

公益財団法人 在宅医療助成 勇美記念財団
2012 年度（前期）在宅医療研究への助成（一般公募）

完了報告書

在宅がん化学療法における抗がん剤による曝露防止を目的とした
簡易失活法に関する研究

【研究代表者】

細谷 治 城西大学薬学部 准教授

【共同研究者】

従二和彦 城西大学薬学部 教授

大島新司 城西大学薬学部 助手

杉野雅浩 城西大学薬学部 助手

武者利樹 埼玉県立がんセンター薬剤部 部長

中山季昭 埼玉県立がんセンター薬剤部 副技師長

提出日：平成 25 年 9 月 2 日

第 1 部

各種抗がん剤のパイプ洗浄剤による処理法の基礎的検討

【目的】

近年、がん化学療法はその多くが外来で施行されるようになりレジメンによっては患者の自宅で持続的に治療を受ける機会が多くなった。しかしながら、居宅で抗がん剤による曝露が生じた場合に、患者やその家族が自ら安全に行える対策は確立していない。そこで本研究では、抗がん剤の汚染防止を目的に患者宅にある生活用品を用いた抗がん剤の簡易失活法の検討を試みた。なお、今回抗がん剤としてフルオロウラシル（以下 5-FU）、ドキシソルピシン（以下 DXR）、シクロホスファミド（以下 CPA）およびパクリタキセル（以下 PTX）を、生活用品として市販の排水パイプ洗浄剤（パイプユニッシュ®、以下 PU）を用いた。

【方法】

1. PU 混合による抗がん剤の構造変化

抗がん剤および抗がん剤と PU（表 1）の混合液（容量比 1:1）を

HPLC を用いて、リテンションタイム（RT）、ピーク形状を確認した。5-FU、DXR、

CPA はイオン交換水で、PTX はジメチルスルホキシド（以下 DMSO）で調製した。抗がん剤の混合時濃度および HPLC 条件を表 2 に示した。

表 1 PU の成分

パイプユニッシュ®(ジョンソン株式会社)			
液性	成分	粘度	選択理由
アルカリ性 (pH14)	水 (溶剤) 次亜塩素酸塩 (酸化剤、3%: 滴定より) 水酸化ナトリウム (アルカリ性) アルキルアミノオキシド (界面活性剤) 純石けん分 (脂肪酸ナトリウム) (界面活性剤)	800 mPa·s	・抗がん剤の分解に推奨されている水酸化ナトリウム溶液、次亜塩素酸ナトリウム溶液が含まれている。 ・粘性が高いため、汚染面に対して更なる広がりを与えにくい。

表 2 HPLC 条件

	混合時濃度 (mg/mL)	リテンションタイム (min)	移動相	流速 (mL/min)	カラム温度 (°C)	波長 (nm)
5-FU ¹⁾	1.0	5.9	50 mM リン酸二水素カリウム溶液	1.0	30	254
DXR ²⁾	10	7.3	100 mM 酢酸アンモニウム緩衝液 (pH4.0):メタノール =40:60	1.0	40	250
CPA ³⁾	100	10.4	水:アセトニトリル = 75:25	1.0	40	195
PTX ⁴⁾	6.0	11.3	水:アセトニトリル = 1:1	1.0	40	227

HPLC による分析の際には 1000 倍に希釈して分析を行なった。

2. 復帰突然変異の有無 Ames 試験⁵⁾

抗がん剤と PU（容量比 1:1）の混合生成物の復帰突然変異を確認した。試験菌株として S.typhimurium TA98、TA100、代謝活性化系として S9mix、標準変異原物質として 2-アミノアントラセン（2-AA）、4-ニトロキノリン-N-オキシド（4NQO）を用いた。なお、溶媒には DMSO を用いた。

