発酵キリン(株), 東京), シスプラチン (cisplatin: CDDP) (0.5 mg/mL, シスプラチン点滴静注 50 mg 「マルコ」, (株)ヤクルト, 東京) を、非水性薬剤としてインタビューフォームで水にほとんど溶けないとされているパクリタキセル (PTX) (6 mg/mL, パクリタキセル注射液 100 mg 「NP」, ニプロ(株), 大阪) を対象の抗がん薬とした。

バイアルの汚染条件を統一させるため、抗がん薬ではないビタメジン® 静注用バイアル瓶 (第一三共(株), 東京) を使用し、汚染バイアルを次のように作製した。

各種抗がん薬 10 μ L を、ポリプロピレン製ピペットチップを装着したマイクロピペットで採取し、バイアル瓶を横にした状態で、紙ラベル貼付の隙間のガラス面 (7 $\times$ 25 mm) にピペットチップの先端を使って塗布し、さらに 10 μ L を隣接する紙ラベル面 (7 $\times$ 25 mm) にも塗布した。すなわち、バイアル側面の約 3.5 cm² に各種抗がん薬 20 μ L を塗布した (初期付着量は、5-FU 1,000 μ g, CDDP 10 μ g, PTX 120 μ g)。その後、塗布面が上になるように 24 時間放置して乾燥させた。

2. 除染方法および検体採取

各抗がん薬毎に、7本の抗がん薬を塗布したバイアルをメッシュ状に穴の開いたポリプロピレン製カゴ（ベンリー籠 No.3, 34.5×28×8 cm, (株) ASAKURA, 奈良）に入れ、さらにそのカゴを重ねてバイアルを挟み込み、以下のプール浸漬時にそれらが浮かないことを確認した。そのカゴを、片側を数 cm 程度持ち上げ斜めに傾けた水道水を貯水したプール（37.5×37.5×9 cm の約 1/2 量：約 6.3 L）に 10 分間浸漬後、そのプール上流部分から約 2.7 L/min の水道水で 10 分間流水洗浄を行った（図 1）。

なお、上記プールの浸漬に使用した浸漬液および流水洗浄条件の組み合わせは、以下の 3 条件について検討した。除染条件（1）は「水道水による浸漬 + 水道水による流水」、除染条件（2）は 6% NaClO（ハイター〔花王（株）, 東京, 6% NaClO, 0.1% 水酸化ナトリウム含有〕を希釈した「0.1% NaClO による浸漬 + 水道水による流水」、除染条件（3）は、汚染条件（1）の水道水をオゾン水（〔オゾン水発生装置（特別注文製品）, (株) タムラテコ, 大阪〕を使用し作成）に置き換えた場合として「オゾン水（4.5～4.8 ppm）による浸漬 + オゾン水による流水」とした。

洗浄後に物理的に除去されてしまうおそれをなくすために、バイアルをそのまますぐにチャック付袋に 1 本ずつ収納し、冷凍保存し検体とした（各 $n = 7$ ）。

図 1 流水洗浄の様子

3. 抽出・分析

各検体から各除染条件におけるバイアル表面残存量を以下の通り分析した。

検体を入れたチャック付袋に抽出液（5-FU：水, PTX：「水：アセトニトリル = 1：1」混液, CDDP：硝酸希釈液）10 mL を入れて約 15 秒間手で袋を揉むことにより抽出し、5-FU および PTX は液体クロマトグラフ タンデム四重極型質量分析計（LC/MS/MS）、CDDP は誘導結合プラズマ質量分析計（ICP/MS）で定量した（検出限界は、5-FU：1 ng, PTX：5 ng, CDDP：9 ng）。CDDP は、得られた白金量から CDDP 製剤量に換算した。

抽出および分析は、シオノギ分析センター（株）、摂津、に依頼し行った。

4. 解析

洗浄後に検出されたバイアル表面残存量から各抗がん薬の液量換算値（残存液量）を、また〔（初期付着量）－（バイアル表面残存量）〕で除染量を、さらに〔（初期付着量 20 μ L－残存液量）/ 初期付着量 20 μ L〕× 100 で除染率を算出した。残存液量の比較は、除染条件が同一の場合における 5-FU, PTX, CDDP の各データを比較し、また同薬剤における除染条件（1）、（2）、（3）の各データについても比較を行った。その比較は、得られたデータが正規分布であることを確認したうえで、Burtlet 検定によりデータが不等分散であることを確認し、Steel-Dwass 法の多重検定により解析を行い、 $P < 0.05$ を有意差ありとした。

