

注射薬抗がん剤容器表面への 成分残留についての調査

山口大学医学部附属病院

○大坪泰昭、廣實清司、幸田恭治、
内田 豊、古川裕之

【目的】

近年、抗がん剤混注時における曝露の問題が注目され、安全キャビネットや個人保護具、閉鎖式器具などの対策が進んでいる。一方、製造工程で付着した薬剤が流通後もバイアルやアンプル表面に残留しており、混注時のみならず調剤や薬品管理においても曝露の危険性があると報告されている。

そこで、曝露に対して製薬会社でどのような対策をされているか、また、容器表面にどれくらい成分が残留しているかを明らかにするため本調査を実施した。

【方法】

医薬品医療機器総合機構ホームページの添付文書情報検索ページから、「抗悪性腫瘍剤」をキーワードとして検索し、該当した薬剤を販売している製薬会社35社220品目を対象に調査票(図1)を用いた調査を実施した。調査項目は、容器表面を洗浄しているか、具体的な洗浄方法、洗浄していない理由、残留成分を測定しているかなど17項目とした。

なお、全ての調査項目について、情報開示が可能かどうかを製薬会社に確認した。

図1. 注射薬抗がん剤容器表面の成分残留についての調査表

注: 欄にご回答をご記入ください。記入例をご参照ください。キーボードの「TAB」キーで次の解答欄に移動することができます。

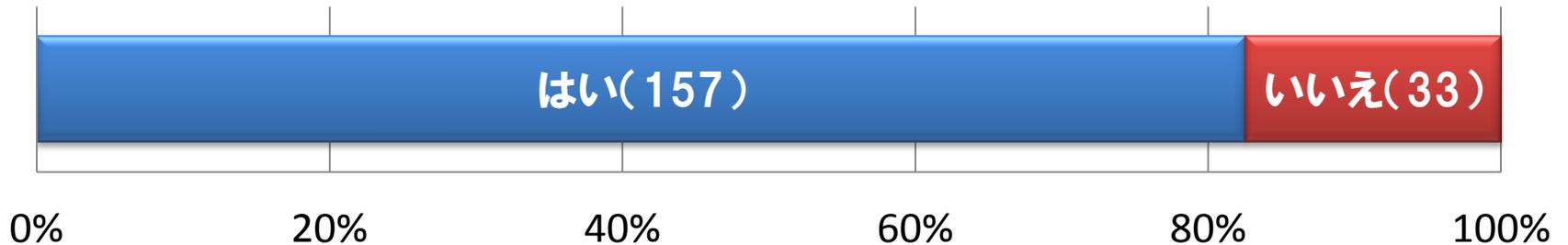
1 担当者氏名	<input type="text"/>	2 担当者メールアドレス	<input type="text"/>
3 国内販売製薬会社名	<input type="text"/>	4 製品名	<input type="text"/>
5 規格	<input type="text"/>	6 包装単位	<input type="text"/>
7 製造国	<input type="text"/>	8 製造製薬会社名	<input type="text"/>
9 成分充填後に容器(バイアル及びアンプル)表面を洗浄していますか？	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ		
9で「はい」とお答えした方にお尋ねします。			
9-1 洗浄機器、洗浄方法、洗浄液の成分残留測定について具体的にご回答ください	<input type="text"/>		
9で「いいえ」とお答えした方にお尋ねします。			
9-2 洗浄していない理由についてお聞かせください。	<input type="text"/>		
10 充填後の容器(バイアル及びアンプル)表面の残留成分を測定していますか？	<input type="checkbox"/> 定期的に測定している	<input type="checkbox"/> 測定したことがある	<input type="checkbox"/> 測定していない
10-1 10で「定期的に測定している」または「測定したことがある」とお答えした方にお尋ねします。			
残留成分の測定方法(測定機器と検出限界)、測定結果、測定頻度について教えてください。	<input type="text"/>		
10-2 医療機関から問い合わせがあったときに、測定結果について情報提供することができますか？	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	
10-3 10で「測定していない」とお答えした方にお尋ねします。測定していない理由をお聞かせください。	<input type="text"/>		
10-4 機器による測定以外の方法で残留成分を確認されている場合は、その方法と結果、頻度等についてご回答ください。	<input type="text"/>		
11 容器表面に残留成分を確認したとき、どのような対応をされているかについて教えてください。	<input type="text"/>		
12 外包装(紙箱やビニール包装)に成分が残留する可能性はありますか？	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	
12で「はい」とお答えした方にお尋ねします。			
12-1 外包装の洗浄を行っていますか？	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	
12-2 外包装の残留成分の測定を行っていますか？	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	
12-3 今後行う予定がありますか？	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> 検討中
13 その他、容器表面や外包装の成分残留について対策を行っている場合はご記入ください。	<input type="text"/>		
14 容器汚染による医療従事者への曝露防止のために対策を講じておられますか？またその予定がありましたらお聞かせください。	<input type="text"/>		
15 工場や企業内の職員の曝露対策について教えてください。	<input type="text"/>		
16 労働災害の事例がありましたら教えてください。	<input type="text"/>		
17 学会等でのデータの公表を控えてほしい項目がありましたら、設問番号をご記入ください。	<input type="text"/>		