【結果】 1. PU 混合による抗がん剤の構造変化

5-FU のピーク (5.9 分) は反応時間 1 分後から検出されなくなった。また、分析時間を 60 分まで延長しても新たなピークは検出されなかった (図 1)。同様に DXR のピーク (7.3 分) も反応時間 1 分後から検出されなくなり、DXR 濃度 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、分析時間 60 分まで延長しても新たなピークは検出されなかった (図 2)。CPA のピーク (10.4 分) は反応時間の増加に伴い減少していったが、一方で新たなピーク (35 分) が検出され、そのピークは CPA ピークの減少に伴い増加した。これは分解生成物だと考えられる (図 3)。また、PTX のピーク (11.3 分) も反応時間の増加に伴い減少し、反応時間 2 分ではほとんど検出されなくなった。しかし、分析時間 6~11 分に新たな複数のピークが検出された。これは分解生成物だと考えられる (図 4)。

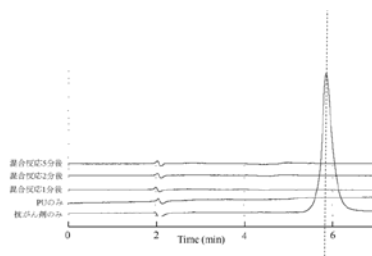


図 1 5-FU クロマトグラム

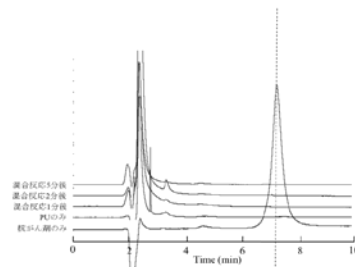


図 2 DXR クロマトグラム

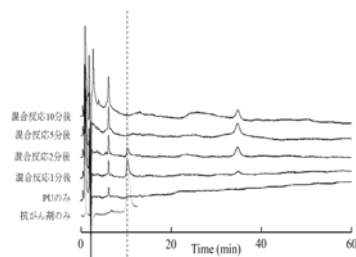


図 3 CPA クロマトグラム

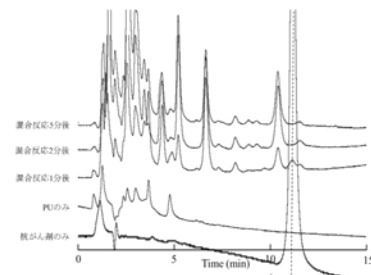


図 4 PTX クロマトグラム

2. 復帰突然変異の有無 Ames 試験

結果を表 3 に示す。5-FU はフレームシフト型変異を起こした。しかし、PU を添加した群ではフレームシフト型変異は起こらなかった。また、塩基対置換型変異は PU 添加に関わらず観察されなかった。DXR はフレームシフト型および塩基対置換型変異を起こした。一方、PU 添加群では、フレームシフト型変異は観察されたが、塩基対置換型変異は観察されなかった。CPA はフレームシフト型変異を起こさず、塩基対置換型変異を起こした。しかしながら、PU 添加によりフレームシフト型変異が認められ、塩基対置換型変異を示さなくなった。さらに、S9 mix 添加群では、PU 添加に関わらずコロニー

数が明らかに増加した。PTX はフレームシフト型および塩基対置換型変異ともに観察されなかった。また、PU 添加群についても同様な結果であった。

表 3 Ames 試験

	TA 98 (frameshift mutation)				TA 100 (base substitution mutation)			
	S9 mix (-)		S9 mix (+)		S9 mix (-)		S9 mix (+)	
	PU (-)	PU (+)	PU (-)	PU (+)	PU (-)	PU (+)	PU (-)	PU (+)
5-FU (17 mg/mL)								
DXR (2 mg/mL)								
CPA (4 mg/mL)								
PTX (0.6 mg/mL)								

・矢印の色：陽性（黒）、陰性（白）
 ・矢印の向き：PU 添加によるコロニー数の増加
 ・コントロール群と比べて2倍以上のコロニーが観察された群について、陽性と判定した。
 ・試験には患者、介護者、医療従事者が曝露され得る濃度を用いた。