結 果

1. 対象抗がん薬の汚染バイアルの作製

抗がん薬を塗布し乾燥後のバイアルは、5-FU, CDDP はいずれも白く乾燥した状態が確認されたが、PTX では、数本のバイアルでガラス面より盛り上がった半乾燥状態が観察された。各抗がん薬共に、ガラス面に塗布した薬液が紙ラベル断面部分から浸透し紙が変色した状態、および紙ラベル上に塗布した薬液がその表面から直接ラベルに浸透した状態が観察され、乾燥状態のバイアルの紙ラベルの該当部分だけが濡れているように見え

る状態であった (図 2)。

除染条件 (1) のバイアル表面残存量, 残存量, 除染量および除染率は, 5-FU がそれぞれ $8.77 \times 10^3 \sim 5.73 \times 10^4$ ng (平均 2.99×10^4 ng), $0.18 \sim 1.15$ μ L (平均 0.60 μ L), $(9.70 \pm 0.19) \times 10^5$ ng (平均 $\pm$ 標準偏差, 以下同様), $97.0 \pm 1.9\%$ (平均 $\pm$ 標準偏差, 以下同様), CDDP が同 $1.54 \sim 4.30 \times 10^2$ ng (平均 3.09×10^2 ng), $0.31 \sim 0.86$ μ L (平均 0.62 μ L), $(9.69 \pm 0.09) \times 10^3$ ng, $96.9 \pm 0.9\%$, PTX では同 $2.08 \sim 4.43 \times 10^4$ ng (平均 3.56×10^4 ng), $3.47 \sim 7.38$ μ L (平均 5.94 μ L), $(8.44 \pm 0.82) \times 10^4$ ng, $70.3 \pm 6.9\%$ であった。

除染条件 (2) のバイアル表面残存量, 残存量, 除染量および除染率は, 5-FU がそれぞれ $1.15 \sim 6.10 \times 10^4$ ng (平均 2.65×10^4 ng), $0.23 \sim 1.22$ μ L (平均 0.53 μ L), $(9.74 \pm 0.19) \times 10^5$ ng, $97.4 \pm 1.9\%$, CDDP が同 $4.30 \times 10^2 \sim 1.02 \times 10^3$ ng (平均 7.27×10^2 ng), $0.86 \sim 2.04$ μ L (平均 1.45 μ L), $(9.27 \pm 0.19) \times 10^3$ ng, $92.7 \pm 1.9\%$, PTX が同 $2.26 \sim 4.46 \times 10^4$ ng (平均 3.45×10^4 ng), $3.77 \sim 7.43$ μ L (平均 0.53 μ L), $(8.55 \pm 0.91) \times 10^4$ ng, $71.3 \pm 7.6\%$ であった。

除染条件 (3) のバイアル表面残存量, 残存量, 除染量および除染率は, 5-FU がそれぞれ $1.19 \sim 7.78 \times 10^4$ ng (平均 4.10×10^4 ng), $0.24 \sim 1.56$ μ L (平均 0.82 μ L), $(9.59 \pm 0.23) \times 10^5$ ng, $95.9 \pm 2.3\%$, CDDP が同 $2.23 \sim 4.56 \times 10^2$ ng (平均 3.33×10^2 ng), $0.45 \sim 0.91$ μ L (平均 0.67 μ L), $(9.67 \pm 0.10) \times 10^3$ ng, $96.7 \pm 1.0\%$, PTX が同 $2.28 \sim 4.82 \times 10^4$

ng (平均 3.73×10^4 ng), $(8.27 \pm 1.00) \times 10^4$ ng, $3.80 \sim 8.03$ μ L (平均 6.22 μ L), $68.9 \pm 8.4\%$ であった。

簡易洗浄法による各抗がん薬初期付着量 (20 μ L) の除染後に検出された残存量は, 除染条件 (1) ~ (3) の全ての条件で, PTX が 5-FU, CDDP よりも有意に多かった。また, CDDP の残存量は, 除染条件 (2) が除染条件 (1), (3) よりも有意に多く, 除染条件によって除染効果に違いがみられた。(表 1)

