

オゾン水と既存の洗浄液における抗がん剤清拭除去効果の比較

京都第二赤十字病院 薬剤部

大坪 達弥 石田 曜子 小林 大祐
 加藤 良隆 澤田 真嗣 堀内あす香
 神田英一郎 友金 幹視 藤田 敦夫
 三上 正

要旨：抗がん剤は変異原性、発がん性、催奇形性などの細胞毒性を有するため、取り扱う医療従事者の職業的曝露が懸念されている。抗がん剤を不活化する洗浄液として次亜塩素酸ナトリウム溶液(NaClO液)、水酸化ナトリウム溶液(NaOH液)などが知られている。しかし、これらの洗浄液は腐食性があり使用しにくい点もある。近年、新しく抗がん剤を不活化する洗浄液としてオゾン水が使用されるようになった。オゾン水は抗がん剤を不活化する効果を有しているが、NaClO液やNaOH液と比較した報告はない。そこで、サンプリングシートを用いてオゾン水、NaClO液、NaOH液による抗がん剤清拭除去効果を比較した。その結果、オゾン水は一部の抗がん剤において既存の洗浄液と同様に有用である可能性が示唆された。しかし、薬剤によって洗浄液の効果に相違があるため、状況に応じて洗浄液を使い分ける必要があると考えられた。また、オゾン水を含め現時点では抗がん剤不活化作用を有する洗浄液を使用してもすべての抗がん剤を完全に不活化することはできず、抗がん剤調製から廃棄に至るあらゆる場面で抗がん剤曝露対策を強化していく必要があると考えられた。

Key words：抗がん剤曝露対策、オゾン水、NaClO液、NaOH液

緒 言

抗がん剤は変異原性、発がん性、催奇形性などの細胞毒性を有するため、取り扱う医療従事者の職業的曝露が懸念されている¹⁾。そのため、危険性医薬品の取り扱いに関して海外ではNational Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH)等からガイドラインが公表されている²⁾。日本においても2015年に日本がん看護学会、日本臨床腫瘍学会、日本臨床腫瘍薬学会合同のガイドラインが公表され、抗がん剤を取り扱うあらゆる場面で抗がん剤曝露対策の重要性が示されている³⁾。抗がん剤調製時には安全キャビネットの使用が推奨されている。抗がん剤を調製している安全キャビネット内に抗がん剤が残留しているということは既に報告されており⁴⁾、抗がん剤曝露対策として安全キャビネット内の清掃に、次亜塩素酸ナトリウム溶液(NaClO液)、水酸化ナトリウム溶液(NaOH液)などが使用されている⁵⁾。しかし、これらの薬液は腐食性があり、使用しにくい点もある。

近年、新しく抗がん剤を不活化する洗浄液としてオゾン水が使用されるようになった。オゾンは強い酸化力があり⁶⁾、残留する難不活化性の農薬や臭気物質等を酸化不活化する作用や殺菌作用が認められている⁷⁾。しかし、実際の抗がん剤曝露環境下においてどの程度抗がん剤を清拭除去できるかは評価が定まっていない。また、抗がん剤不活化効果をオゾン水とNaClO液やNaOH液などの既存の洗浄液とで比較した報告もない。今回、我々は抗がん剤を取り扱う環境下における清拭時にオゾン水と既存の洗浄液と用いた場合の抗がん剤の清拭除去効果を比較したので報告する。

材料・方法

1. 材料

洗浄液としてオゾン水(日科ミクロン株式会社、埼玉)、2%NaClO液および0.3mol/L NaOH液を準備した。抗がん剤はエンドキサン(CPA)、フルオロウラシル(5FU)、パクリタキセル(PAC)、シスプラチン(CDDP)、ドキソルビシン(ADR)

を使用した。溶解が必要な CPA, ADR はそれぞれ 10mg/ml, 1.0mg/ml に調製した。

2. 方法

CPA, ADR はそれぞれ 10mg/ml, 1.0mg/ml に調製し, 5FU (50mg/mL), PAC (6mg/mL), CDDP (2mg/mL) は原液を使用した。10cm × 10cm のサンプリングシート(シオノギ分析センター株式会社, 大阪)に抗がん剤をそれぞれ 100 μ L 塗布し, 完全に乾固させた。その後各種洗浄液を 20ml 上積, 1 分間放置し, ガーゼを 2 枚使用して十分に拭き取りを行った。シートに残留した抗がん剤の測定はシオノギ分析センター(株)で LC-MS/MS 法により行った。各薬剤, 各洗浄液に対して 3 枚のサンプリングシートを用い, 残留濃度の平均値, 標準偏差を算出した。

