

**【要旨】**

近年、がん治療における化学療法の進歩に伴い薬剤師が取り扱う抗がん薬の種類や量も急激に増加している。2015年7月に販売された曝露ガイドラインでは抗がん薬の外箱を触る際にも个人防护具(PPE: Personal Protective Equipment)の着用が求められている。ガイドラインに掲載されている引用文献は、主に海外の論文であり、それらが本邦で適応できるかは疑問である。そこで今回、本邦内服抗がん薬の外装(外箱)に抗がん薬が付着しているかの検証を行った。3病院3調剤薬局に納品されたゼロダ錠<sup>®</sup>、ティーエスワンカプセル<sup>®</sup>、エスエーワンカプセル<sup>®</sup>、メソトレキサート錠<sup>®</sup>、リウマトレックスカプセル<sup>®</sup>を対象薬品とした。施設内での汚染を防ぐために、納品後直ちに密封容器にいれ、24時間以内に外箱とPTPシート(MTXは瓶)のワイピング試験を行った。測定はシオノギ分析センターに郵送しLC/MS/MS(液体クロマトグラフタンデム四重極型質量分析計)を用いて行った。ゼロダ錠<sup>®</sup>、ティーエスワンカプセル<sup>®</sup>、エスエーワンカプセル<sup>®</sup>からは検出限界を上回る成分は検出されず、リウマトレックスカプセル<sup>®</sup>の一部施設のPTP部位から成分が検出され $3.27 \times 10^{-1}$ と検出限界に近い値だった。メソトレキサート錠<sup>®</sup>からはすべての施設において検出限界を上回る成分が検出された。今回の結果から、本邦では内服ヒート抗がん薬を取り扱う際にPPEの着用を推奨する曝露ガイドラインと異なる結果となった。本試験の結果は、曝露ガイドライン改訂の際に重要なデータとなる。

**【キーワード】**

曝露対策、内服抗がん薬外装、ワイピング試験

### 【背景】

近年、医療者の抗がん薬曝露に対しては大きな問題とされ医師、看護師、薬剤師のなかでも話題となっている。数年前から、抗がん剤の外装にも抗がん薬が付着しているといういくつかの報告を受けて、薬剤師は抗がん薬調製時だけでなく、抗がん薬の箱を開けると時から、PPE を着用することが推奨されている。海外の先行研究では、内服抗がん薬の外装にも付着していることが報告され PPE の着用が推奨され、本邦で発行したガイドラインにも PPE の着用が推奨されている。では、しかし、この試験は海外での試験であり、本邦では同様の結果が得られるかは疑問があり、本邦においての内服抗がん剤の外装への抗がん剤付着を検討する必要があると考えている。

### 【目的】

多施設共同試験にて内服抗がん薬の外装に抗がん剤が付着しているかを検証する

### 【方法】

本研究は、国立がん研究センター東病院、杏林大学医学部付属病院、国立成育医療研究センター、東邦大学医療センター大橋病院、つくし薬局、株式会社ファーコスイルカ薬局、日本調剤株式会社 柏の葉公園薬局からなる 4 病院 3 薬局に納品した測定対象医薬品を対象として行った。それらの薬品は、施設内での抗がん薬付着を防ぐため、納品後直ちに密封容器にいれ保管し、24 時間以内にワイプサンプリング試験を行った。

#### (1) 測定医薬品

測定対象とする医薬品として、エスエーワン配合カプセル T20 (14T / シート：沢井薬品株式会社、大阪)、ティーエスワン配合 OD 錠 T20 (14T / シート：大鵬薬品工業、東京)、ゼローダ錠 300 (10T / シート：中外製薬株式会社、東京)、リウマトレックスカプセル 2mg (2T / シート：ファイザー株式会社、東京)、メトトレキサート錠 2mg (ファイザー製薬/東京)

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 (5FU ; Sigma, F6627, St Louis, MO, USA), Methotrexate (MTX ; Sigma, F6627, St Louis, MO, USA), それぞれを精製水またはメタノールに溶解して 1mg/mL 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、試薬調製または高速液体クロマトグラフィー (high performance liquid chromatography : HPLC) の移動相として用いるアセトニトリル (関東化学、01033-1B, 東京) およびエタノール (関東化学 25183-3B) はいずれも HPLC グレードのものを使用した。