すなわち, 初期添加量が全て同じことから, 水による抗がん薬の除染率は, [5-FU, CDDP] > PTX, 0.1%NaClO およびオゾン水による除染率も同様に [5-FU, CDDP] > PTX であった。抗がん薬別の除染率は, 5-FU, PTX では除染条件によって差はみられず, CDDP では [水, オゾン水] > 0.1%NaClO であった。

考 察

本研究では, 各種抗がん薬のバイアルへの付着条件を統一するために, 紙ラベルが貼付されているビタメジン®のバイアルを用いた。液体粘度の高い 5-FU を含め, 3 種の抗がん薬の塗布後に, 紙ラベルの浸透 (図 2) 並びにその後の乾燥に十分な時間をおいて, 除染実験に用いている。

また, 方法で設定した浸漬時間は, 既報のジェットウォッシャーを用いた水洗時間が 10~20 分であった^{1,2)} ことから 10 分間の浸漬, 10 分間の流水とした。さらに流水時間の設定は, 事前に行った水溶性色素を滴下した同プールでの同水量の流水による目視での澄明化に約 5 分を要したことを確認しており, 10 分間の流水によりプール内の貯水が入れ替わると判断し設定した。これらの条件は, 実務的に使用することを想定し, より除染効果が高くなると考えられる長時間にわたる洗浄条件の設定とはしなかった。

水溶性薬剤の 5-FU と CDDP では, 「水道水による浸漬 + 水道水による流水」による除染条件で約 9 割以上の除染率であり, 粘度が生理食塩液より高い 5-FU (25℃での水に対する相対粘度は 144.7%¹⁴⁾) の場合でも, 残存量には有意差は

図 2 抗がん薬を付着させたバイアルの乾燥後の状態
A: 塗布した抗がん薬が白いリング状に乾燥している (矢印)
B: 塗布した抗がん薬が紙ラベル表面から浸透 (○囲み右側) またはその断面から染込んだ状態 (○囲み左側)