※ご質問は以上です。ご協力ありがとうございました。

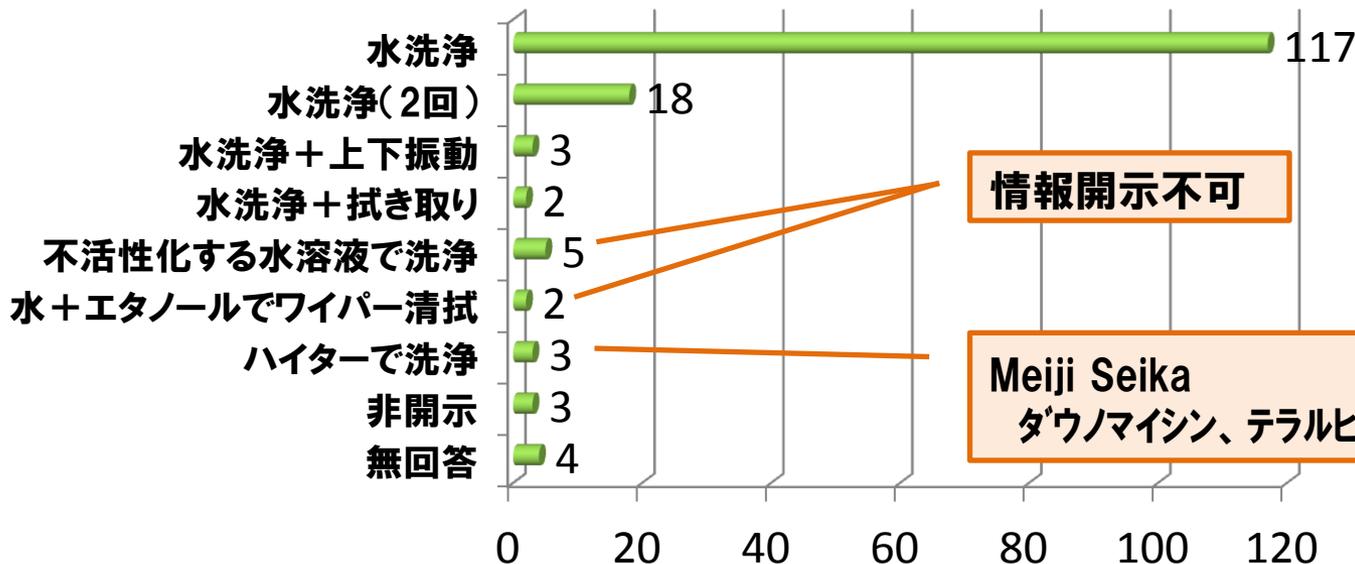
図2. 容器表面の洗浄について(Q9)

Q9. 成分充填後に容器表面を洗浄していますか？

全190品目



Q9-1. 洗浄方法について具体的にご回答ください。



情報開示不可

Meiji Seika
ダウノマイシン、テラルビシン

→ほとんどが水で容器洗浄を実施。洗浄していない薬品も。

図3. 容器表面を水で洗浄している薬品一覧(Q9)

