

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 2 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24790152

研究課題名(和文) 医療現場における抗がん剤曝露の現状調査と標準予防策の有用性評価

研究課題名(英文) Evaluation of environmental contaminations and occupational exposures involved in chemotherapeutic drugs

研究代表者

前田 真一郎 (MAEDA, SHINICHIRO)

大阪大学・薬学研究科(研究院)・助教

研究者番号：60452398

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,700,000円、(間接経費) 510,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、まず5系統10薬剤の抗がん剤の新規同時定量法を開発し、前処理法を含めた本定量法のバリデーションを実施した。さらに本手法を2種類の包括的な外部曝露調査へと応用した。また、極めて新規性の高い、薬剤の揮発性評価システムの開発を行うとともに、より正確・詳細な内部曝露調査のための未変化体・主要代謝物の同時定量法の開発を行った。

研究成果の概要(英文)：In this research, multicomponent high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry analysis of ten chemotherapeutic drugs was newly developed and validated, and was adapted to two different types of external exposure studies. In addition, evaluable system of drug volatilities was newly developed, and intended to further internal exposure studies, simultaneous quantification of unchanged and metabolized drug was developed.

研究分野：医歯薬学

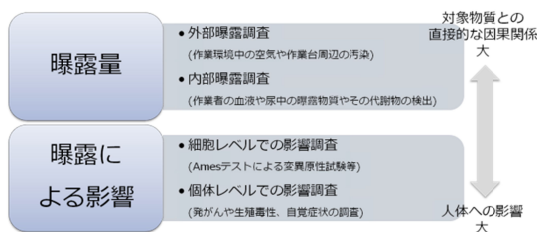
科研費の分科・細目：薬学・医療系薬学

キーワード：職業性曝露 抗がん剤 LC-MS/MS 多成分同時分析 エアサンプリング

1. 研究開始当初の背景

医療現場における職業性曝露については、主として電離放射線などによる物理的な曝露・ウイルスなどによる生物学的な曝露・医薬品や化学物質による化学的な曝露が想定される。その中で化学的曝露については、抗がん剤を取り扱った看護師の尿中から変異原物質が検出されたという報告が1970年代になされて以降、多くの国で取り扱いガイドラインや標準予防策が策定されてきた。

職業性曝露に対する調査は一般に4つに大別され、それぞれ対象物質との因果関係や人体への直接的な影響の大きさが異なる。すなわち、作業環境中の空気や作業台周辺の汚染を確認する外部曝露調査、作業者の血液中・尿中の曝露物質やその代謝物を検出する内部曝露調査、変異原性試験などの細胞レベルでの影響調査、個体レベルでの影響調査、の4つである。



研究代表者らは、医療現場における職業性曝露の中で注射用抗がん剤の混合調製時における化学的曝露に関心をもち、これまでに汎用される抗がん剤であるエピルピシンやシクロホスファミドなどを対象薬剤として外部曝露・内部曝露・細胞レベルでの影響について定期的な調査を行うことで当施設における標準予防策の有用性を検証してきた。

近年、外来がん化学療法の一段の普及に伴い、使用される抗がん剤は量・種類ともに増加傾向にあり、混合調製に伴う曝露のリスクも増加している。しかしながら、タキサン系薬剤とアントラサイクリン系薬剤のような異なる系統の薬剤の同時定量法は国内では報告されておらず、海外でも極めてわずかな報告しかない。

そこで複数系統の抗がん剤の同時定量法の開発とともに、その手法を応用した包括的な化学的曝露調査の実施が望まれていた。

2. 研究の目的

本研究では、注射用抗がん剤の混合調製時における化学的曝露の現状を包括的に調査することで、現在その曝露対策として策定されている標準予防策の有用性を検証し、評価することを目的とした。

3. 研究の方法

当初計画では、外部曝露調査・内部曝露調

査・細胞レベルでの影響調査・個体レベルでの影響調査の4つの調査全てを実施する予定であったが、外部曝露調査において非常に興味深い知見が得られたため、本研究では、外部曝露調査・内部曝露調査に特化して研究を行った。

具体的には、まず5系統10薬剤の抗がん剤を対象とした簡便な同時定量法の開発を行い、本手法を応用した2種類の外部曝露調査(作業台周辺の汚染調査・作業環境中空気の汚染調査)を実施した。さらにはタキサン系抗がん剤であるパクリタキセルとドセタキセルを対象として、未変化体と主要代謝物を含めた、より正確・詳細な内部曝露調査の実施に向けた検討を行った。