表 1 各条件下での抗がん薬除染効果

除染条件		(1) 水道水による浸漬 + 水道水による流水					(2) 0.1% NaClO による浸漬 + 水道水による流水					(3) オゾン水による浸漬 + オゾン水による流水				
抗がん薬	初期付着量	検体番号	バイアル表面残存量 (ng)	(μL)	除染量 (ng)	除染率 (%)	検体番号	バイアル表面残存量 (ng)	(μL)	除染量 (ng)	除染率 (%)	検体番号	バイアル表面残存量 (ng)	(μL)	除染量 (ng)	除染率 (%)
5-FU (50 mg/mL)	20 μL (1.00 × 10 ⁶ ng)	FU (1)-1	4.86 × 10 ⁴	0.97	9.51 × 10 ⁵	95.1	FU (2)-1	4.49 × 10 ⁴	0.90	9.55 × 10 ⁵	95.5	FU (3)-1	7.78 × 10 ⁴	1.56	9.22 × 10 ⁵	92.2
		FU (1)-2	5.73 × 10 ⁴	1.15	9.43 × 10 ⁵	94.3	FU (2)-2	2.06 × 10 ⁴	0.41	9.79 × 10 ⁵	97.9	FU (3)-2	4.38 × 10 ⁴	0.88	9.56 × 10 ⁵	95.6
		FU (1)-3	3.45 × 10 ⁴	0.69	9.66 × 10 ⁵	96.6	FU (2)-3	1.17 × 10 ⁴	0.23	9.88 × 10 ⁵	98.8	FU (3)-3	5.13 × 10 ⁴	1.03	9.49 × 10 ⁵	94.9
		FU (1)-4	1.36 × 10 ⁴	0.27	9.86 × 10 ⁵	98.6	FU (2)-4	6.10 × 10 ⁴	1.22	9.39 × 10 ⁵	93.9	FU (3)-4	4.71 × 10 ⁴	0.94	9.53 × 10 ⁵	95.3
		FU (1)-5	8.77 × 10 ³	0.18	9.91 × 10 ⁵	99.1	FU (2)-5	1.69 × 10 ⁴	0.34	9.83 × 10 ⁵	98.3	FU (3)-5	1.33 × 10 ⁴	0.27	9.87 × 10 ⁵	98.7
		FU (1)-6	3.36 × 10 ⁴	0.67	9.66 × 10 ⁵	96.6	FU (2)-6	1.86 × 10 ⁴	0.37	9.81 × 10 ⁵	98.1	FU (3)-6	4.19 × 10 ⁴	0.84	9.58 × 10 ⁵	95.8
		FU (1)-7	1.29 × 10 ⁴	0.26	9.87 × 10 ⁵	98.7	FU (2)-7	1.15 × 10 ⁴	0.23	9.89 × 10 ⁵	98.9	FU (3)-7	1.19 × 10 ⁴	0.24	9.88 × 10 ⁵	98.8
		平均	2.99 × 10 ⁴	0.60	9.70 × 10 ⁵	97.0	平均	2.65 × 10 ⁴	0.53	9.74 × 10 ⁵	97.4	平均	4.10 × 10 ⁴	0.82	9.59 × 10 ⁵	95.9
CDDP (10 mg / 20 mL)	20 μL (1.00 × 10 ⁴ ng)	CDDP (1)-1	3.49 × 10 ²	0.70	9.65 × 10 ³	96.5	CDDP (2)-1	4.30 × 10 ²	0.86	9.57 × 10 ³	95.7	CDDP (3)-1	2.26 × 10 ²	0.45	9.77 × 10 ³	97.7
		CDDP (1)-2	2.68 × 10 ²	0.54	9.73 × 10 ³	97.3	CDDP (2)-2	6.38 × 10 ²	1.28	9.36 × 10 ³	93.6	CDDP (3)-2	2.23 × 10 ²	0.45	9.78 × 10 ³	97.8
		CDDP (1)-3	1.54 × 10 ²	0.31	9.85 × 10 ³	98.5	CDDP (2)-3	8.96 × 10 ²	1.79	9.10 × 10 ³	91.0	CDDP (3)-3	2.58 × 10 ²	0.52	9.74 × 10 ³	97.4
		CDDP (1)-4	3.02 × 10 ²	0.60	9.70 × 10 ³	97.0	CDDP (2)-4	7.45 × 10 ²	1.49	9.26 × 10 ³	92.6	CDDP (3)-4	4.13 × 10 ²	0.83	9.59 × 10 ³	95.9
		CDDP (1)-5	4.30 × 10 ²	0.86	9.57 × 10 ³	95.7	CDDP (2)-5	1.02 × 10 ³	2.04	8.98 × 10 ³	89.8	CDDP (3)-5	4.56 × 10 ²	0.91	9.54 × 10 ³	95.4
		CDDP (1)-6	3.68 × 10 ²	0.74	9.63 × 10 ³	96.3	CDDP (2)-6	7.13 × 10 ²	1.43	9.29 × 10 ³	92.9	CDDP (3)-6	3.61 × 10 ²	0.72	9.64 × 10 ³	96.4
		CDDP (1)-7	2.92 × 10 ²	0.58	9.71 × 10 ³	97.1	CDDP (2)-7	6.47 × 10 ²	1.29	9.35 × 10 ³	93.5	CDDP (3)-7	3.93 × 10 ²	0.79	9.61 × 10 ³	96.1
		平均	3.09 × 10 ²	0.62	9.69 × 10 ³	96.9	平均	7.27 × 10 ²	1.45 ^{* 2} ◆◆5	9.27 × 10 ³	92.7	平均	3.33 × 10 ²	0.67	9.67 × 10 ³	96.7
PTX (100 mg / 16.7 mL)	20 μL (1.20 × 10 ⁵ ng)	PTX (1)-1	4.43 × 10 ⁴	7.38	7.57 × 10 ⁴	63.1	PTX (2)-1	2.56 × 10 ⁴	4.27	9.44 × 10 ⁴	78.7	PTX (3)-1	4.24 × 10 ⁴	7.07	7.76 × 10 ⁴	64.7
		PTX (1)-2	3.07 × 10 ⁴	5.12	8.93 × 10 ⁴	74.4	PTX (2)-2	2.26 × 10 ⁴	3.77	9.74 × 10 ⁴	81.2	PTX (3)-2	4.61 × 10 ⁴	7.68	7.39 × 10 ⁴	61.6
		PTX (1)-3	3.82 × 10 ⁴	6.37	8.18 × 10 ⁴	68.2	PTX (2)-3	2.70 × 10 ⁴	4.50	9.30 × 10 ⁴	77.5	PTX (3)-3	3.02 × 10 ⁴	5.03	8.98 × 10 ⁴	74.8
		PTX (1)-4	3.24 × 10 ⁴	5.40	8.76 × 10 ⁴	73.0	PTX (2)-4	4.21 × 10 ⁴	7.02	7.79 × 10 ⁴	64.9	PTX (3)-4	2.28 × 10 ⁴	3.80	9.72 × 10 ⁴	81.0
		PTX (1)-5	4.19 × 10 ⁴	6.98	7.81 × 10 ⁴	65.1	PTX (2)-5	4.07 × 10 ⁴	6.78	7.93 × 10 ⁴	66.1	PTX (3)-5	4.37 × 10 ⁴	7.28	7.63 × 10 ⁴	63.6
		PTX (1)-6	4.12 × 10 ⁴	6.87	7.88 × 10 ⁴	65.7	PTX (2)-6	3.89 × 10 ⁴	6.48	8.11 × 10 ⁴	67.6	PTX (3)-6	2.79 × 10 ⁴	4.65	9.21 × 10 ⁴	76.8
		PTX (1)-7	2.08 × 10 ⁴	3.47	9.92 × 10 ⁴	82.7	PTX (2)-7	4.46 × 10 ⁴	7.43	7.54 × 10 ⁴	62.8	PTX (3)-7	4.82 × 10 ⁴	8.03	7.18 × 10 ⁴	59.8
		平均	3.56 × 10 ⁴	5.94 ^{** 1}	8.44 × 10 ⁴	70.3	平均	3.45 × 10 ⁴	5.75 ^{** 3}	8.55 × 10 ⁴	71.3	平均	3.73 × 10 ⁴	6.22 ^{** 4}	8.27 × 10 ⁴	68.9