アルケラン静注用	ブレオ注射用	ゲムシタビン点滴静注用「サンド」	注射用 フィルデシン
エピルビシン塩酸塩注射液「マイラン」	動注用アイエーコール	ハラヴェン静注	注射用 エンドキサン
カルボプラチン点滴静注液「NK」	ランダ注	ジェムザール注射用	注射用 イホマイド
オンコビン注射用	ロゼウス静注液	アリムタ注射用	アクブラ静注用
エピルビシン塩酸塩注射液「NK」	フルダラ静注用	ジェムザール注射用	エルプラット注射用
エクザール注射用	カルセド注射用	タキソテール点滴静注用	5FU注250
ゲムシタビン点滴静注用「NK」	シスプラチン点滴静注液「マイラン」	ワンタキソテール点滴静注用	5FU注1000mg
カルボプラチン点滴静注液「NK」	パクリタキセル点滴静注液「サンド」	パラプラチン注射液	アドリアシン注用
ゲムシタビン点滴静注用「NK」	カルボプラチン点滴静注液「サンド」	ブリプラチン注射液	ダカルバジン注用
ドキシソルビシン塩酸塩注射液「NK」	エトポシド点滴静注液「サンド」	ベプシド注	マイトマイシン注用
パクリタキセル注「NK」	ドキシソルビシン塩酸塩注射液「サンド」	タキソール注射液	ロイナーゼ注用
ラストテツ注	エピルビシン塩酸塩注射液「サンド」	イリノテカン塩酸塩点滴静注液「ホスピーラ」	ミリプラ動注用
ペブレオ注射用	イリノテカン塩酸塩点滴静注液「サンド」	ゲムシタビン点滴静注用「ホスピーラ」	

図4. 容器表面を洗浄していない理由について(Q9-2)

Q9-2. 容器洗浄していない理由についてお聞かせください。

33品目 / 全190品目

理由	品目数	薬品名(情報開示可能)
薬剤が付着しにくい充填装置を使用しているから	10	サンラビンほか
目視で確認し付着しているときは拭き取りor廃棄しているから	12	サンラビンほか
高圧蒸気滅菌により、失活or洗浄されるから	5	アラノジー、トポテシンほか
薬液注入後に凍結乾燥しており粉体充填とは違い付着しないので	4	(情報開示可能な薬剤なし)
薬理学的に毒性は低いので	3	リツキサンほか
検証して汚染がないことを確認しているのだから	3	シスプラチン「日医工」
検証中	3	カルボプラチン「日医工」
必要性がない	2	ニトラン