#### (2) ワイプサンプリング方法

1. コットン 1 枚をピンセットで取り、規定の水の量 (表 1) をスポイトで採取し、コットンを湿らせる。
2. 外装、PTP、瓶の表面を拭き取る。その際に、力を入れず、縦拭き→横拭きの順に表面を十分に湿らせながらゆっくりと拭き取り、チャック袋にコットンを回収する。
3. コットンをもう 1 枚用意し、2 度拭き (表 1) を行い、チャック袋にコットンを回収する。
4. 検体は速やかに冷蔵保存を行う。

#### (3) LC-MS/MS による測定方法

##### <カペシタビン>

本分析法は LC/MS/MS (液体クロマトグラフ タンデム四重極型質量分析計) による対象物表面に付着しているカペシタビンの定量法である。対象箇所を拭き取りし、拭き取った基材を水で抽出する。得られた抽出液についてウォーターズ製 LC/MS/MS を用いて、ESI 法のポジティブモードで測定する。移動相としてギ酸/アセトニトリル混液を用いてグラジエント送液を行い分析する。検出限界は 1ng/mL となる。

##### <テガフル>

本分析法は LC/MS/MS (液体クロマトグラフ タンデム四重極型質量分析計) による対象物表面に付着しているテガフルの定量法である。対象箇所を拭き取りし、拭き取った基材を水で

抽出する。得られた抽出液についてウォーターズ製 LC/MS/MS を用いて、ESI 法のネガティブモードで測定する。移動相として水/メタノール混液を用いて愛息らティック送液を行い分析する。検出限界は 0.1ng/mL となる。

<メソトレキサート>

本分析法は LC/MS/MS (液体クロマトグラフ タンデム四重極型質量分析計) による対象物表面に付着しているメソトレキサートの定量法である。対象箇所を拭き取りし、拭き取った基材を水で抽出する。得られた抽出液についてウォーターズ製 LC/MS/MS を用いて、ESI 法のポジティブモードで測定する。移動相としてアンモニア水/メタノール混液を用いてグラジエント送液を行い分析する。検出限界は 0.05ng/mL となる。

#### 【結果】

表 1 と図 1. に示すように、ゼローダ<sup>®</sup>、ティーエスワンカプセル<sup>®</sup>、エスエーワンカプセル<sup>®</sup>からは検出限界を上回る成分は検出されず、リウマトレックスカプセル<sup>®</sup>の一部施設の PTP 部位から成分が検出され  $3.27 \times 10^{-1}$  と検出限界に近い値だった。メソトレキサート錠<sup>®</sup>からはすべての施設において検出限界を上回る成分が検出された。

#### 【考察】

国内外の報告では、錠剤のシートに抗がん薬が付着していることが多数報告されている。現在では、海外と本邦での GMP の基準には違いがないものとされている。医薬品査察協定および医薬品査察共同スキーム (PIC/S) にて GMP 基準統一としてグローバル規模で展開されている。しかし、外部汚染に関する具体的なガイドラインは現在のところ制定されていない。本来、高薬理活性物質に関する封じ込めは、PIC/S ガイドラインに明記され、封じ込め対策の結果として、外部汚染が防止されていなければならない。しかし、外部汚染を測定してロット毎に出荷判定を行うことまでは要求されていないのが現状である。各国の GMP では明確に外部汚染防止手順が法制化されていないが、日本では医療機関や製造従事者といったハザード物質に接触する可能性のある人への安全対策、また環境汚染防止対策が企業の方針に基づき実施された結果、先行研究と異なる結果となったと考察される。本試験の結果から、日本の GMP が他国よりも厳格に実施された可能生が示唆された。