4. 研究成果

(1) 5系統10薬剤の抗がん剤を対象とした簡便な同時定量法の確立

LC-MS/MS法による同時定量法の開発に取り組み、移動相のグラジエント条件の検討、各系統の薬剤ごとの適切な内標準物質の選択、プリカーサーイオン・プロダクトイオン・コーン電圧・コリジョン電圧などの各種MS/MSパラメーターの最適化等を行った。その結果、現在、臨床において汎用される主な抗がん剤5系統(ピンカルカロイド系薬・アントラサイクリン系薬・アルキル化剤・カンプトテシン誘導体・タキサン系薬剤)、10薬剤(ピンデシン・ピンクリスチン・ピンプラスチン・ドキシソルピシン・エピルピシン・シクロホスファミド・イホスファミド・イリノテカン・パクリタキセル・ドセタキセル)の薬剤を対象とした簡便な同時定量法を確立した。

また、前処理法を含めた本定量法のバリデーションを行い、本定量法が低濃度域まで幅広い線形性を有し、安定して定量が可能であることを見出した。

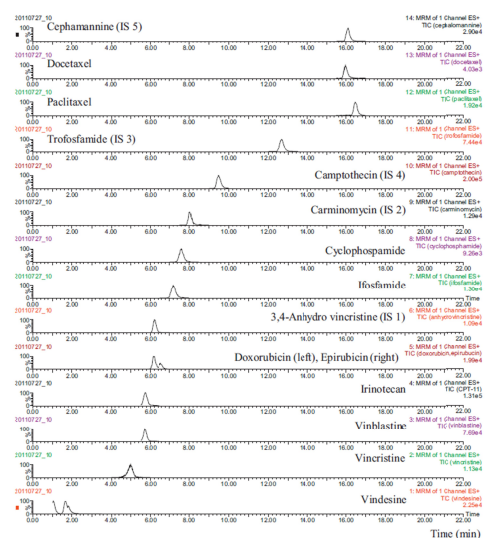


Fig. 1. Typical chromatograms of the calibration standard sample containing ten different chemotherapeutic drugs and five internal standards (IS).

(主な発表論文等：雑誌論文、1より)

Table 2
Parameters of MS/MS conditions.

Parameters compounds	Preursor ion	Product ion	Collision energy (V)	Retention time (min)
Vindesine	754.5	124.2	55	1.65
Vincristine	825.4	755.6	70	5.02
Vinorelbine	811.4	224.1	60	5.75
3,4-Aldhydevinorelbine (IS 1)	895.4	747.5	65	8.22
Doxorubicin	544.5	397.2	20	6.18
Epirubicin	544.5	397.2	20	6.60
Carbazosyn (IS 2)	114.2	397.2	20	8.29
Roflumide	261.0	153.9	45	25
Quilichrophamide	261.0	149.3	45	20
Trofosfamide (IS 3)	322.1	153.9	30	25
Iminecan	587.7	167.3	60	5.77
Camptothecin (IS 4)	340.1	305.2	50	5.51
Doxetaxel	898.8	226.1	20	14
Paclitaxel	854.8	286.3	25	6.48
Cephalosporin (IS 5)	832.8	264.2	25	6.09

(主な発表論文等：雑誌論文. 1 より)

(2) 外部曝露調査 (作業台周辺の汚染調査) の実施

先の定量法に適切な前処理法 (70%メタノールで湿らせたキムワイブによる拭き取り) を組み合わせて、作業台及びその周辺の汚染を調べる外部曝露調査を実施した。

調査期間は7日間とし、一日の混合調製業務終了後、清拭作業前に一検体当たり 800 cm² の範囲を拭き取り調査した。調査は安全キャビネット内 (n = 28), 混合調製室内の作業テーブル上 (n = 14), 混合調製室外の作業テーブル上 (n = 14) に分けて実施した。

その結果、対象薬剤 10 種類のうち 5 種類はいずれの検体からも全く検出されず、残りの 5 種類の薬剤 (ドキシソルピシン・シクロホスファミド・イホスファミド・パクリタキセル・ドセタキセル) が一部の検体から検出された。

薬剤の検出された検体について詳しく調査したところ、調製時の手技に起因すると考えられる比較的高濃度であるが限局された汚染と、薬剤の揮発に起因すると考えられる比較的低濃度で幅広く検出された汚染、が確認され、これらが外部曝露の主原因である可能性を見出した。

Table 4
Frequencies and amounts of drugs detected in wipe samples.