【考察】全ての抗がん剤において、主成分の RT にみられたピークは検出されなくなった。5-FU についてはフレームシフト変異が観察されたが、PU を添加することで陰性となったことから、PU は 5-FU の処理剤として使用できる可能性が示された。一方、DXR はフレームシフト型および塩基対置換型変異を起こし、PU を添加することでフレームシフト型変異を示し、塩基対置換型変異は起こらなかった。すなわち PU は DXR の変異原性を低下させるが変異原性は観察されるためその使用には注意が必要だと考えられる。CPA は塩基対置換型変異が観察された。また、PU 添加により塩基対置換型変異は起こらなくなったが、一方でフレームシフト型変異が観察された。故に、PU は CPA の処理剤に用いることができるか判断し難い。PTX は PU 添加に関わらず変異が見られなかった。よって PU は PTX の処理剤として使用しても問題ないと考えられる。しかしながら、細胞毒性についてはその限りではない。

今後、本研究結果を反映させた患者向けマニュアルを作成し指導することにより、居宅で抗がん剤を使用する患者やその家族、介護者の被曝リスクを回避することができると考えられる。

【参考文献】

- 1) V.R. Sinha, R.V. Kumar, and J.R. Bhinge, *Indian J. Pharm. Sci.*, 71, 630-637 (2009)
- 2) Fujimoto, T., Kanetoshi, A., and Yano, S., *Report of the Hokkaido Institute of Public Health*, 45, 58-62 (1995)

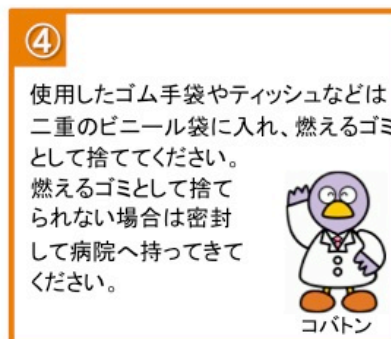
- 3) Mochizuki, C., Fujikawa, I., and Tei, G., and Yoshida, J., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.*, 44, 601-604 (2008)
- 4) Kojima, K., Terada, T., Tsuda, M., Hashida, T., Yano, I., and Inui, K., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.*, 45, 681-684 (2009)
- 5) 衛生試験法・注解 2010、日本薬学会編、金原出版、2010年2月.

第2部
患者説明用資材の作成

居宅で抗がん剤を漏出した際の処理方法について、説明・指導するための図解パンフレットを作成した。以下に示すパンフレットは埼玉県立がんセンター薬剤部において、外来化学療法患者およびその家族を対象に使用する。

ご自宅で抗がん剤をこぼしてしまったら

こぼれた抗がん剤にさわると、不必要に健康を害する危険性があります。そのため、正しく清掃することが重要です。通常、以下の手順①→②→③→④にそって行うだけで十分です。もし、抗がん剤の汚染が心配な方は、②の後に※「抗がん剤の汚染が心配な場合」の手順を加えて行ってください。



※「抗がん剤の汚染が心配な場合」

抗がん剤をこぼした場所にパイプユニッシュ®をかけ、拭き取ってください。
(注意:パイプユニッシュ®使用の際は換気をしてください)



取り上げている商品は、当センターの実験の結果、抗がん剤を分解することが確認されました。今後の研究・報告により修正・追加・変更等されることがあります。あらかじめご了承ください。

埼玉県立がんセンター薬剤部
048-722-1111 (代)

研究発表

小山 梓、武井大輔、中山季昭、井口毅裕、古屋牧子、杉野雅浩、大島新司、細谷 治、
従二和彦、武者利樹、抗がん剤の簡易失活法に関する検討、医療薬学フォーラム 2012、
第 20 回クリニカルファーマシーシンポジウム、2012 年 7 月、福岡.

本研究は「2012 年度（前期）在宅医療研究への助成」により行われた。