#### 【今後の展望】

本結果をガイドラインに掲載し、調剤薬局での計数調剤において、ゼローダ錠<sup>®</sup>、エスエーワンカプセル<sup>®</sup>、ティーエスワン OD 錠<sup>®</sup>の内服抗がん薬には PPE が必要でないが、パラ錠剤であるメソトレキサート錠 2mg には PPE 着用が推奨されることを伝えていく。

#### 【本研究に関する成果報告】

日本臨床腫瘍薬学会学術集会 2017 のプレナリーセッションにて報告  
Annals of Work exposures and Health に投稿予定

表 1

|              |         | 箱サイズ(立体)            | 1回目の拭き取り液量、コットンの大きさ | 2回目の拭き取り方法      | 検出感度 (ng) |
|--------------|---------|---------------------|---------------------|-----------------|-----------|
| ゼローダ錠 300    | 外箱 6面   | 6.0×17.4×4.5        | 2mL, 4×4            | 乾拭き (水なし)       | 5         |
|              | PTP: 両面 | -                   | 1mL, 3×3            |                 | 2.5       |
| ティーエスワンカプセル  | 外箱 6面   | 7.1×17.0×3.0<br>OD錠 | 2mL, 4×4            | 水 2mL で湿らせて拭き取り | 1         |
|              | PTP: 両面 | -                   | 1mL, 3×3            | 水 1mL で湿らせて拭き取り | 0.5       |
| エスエーワンカプセル   | 外箱 6面   | 4.5×13.0×5.5        | 2mL, 4×4            | 水 2mL で湿らせて拭き取り | 1         |
|              | PTP: 両面 | -                   | 1mL, 3×3            | 水 1mL で湿らせて拭き取り | 0.5       |
| リウマトレックスカプセル | 外箱 6面   | 8.2×18.4×4.7        | 2mL, 4×4            | 乾拭き (水なし)       | 0.5       |
|              | PTP: 両面 | -                   | 1mL, 3×3            |                 | 0.25      |
| メソトレキサート錠    | 外箱 6面   | 3.5×6.1×3.5         | 1mL, 3×3            | 乾拭き (水なし)       | 0.25      |
|              | PTP: 両面 | -                   | 1mL, 3×3            |                 | 0.25      |

表 2.

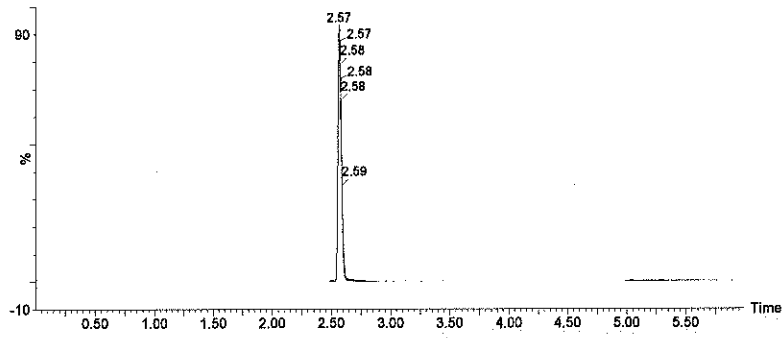
| 薬品名         |     | 検出限界 (ng) | 検体 1 (ng) | 検体 2 (ng) | 検体 3 (ng)             |
|-------------|-----|-----------|-----------|-----------|-----------------------|
| カベンタピン錠     | 外装  | 5         | ND        | ND        | ND                    |
|             | PTP | 2.5       | ND        | ND        | ND                    |
| ティーエスワンカプセル | 外装  | 1         | ND        | ND        | ND                    |
|             | PTP | 0.5       | ND        | ND        | ND                    |
| エスエーワンカプセル  | 外装  | 1         | ND        | ND        | -                     |
|             | PTP | 0.5       | ND        | ND        | -                     |
| メソトレキサート錠   | 外装  | 0.5       | ND        | ND        | ND                    |
|             | PTP | 0.25      | ND        | ND        | 3.27×10 <sup>-1</sup> |
| リウマトレックス錠   | 外装  | 0.25      | 1.13×10   | 4.21      | -                     |
|             | 瓶   | 0.25      | 6.34×10   | 5.01×10   | -                     |