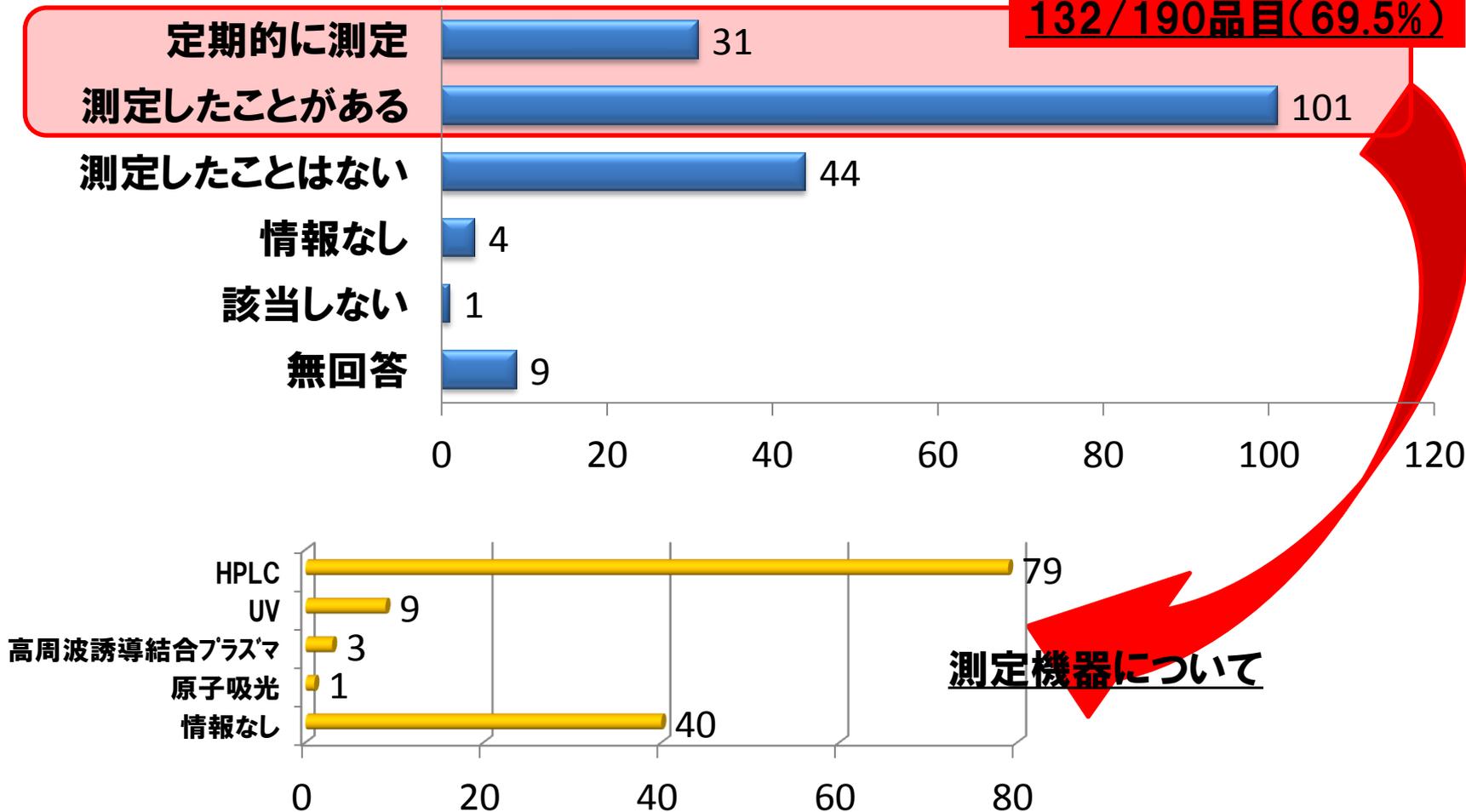
情報開示可能な薬品のみ掲載

洗浄の必要性はないとのことだが、十分検証されていない。

図5. 容器表面の残留成分測定について(Q10)

Q10. 充填後の容器表面の残留成分を測定していますか？

132/190品目(69.5%)



測定機器について

図6. 容器表面残留成分の測定方法(Q10-1)

Q10-1. 残留成分の測定方法、測定結果、測定頻度について教えてください。

	製薬会社	薬品名	測定方法、結果、頻度	
定期的 に 測定	協和発酵	アドリアシン、ダカルバジン、マイトマイシン、ロイナーゼ	1年に1回、HPLCにて検出限界以下を確認	
	大日本住友	ミリプラ動注用	3~4カ月毎又は製造の10ロット毎 原子吸光度法により測定、 $\leq 2.2\text{ppm/V}$	
	第一三共	トポテシン	紫外線照射により特異な蛍光を発する。 毎ロット、製造工程の2カ所で照射して確認。	
測定 した こと が ある	Meiji Seika	ダウノマイシン、テラルビシン	HPLC	残留なし
	サノフィ・アベンティス	タキソテール、ワンタキソテール	(記載なし)	4 $\mu\text{g/mL}$
	塩野義	アクプラ	高周波誘導結合プラズマ	未記入
	協和発酵	5FU(250)(1000)	HPLC	検出限界以下
	大日本住友	カルセド	HPLC	0.006 $\mu\text{g}/100\text{cm}^2$
	第一三共	ニドラン	HPLC	検出限界以下
	日医工	シスプラチン	HPLC	検出限界以下
	日本化薬	オンコピン、エピルビシン注射液、エクザール、ゲムシタビン、カルボプラチン、トキソルビシン、ラステット、ランダ、アイエーコール、ロゼウス	HPLC	検出限界以下
			ブレオ、ペプレオ	
マイラン	エピルビシン注射液、カルボプラチン、シスプラチン	HPLC	検出限界以下 $\leq 0.1\mu\text{g}$	

図7. 残留成分を測定していない理由(Q10-3)