検出限界は CPA が 0.2ng/100cm², 5FU が 1ng/100cm², PAC が 5ng/100cm², CDDP が 4ng/100cm², ADR が 50ng/100cm²であった。1 サンプルでも検出限界未満となった場合の平均値, 標準偏差は算出不可とした。なお, 3 群間の比較には一元配置分散分析, 2 群間の比較には Wilcoxon の順位和検定を用い解析を行った。また, 全ての解析の有意水準は $P < 0.05$ (両側検定)とした。解析には Dr. SPSS II for Windows (エス・ピー・エス・エス(株), 東京)を用いた。

結 果

オゾン水, NaClO 液, NaOH 液における CPA の清拭後の残留濃度(平均値 \pm 標準偏差)はそれぞれ, 209.3 \pm 134.6ng/100cm², 318.0 \pm 320.6ng/100cm², 323.3 \pm 128.2ng/100cm² ($P=0.771$)であった。5FU の清拭後の残留濃度(平均値 \pm 標準偏差)はそれぞ

れ, 409.0 \pm 221.4ng/100cm², 3568.2 \pm 6176.4ng/100cm², 463.3 \pm 376.7ng/100cm² ($P=0.505$)であった。PAC の清拭後の残留濃度(平均値 \pm 標準偏差)はそれぞれ, 1836.7 \pm 271.6ng/100cm², 算出不可, 504.0 \pm 332.9ng/100cm² ($P=0.006$)であった。CDDP の清拭後の残留濃度は, すべての洗浄液で算出不可であった。ADR の清拭後の残留濃度(平均値 \pm 標準偏差)はそれぞれ, 2556.7 \pm 1015.4ng/100cm², 算出不可, 算出不可であった(図 1)。

考 察

オゾン水を生成する装置として抗がん剤不活化・清拭除去用卓上型電解式オゾン水生成装置(ChemO3)が開発された。オゾン水と既存の洗浄液との比較を行った報告は未だない。また, 以前は環境における抗がん剤曝露調査は水酸化ナトリウムなどの溶液を用いて回収用紙で拭き取る方法(ワイプ法)を用いて実施されてきた。しかし, この方法は一定期間に飛散した抗がん剤曝露量を測定するために測定箇所を測定開始前に抗がん剤曝露がない状態に清掃する必要があり, 精度も劣る。近年, 抗がん剤の汚染状況を測定する方法としてサンプリング用シートを用いる方法(以下, サンプリングシート法)(シオノギ分析センター(株))が開発された。従来のワイプ法より簡便で感度および精度に優れた方法であることが報告されている⁸⁾。そこで, サンプリングシート法を用い, 実際に抗がん剤を取り扱う環境下での清拭時を想定し, オゾン水と既存の洗浄液と用いた場合の抗がん剤の清拭除去効果を比較した。

CPA はアルカリ溶液により不活化されると報告されているが⁹⁾, 本研究において洗浄液清拭除

	シクロホスファミド(CPA)	フルオロウラシル(5FU)	パクリタキセル(PAC)	シスプラチン(CDDP)	ドキソルビシン(ADR)
オゾン水	209.3 \pm 134.6	409.0 \pm 221.4	1836.7 \pm 271.6	算出不可	2556.7 \pm 1015.4
次亜塩素酸ナトリウム(NaClO)	318.0 \pm 320.6	3568.2 \pm 6176.4	算出不可	算出不可	算出不可
水酸化ナトリウム(NaOH)	323.3 \pm 128.2	463.3 \pm 376.7	504.0 \pm 332.9	算出不可	算出不可
P 値	0.771 ^{a)}	0.505 ^{a)}	0.006 ^{b)}	—	—

図 1 洗浄液清拭除去後の抗がん剤残留濃度 (ng/100cm²)

抗がん剤残留濃度は平均値 \pm 標準偏差で表記。

a) 一元配置分散分析 b) Wilcoxon の順位和検定

去後のCPA、5FU残留濃度は3種の洗浄液で有意差を認めなかったことより、CPAと5FUの清拭除去に関してオゾン水はNaClO液やNaOH液と同様に有効である可能性が示唆された。5FUにおいても、同様である可能性が示唆された。PACはアルカリ溶液により不活化されるとインタビューフォーム（タキソール® ブリストル・マイヤーズ株式会社）に記載されている。ADRも同様にアルカリ溶液により不活化されると報告されている¹⁰。既存の報告と同様に、本研究においてもPACについてオゾン水では残留濃度が有意に高く、清拭除去に関しては既存の洗浄液の方が有効である可能性が示唆された。また、PACにおいてNaClO液とNaOH液を比較するとNaClO液は3枚のサンプル中1枚のサンプルで算出不可となっており、より清拭除去効果が高い可能性が考えられた。この結果からNaClO液がアルカリ性であることに加え、酸化作用を有することが影響している可能性が推測された。しかし、ADRにおいて、酸化作用を有するオゾン水では十分な効果は認められなかった。従って、ADRは酸化作用以上にアルカリ化が不活化に重要な因子となっている可能性が考えられた。