ND: 検出限界以下

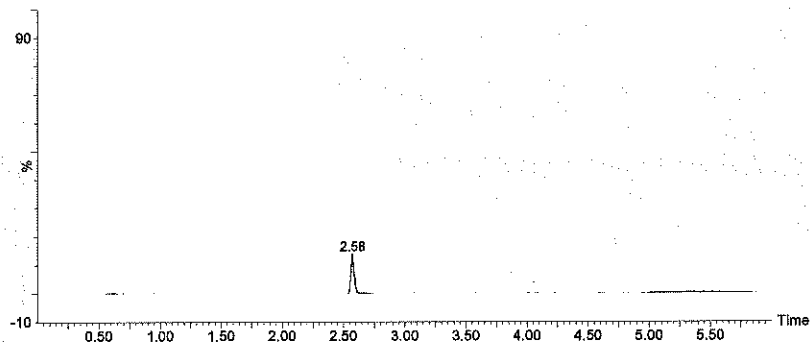
別紙2

図 1

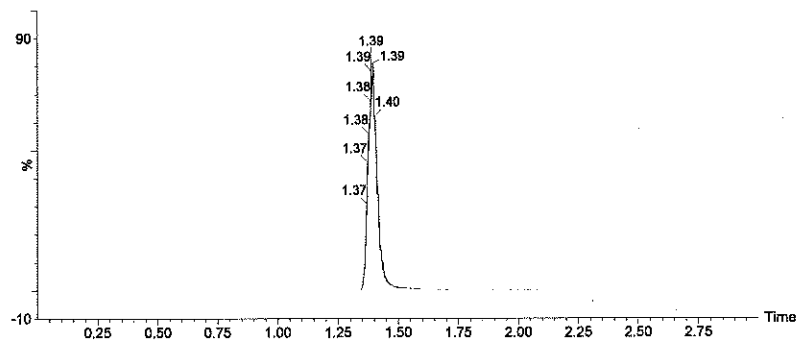
メトトレキサート標準溶液



メトトレキサート検体

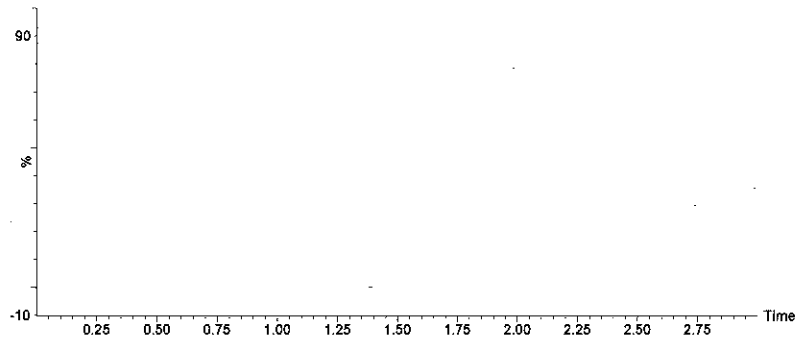


カペシタビン標準液

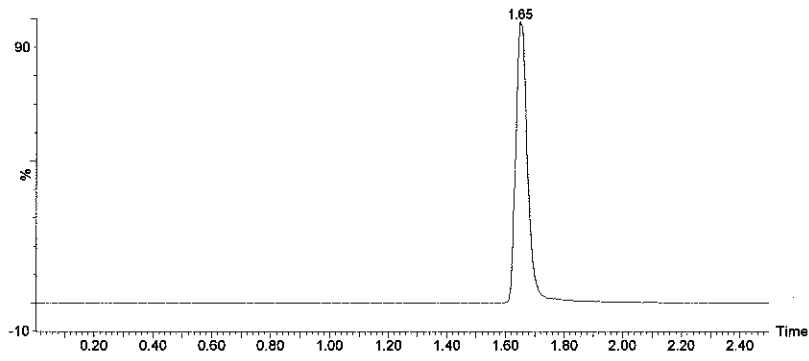


別紙2

カペシタビン検体(未検出)



テガフル標準液



テガフル検体(未検出)