検出限界 5-FU 1 ng, PTX 5 ng, CDDP 9 ng. バイアル表面残存量を Steel-Dwvass 法で検定. ^{**1}: $P < 0.01$, vs FU (1) および CDDP (1). ^{**2}: $P < 0.05$, vs FU' (1). ^{**3}: $P < 0.01$, vs FU (2) および CDDP (2).
^{**4}: $P < 0.01$, vs FU (3) および CDDP (3). ◆◆5: $P < 0.01$, vs 「除染条件 (1) および (3)」.

みられなかった。それ故、5-FU または CDDP では水による簡易洗浄方法を用いた除染方法で抗がん薬によるバイアルの表面汚染の大部分を除染できることが明らかとなった。さらに、薬剤の粘性は、水溶性の抗がん薬の水による除染に影響を与えないと考えられた。

一方、除染条件 (1) の水道水での洗浄の場合において、水溶性薬剤の 5-FU、CDDP の 9 割以上の除染率に対し、非水溶性薬剤の PTX の除染率は、約 7 割に留まった。従って、非水溶性の抗がん薬の水洗による除染効果は、水溶性の抗がん薬よりも低いことが示唆された。

さらに我々は、本研究の実験系の確立のために、事前に PTX の PET シュリンク包装を用いて、類似の洗浄実験を一部行っている。PTX (パクリタキセル注射液「NP」、ニプロ(株)) のバイアルサイズの異なる 2 規格の各 1 本の側面 (それぞれ約 2 cm^2 , 約 3.5 cm^2) に、PTX $1.80 \times 10^5\text{ ng}$ を付着させ、本研究とほぼ同等条件で水道水により除染した。その除染率はそれぞれ 86.9, 99.97% で、単純に比較はできないが本研究の除染率を上回っていた。本研究では紙ラベルに浸透した PTX を除染したのに対し、この実験では、PET フィルムのシュリンク包装上に付着した PTX を除染した。この紙ラベルと PET フィルムの初期汚染条件の違いが、除染率に影響を及ぼす可能性があると推測した。

以上より、本研究の水溶性抗がん薬と非水溶性抗がん薬の水洗による除染率の差は、紙に浸透した抗がん薬が、水溶性の場合には水に溶解込み、非水溶性では水に溶解込みにくかったためと推察され、水への溶解込みの違いによって生じた可能性が示唆された。

さらに、抗がん薬の除染効果がある NaClO 水やオゾン水を用いた場合、除染率に影響を与えるかどうか検討した。これについては、水による除染率と変わらず、除染率には影響を与えないという結果であった。