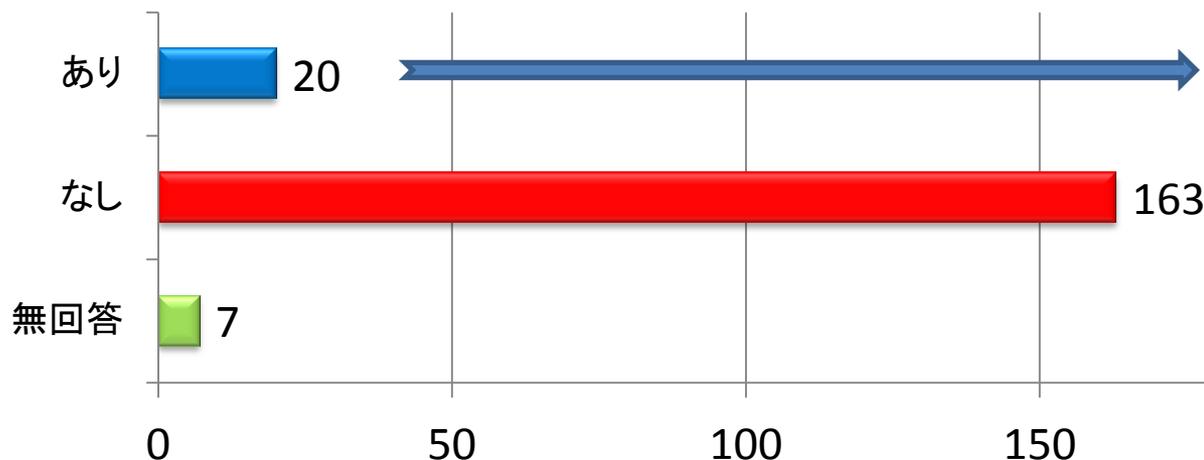
アルケラン静注用	薬液充填、凍結乾燥、キャップ巻き締め各工程は原薬の容器外面への付着の生じないように設計されていますが、突発的な事象の可能性を考慮して、 容器の外洗機 を導入しております。また、外洗機導入の初期評価として、 気中の浮遊原薬のモニタリング を実施しキャップ巻き締め後のバイアルの操作に危険性のないことを確認しております。
リツキサン注	本製品は、本質的に免疫グロブリン製剤であること、pH6.5±0.3、浸透圧比は約1に調整されていることから、 接触に伴う皮膚や皮下組織の障害が生じる可能性が低い と考えられるため。
カルボプラチン注「マルコ」	分析検体収集中です。
フルダラ静注用	製造元であるBayer Schering Pharma AGより情報が得られていない。
アラノジー静注用	上(9-2)に示しましたように、充填工程が適正に管理されているため、薬剤の容器外面への付着が起こらないように設計しております。
ハラヴェン静注1mg	外洗機の注射用水の温度と流速で洗浄の条件を検証し、常時管理しています。
ジェムザール注射用	バイアル洗浄後に全てのバイアルについて 外観目視検査 を実施している為。
アリムタ注射用	バイアル洗浄後に全てのバイアルについて 外観目視検査 を実施している為。
サンラビン点滴静注用	これまでは、薬液がバイアル表面に着くことはない判断しているため、測定を実施していません。今後、必要性について検討する予定です。

図8. 外包装への成分残留について(Q12)

(紙箱やビニール包装)

Q12. 外包装に成分が残留する可能性がありますか？

全190品目



サンド	カルボプラチン、エトポシド、ドキシルビシン、エピルビシン、イリノテカン、ゲムシタビン
塩野義	フィルデシン、エンドキサン、イホマイド、アクプラ

外包装への成分残留の実態はあまり認知されていない！！

Q12-1. 外包装を洗浄していますか？

はい	いいえ	検討中
0	21	—

Q12-2. 外包装の残留成分を測定していますか？

0	21	—
---	----	---

Q12-3. 今後行う予定はありますか？

0	9	14
---	---	----

図9. その他の成分残留対策について(Q13)

Q13. その他、容器表面や外包装の成分残留について対策を講じておられますか？

成分残留対策	会社数	品目数
バイアルをビニール包装やプラ容器で覆うなどの対策	4	27
製造環境等の定期的な検査	1	2
成分充填とは別の場所で包装している	6	42

- ・バイアルの外に汚染「0」のONCO-SAFEというケースを付け製剤を提供している。このケースを付けたまま調製することが可能（サンド：パクリタキセル、カルボプラチン、エトキシド、ドキシソビシン、エピルビシン、イリノテカン、ゲムシタビン）。
- ・個装箱（紙箱）ごとに、透明ビニールのピロー包装をしている（日医工：4品目）。
- ・プラスチックのシュリンク包装とバイアル底部にカップを装着（ホスピーラ：イリノテカン、ゲムシタビン）。