日本病院薬剤師会抗がん剤無菌調製ガイドラインには抗がん剤不活化用洗浄液として0.3MNaOH液、2%のNaClO液の記載がみられるが⁵、両者とも刺激性、腐食性を有しており取り扱いにくいという欠点がある。一方、オゾン水は中性で残留性もなく、皮膚への刺激性もなく安全性が高い。本研究は5つの薬剤、1薬剤に関して3つのサンプルと少数での検討であるが、オゾン水は一部の抗がん剤において既存の洗浄液と同様に有効である可能性が示唆された。しかし、薬剤によって清拭除去効果に相違があるため、状況に応じて洗浄液を使い分ける必要もあると考えられた。

結 論

オゾン水は一部の薬剤で既存の洗浄液と同様に

有効である可能性が示唆された。しかし、オゾン水を含め現時点では抗がん剤不活化作用を有する洗浄液を使用してもすべての抗がん剤を完全に不活化することはできず、抗がん剤調製から廃棄に至るあらゆる場面で抗がん剤曝露対策を強化していく必要があると考えられた。

利益相反 本研究において開示すべき利益相反はない。

参 考 文 献

- 1) Laderia C, Viegas S, Padua M, et al. Assessment of genotoxic effects in nurses handling cytostatic drugs. *J Toxicol Environ Health A* 2014; **77**: 879-887.
- 2) NIOSH, Preventing Occupational Exposure to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings, NIOSH Alert, Cincinnati, NIOSH 2004; 1-61.
- 3) 日本がん看護学会, 日本臨床腫瘍学会, 日本臨床腫瘍薬学会, がん薬物療法における曝露対策合同ガイドライン. 東京: 金原出版, 2015.
- 4) 鍋島俊隆, 東海林徹, 杉浦伸一, 無菌調製ガイドラインの配布と抗がん剤の調製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), *日病薬誌*, 2008; **44**, 1-20.
- 5) 日本病院薬剤師会監修, 抗がん剤調製マニュアル 第3版, 2014; 69-70.
- 6) 小阪教由, 日本オゾン協会オゾンハンドブック, 2005; 51-52.
- 7) 中村嘉利, 浦上財団研究報告書, 2008; **16**, 160-163.
- 8) 柳原良次, 苫米地敬, 折山豊仁, 新しい飛散調査法 (サンプリングシート法) を用いた抗悪性腫瘍薬の飛散状況の評価, *日病薬誌*, 2014; **50**, 61-65.
- 9) Hansel S, Castegnaro M, Sportouch MH, et al. Chemical degradation of wastes of antineoplastic agents: cyclophosphamide, ifosfamide and melphalam *Int Arch Occup Environ Health*. 1997; **69**: 109-114.
- 10) Castegnaro M, De Meo M, Laget M, et al. Chemical degradation of wastes of antineoplastic agents. 2: Six anthracyclines: idarubicin, doxorubicin, epirubicin, porarubicin, aclubicin, and daunorubicin. *Int Occup Environ Health*. 1997; **70**: 378-384.

A comparison of the effects of ozone water versus existing cleaning solutions in removing anti-cancer drugs

Department of Pharmacy, Japanese Red Cross Kyoto Daini Hospital
Tatsuya Ohtsubo, Yoko Ishida, Daisuke Kobayashi, Yoshitaka Kato,
Shinji Sawada, Asuka Horiuchi, Eiichiro Kanda, Kanji Tomogane,
Atsuo Fujita, Tadashi Mikami

Abstract

The mutagenicity, carcinogenicity and mutagenicity of anti-cancer agents are a source of concern. Sodium hypochlorite solution (NaClO solution) and sodium hydroxide solution (NaOH solution) are known to be effective as cleaning solutions for inactivating anti-cancer agents. However, these cleaning solutions are difficult to use due to their corrosive properties. In recent years, ozone water has been used as a cleaning solution to inactivate new anti-cancer agents. However, despite the reported efficacy of ozone water, no reports have compared the effects of ozone water, NaClO solution and NaOH solution. Therefore, we examined the efficacy of these three solutions in removing anti-cancer agents using the sampling sheet method. Ozone water was ultimately suggested to be the most useful of the tested solutions. However, the effects of the cleaning liquid differed from drug to drug. It is therefore necessary to use the most appropriate cleaning liquid for a given situation. Of further note, even when using the ozone water, it is not possible to completely remove all residual traces of anti-cancer agents. As such, it may be necessary to strengthen the measures regulating anti-cancer drug exposure.

Key words : anti-cancer drug exposure measures, ozone water, NaClO solution, NaOH solution