ただし、CDDP の除染に 0.1% NaClO を用いた場合の除染率は、約 9 割以上の除染効果はあったが、有意にほかの 2 つの除染条件の場合の残存液量よりも多く、その除染効果に差がみられた。こ

の理由は定かではないが、著しく除染効果が低下した訳ではなく、これだけで CDDP の除染時に NaClO を用いないほうが、除染効果が高いと断定することは困難である。

しかしながら、これらの結果は、上記簡易洗浄法においては、水道水で十分洗浄可能であることを示している。

本研究の 10 分の浸漬条件において、NaClO とオゾン水による分解効果の上乗せ効果が殆ど発揮されなかったことも、紙ラベルに抗がん薬を浸透させた条件がその理由の 1 つではないかと考えている。

米国薬局方第 800 章では、除染は「HD 残留物を不活性化、中和又は物理的に除去し、それを使い捨て吸収性素材に移行させることにより行う。」とされ、物理的な除去が推奨されている (The United States Pharmacopeial Convention, “General Chapter <800> Hazardous Drugs—Handling in Healthcare Settings”, http://www.usp.org/sites/default/files/usp_pdf/EN/m7808_pre-post.pdf, 2017 年 5 月 23 日)。本研究の検体採取では、全く物理的な汚染除去操作は加えておらず、水洗後にバイアル表面を拭き取る操作を加えれば、さらなる除染効果が期待できると推察された。

本研究の「水道水による浸漬 + 水道水による流水」による除染率は平均 97.0% であり、除去しきれなかった残りは、紙ラベルに浸透した抗がん薬であった可能性が考えられる。我々は、以前に本研究と条件が類似した「紙ラベルに 5-FU 注を吸着させた同バイアルのジェットウォッシャーを用いた水道水による洗浄実験」を行っている。この研究では、5-FU 5 mg を塗布して洗浄し、99.9% 以上の 5-FU が除染されていた。²⁾ 本研究の簡易洗浄方法では、流水のみでの洗浄を行ったが、ジェットウォッシャーのように高い水圧で多量の水で洗浄すれば、除去効果が高くなることが推察された。それ故、例えば本研究方法の洗浄操作の途中でプールの水を入れ替えたり、流水速度を上げることで、除染効果がさらに高くなる可能性が考えられた。

本研究の簡易洗浄方法では、抗がん薬量換算で、5-FU が約 100 μg , CDDP が約 10 μg , PTX が約

80 µg 相当が除染された。本邦に流通する抗がん薬のバイアル表面から検出されている汚染量は、1 バイアルあたり、CP：11～62 ng、5-FU：35～112 ng、CDDP：0.070～144 ng、カルボプラチン：0.21～1630 ng、ドキソルビシン：2.32～12.3 ng と、いずれも本研究で付着させたレベルよりは約 1 log から最大 7 log 低いレベルである。¹⁻⁵⁾

従って、本研究で除去された抗がん薬除染量からの観点では、この簡易洗浄法で除去ができることが示唆された。しかしながら、仮にどのような初期汚染量であっても本簡易洗浄法による汚染除去率が一定であれば、一度の簡易洗浄法のみによる完全な除染は不可能であり、完全除去を目指す場合には、複数回行う、物理的な除去との併用等が必要であると考えられた。

一般に、抗がん薬曝露対策はリスクマネージメントの 1 つとして、曝露量 0 を目指すよりは、曝露量を如何に低いレベルにコントロールするかを目的とすべきと考えられる。また、ジェットウォッシャー等の機器の設置には数十万円以上の費用が必要なのに対し、本研究で使用したポリプロピレン製のカゴは数百円程度で用意が可能である。それらの観点から、本研究の簡易洗浄法は十分実用に値すると考えられた。

以上のことから、抗がん薬による表面汚染のあるバイアルの洗浄については、非水性薬剤では水による除染効果が水溶性薬剤に比べて少し低下すること、および紙ラベル包装の有無で除染効果に違いが出る可能性があることを認識したうえで、本研究で示した簡易洗浄法の除染条件 (1) 「水道水による浸漬 + 水道水による流水」は、実務的にはバイアルの抗がん薬による表面汚染を除染可能な方法であると考えられた。ただし、各施設のシンクの構造上、本研究で使用したプールの容積や流水量が確保できない場合には、除染効果が変わる可能性がある。さらに、洗浄後のプールの貯水液の排水時の周囲への飛散や、室温が極めて高い場合には CP 等が揮発するおそれもあり、¹⁵⁾ そういった観点での配慮も必要である。