- ・製造エリア内、目視検査後の包装作業場所、隣接区域において、スワブ法および空気捕集法（HPLC法）により、定期的に成分飛散のないことを確認している（大日本住友：カルセト）。

【結果及び考察①】

- 調査対象の35社全社から回答が得られた。全220品目（規格）のうち、製造元との契約等により情報開示が不可能であった品目を除いた190品目を解析した。
- 成分充填後の容器表面は、**157品目(82.6%)**で洗淨されていた(図2)。洗淨方法は、**外部洗淨機**で水を用いているものがほとんどであったが(図3)、**不活性化**する水溶液や**ハイター**など、**より成分除去が期待できる溶液**を用いている製薬会社も見受けられた(図2)。
- 成分充填後に**洗淨していないとする薬品も33品目**あった(図2)が、その理由として、**薬剤が付着しにくい充填装置**を使用しているから、**目視で確認しているから**、**薬液注入後に凍結乾燥しているから**などとしており、**容器表面汚染に対する認識が十分ではない**と考えられる(図4)。
- 容器表面の残留成分測定については、定期的に測定が31

【結果及び考察②】

品目(16.3%)、測定したことがあるが101品目(53.2%)、**測定したことがない**は44品目(23.2%)などであった(図5)。

- 残留成分の具体的な測定方法は、**HPLC法が79品目と多く**を占めていた。検出限界は機器により大きなばらつきがあり、HPLC法で測定されていても取り扱いには十分な注意が必要と考えられる(図5、6)。
- **残留成分を測定したことがない製品が44品目**あったが、その根拠は十分ではなく、今後の改善が望まれる(図7)。
- **外包装への成分残留は、2社以外ではほとんど認識されていなかった**(図8)。製造と包装を異なる場所でも実施しても、容器表面が汚染されていれば外包装も汚染されている実態が認知されていないと考えられる(図9)。
- 外包装への汚染対策として先進的な取り組みを実施している製薬会社も見受けられ(図9)、今後このような取り組みが増えていくことが期待される。

【結語】

抗がん剤容器の表面は、8割以上が水などで洗浄されており、7割近くは残留成分も測定されていた。これらの方法は残留成分の低減に一定の効果があると思われるが、測定に使用されているHPLCによっては検出能力が低く、既に報じられているng単位以下の残留物は検出できていないものもあると考えられる。一方、水だけでなく不活性化するアルカリ溶液を用いて洗浄していたり、包装やケースに工夫を凝らしていたりと、先進的な取り組みをしている製薬会社もあった。

実際の業務で被曝を最小限にするには、抗がん剤を調剤する際に手袋を着用したり、バイアルを洗浄することが求められるが、多忙な業務の中、十分に対応できない施設も多いと考えられる。

今回の結果を踏まえ、さらに薬剤の発がん性や組織障害性を考慮した上で薬剤毎に対応を変えるなど、各施設で工夫するとともに、多くの製薬会社でこのような対策が進んでいくことが期待される。

製薬会社一覧

Meiji Seika ファルマ株式会社

MSD株式会社

アステラス製薬株式会社

エーザイ株式会社

グラクソ・スミスクライン株式会社

サノフィ・アベンティス株式会社

サンド株式会社

ジェンザイム・ジャパン株式会社

ファイザー株式会社

ブリistol・マイヤーズ株式会社

ホスピーラ・ジャパン株式会社

マイラン製薬株式会社

ヤンセンファーマ株式会社

旭化成ファーマ株式会社

塩野義製薬株式会社

株式会社ヤクルト本社

協和発酵キリン株式会社

興和テバ株式会社

全薬工業株式会社

大日本住友製薬株式会社

大鵬薬品工業株式会社

大洋薬品工業株式会社

第一三共株式会社

沢井製薬株式会社

中外製薬株式会社

田辺三菱製薬株式会社

日医工株式会社

日本イーライリリー株式会社

日本化薬株式会社

武田薬品工業株式会社

日本新薬株式会社

バイエル薬品株式会社

日本製薬株式会社

アストラゼネカ株式会社

株式会社イセイ

(順不同)

調査へのご協力に深く感謝申し上げます。