Compounds	(A) Surfaces of the biological safety cabinets		(B) Surfaces of the working tables inside a separated area		(C) Surfaces of the working tables outside a separated area	
	Positive samples (n=28)	Amounts (ng/wipe)	Positive samples (n=14)	Amounts (ng/wipe)	Positive samples (n=28)	Amounts (ng/wipe)
Vindesine	0	-	0	-	0	-
Vincristine	0	-	0	-	0	-
Vinorelbine	0	-	0	-	0	-
Doxorubicin	5	7-114	0	-	0	-
Epirubicin	0	-	0	-	0	-
Roflumide	0	-	1	7	0	-
Quilichrophamide	0	5-68	1	21	1	7
Iminecan	0	-	0	-	0	-
Doxetaxel	1	8-348	0	-	0	-
Paclitaxel	1	19	1	14	0	-

(主な発表論文等：雑誌論文. 1 より)

(3) 薬剤の揮発性評価システムの開発

石英フィルターが微粒子の捕捉に極めて有効である一方で気体を通過させる性質と、ODS フィルターが気体を保持することができる性質を利用して、薬剤の揮発性を評価できるシステムの開発を行った。具体的には吸引した空気を石英フィルター、ODS フィルターの順に通過させ、それぞれのフィルターから薬物の抽出操作を行い各薬剤の残存量を確認した。

本評価系により今回の測定対象薬剤のうち一部の薬剤が揮発性を有していることを見出した。

(4) 外部曝露調査 (作業環境中空気の汚染調査) の実施

先に開発した揮発性評価システムを利用し、流速や測定時間を適切に設定した後に、

作業環境中空気の汚染調査を実施した。今回の調査においては、全ての薬剤について定量下限以下であったが、一部の薬剤について検出下限レベルの汚染を確認した。

今後、前処理法の改善等により定量下限を引き下げることにより、より詳細な検討が可能になると考えられた。

(5) 内部曝露調査のための抗がん剤の未変化体とその主要代謝物の同時定量法の開発

血液や尿を検体とした内部曝露調査をより正確・詳細に実施する目的で、タキサン系抗がん剤 (パクリタキセル・ドセタキセル) に着目し、それぞれの薬剤について未変化体とその主要代謝物 (パクリタキセルは 6- α ヒドロキシル体と 3'-p-ヒドロキシル体、ドセタキセルは M1, M2, M3, M4, 7-epi 体) の同時定量法の開発を行った。

以上のように、研究代表者は 5 系統 10 薬剤の抗がん剤の新規同時定量法を開発し、本定量法を 2 種類の包括的な外部曝露調査へと応用した。さらには極めて新規性の高い、薬剤の揮発性評価システムの開発を行うとともに、より正確・詳細な内部曝露調査のための未変化体・主要代謝物の同時定量法の開発を行った。

本研究成果は、抗がん剤に対する包括的な職業性曝露調査に加えて、抗がん剤多剤併用療法時の TDM としても応用可能であり、今後の更なる発展が期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 2 件)

1. Maeda S, Miwa Y.

Multicomponent high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry analysis of ten chemotherapeutic drugs in wipe samples.

J Chromatogr B 921-922, 43-48 (2013). (査読あり)

DOI: 10.1016/j.jchromb.2013.01.014

2. 前田真一郎, 三輪芳弘

抗がん剤混合調製業務における安全性の検証 ~10 種類の薬剤を対象とした抗がん剤混合調製時における環境汚染調査~

医薬ジャーナル 48 (10), 2415-2421 (2012). (査読なし)

〔学会発表〕(計 3 件)

1. 前田真一郎, 中島勇一, 中司等, 大石雅子, 三輪芳弘

抗がん剤の揮発性評価を目的とした、石英フィルター・ODS フィルターからの

抽出条件の検討
日本薬学会第 134 年会 (2014.03.28-30,
熊本)

2. 前田真一郎, 中島勇一, 中司等.
医療現場における抗がん剤曝露の現状
調査のためのサンプリング及び分析方
法の検討. 第 53 回日本労働衛生工学会
/ 第 34 回作業環境測定研究発表会
(2013.11.13-15, 横浜)
3. 前田真一郎
阪大病院での抗がん剤混合調製時に
おける職業性曝露調査
2013 年度第 4 回卯月会例会
(2013.10.22, 大阪) (招待講演)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

前田 真一郎

(MAEDA SHINICHIRO)

大阪大学・大学院薬学研究科・助教

研究者番号：60452398