また前述通り、抗がん薬表記ラベルの材質が紙と PET フィルムで除染に違いが生じるのであれば、曝露防止の観点からは、紙ラベルの使用は不

適当と考える。ISOPP Standards and Practice では、「汚染フリーの梱包状態で供給することは、製薬会社の責任」とされ、⁶⁾ 今後この点にも配慮した製品の流通が望ましい。

しかしながら、現状では抗がん薬バイアルは抗がん薬曝露の要因の 1 つであり、バイアル洗浄を含めた曝露対策が必要であり、本研究はその方策確立のための 1 つの条件提示となると考える。

謝 辞

本研究は 2016 年度同志社女子大学研究助成金により執り行われた。深く感謝申し上げます。

利益相反

共著者中西弘和は、持田製薬株式会社、藤本製薬株式会社から講演料、株式会社タムラテコ、丸三製薬バイオテック株式会社から研究費の提供を受けている。これらは、本研究結果に影響するものではない。その他全ての共著者に開示すべき利益相反は存在しない。

引用文献

- 1) Hama K, Fukushima K, Hirabatake M, Hashida T, Kataoka, Verification of surface contamination of Japanese cyclophosphamide vials and an example of exposure by handling, *J Oncol Pharm Pract*, 2012, **18**, 201-206.
- 2) 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.
- 3) Naito T, Osawa T, Suzuki N, Goto T, Takada A, Nakamichi H, Onuki Y, Imai K, Nakanishi K, Kawakami J, Comparison of contamination levels on the exterior surfaces of vials containing platinum anticancer drugs in Japan, *Biol Pharm Bull*, 2012, **35**, 2043-2049.
- 4) 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.
- 5) 吉田昭昌, 高見陽一郎, 花田貴恵, 森近俊之, 榎 恒雄, 小倉千奈, 西川大亮, 倉本成一郎, 阿部正博, 田頭尚士, 島田憲一, 江川 孝, 二五田基文, 松久哲章, 抗がん薬のパ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～, 医療薬学, 2015, **41**, 163-172.
 - 6) NIOSH Alert : Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and other Hazardous Drugs in Health Care Settings, Department of health and human services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2004-165, 2004.
 - 7) ISOPP Standards and practice, Safe handling of cytotoxics, *J Oncol Pharm Pract*, 2007, **13** (Suppl), 1-81.
 - 8) 濱 宏仁, 平嶋正樹, 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) 濱 宏仁, 田中詳二, 橋田 亨, オゾン水及び次亜塩素酸ナトリウムを用いた抗がん薬汚染環境の除染効果, 医療薬学, 2015, **41**, 740-749.
 - 10) Yoshida J, Tei G, Mochizuki C, Masu Y, Koda S, Kumagai S, Use of a Closed System Device to Reduce Occupational Contamination and Exposure to Antineoplastic Drugs in the Hospital Work Environment, *Ann Occup Hyg*, 2009, **53**, 153-160.
 - 11) Schierl R, Herwig A, Pfaller A, Groebmair S, Fischer E, Surface contamination of antineoplastic drug vials: comparison of unprotected and protected vials, *Am J Health-Syst Pharm*, 2010, **67**, 428-429.
 - 12) Gohma H, Inoue Y, Asano M, Sugiura S, Testing the degradation effects of three reagents on various anti-neoplastic compounds, *J Oncol Pharm Pract*, 2015, **21**, 268-273.
 - 13) Benvenuto JA, Connor TH, Monteith DK, Laidlaw JL, Adams SC, Matney TS, Theiss JC, Degradation and inactivation of antitumor drugs, *J Pharm Sci*, 1993, **82**, 988-991.
 - 14) 小林由佳, 岩根裕紀, 野崎 歩, 日置三紀, 近藤絢子, 新宮とし子, 中西弘和, 高粘度抗がん薬（フルオロウラシル注射液）のシリンジフィルターの孔径（0.2 μm と0.8 μm ）の違いによる作業負荷の定量化, 医療薬学, 2010, **36**, 723-728.
 - 15) 藪中裕美, 坂口史明, 小林由佳, 中西弘和, 注射用エンドキサン®の揮発性に関する調査, 医療薬学, 2010, **36**, 343-346.