

무균조제 항암제 취급의 안전관리

이수미 · 정선영[#] · 임현정 · 박효정 · 이수연 · 전은용 · 손기호[#]

삼성서울병원 약제부

(Received May 5, 2010; Revised November 27, 2010; Accepted December 3, 2010)

Assessment of Occupational Exposure to Antineoplastic Agents in a Healthcare Setting

Su Mi Lee, Seon Young Chung[#], Hyun Jeong Im, Hyo Jung Park, Su Yun Lee, Eun Yong Jeon and Kie Ho Sohn[#]

Department of Pharmaceutical Services, Samsung Medical Center, 50, Ilwon-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea

Abstract — Most antineoplastic agents are nonselective in their mechanism of action, affecting noncancerous as well as cancerous cells, and resulting in acute effects such as irritation of mucous membranes and chronic effects such as genotoxicity, teratogenicity, and carcinogenicity. Healthcare workers occupationally exposed to antineoplastic agents are at risk. The present study aimed to develop and apply methods to monitor occupational exposure to antineoplastic agents, using cyclophosphamide (CP) as the model compound. To monitor environmental and biological exposure, potentially contaminated surfaces were wiped and 24 hour urine samples were collected from workers. Liquid chromatography combined with tandem mass spectrometry was performed, with a limit of detection of 0.05 ng/ml. Measurable amounts of CP were detected on 92% of the sampled surfaces, with a geometric mean of 175.22 ng/m². Despite the environmental contamination of the model compound, CP was below the detection limit in all urine samples. If workplace contamination cannot be completely avoided, it is importance to reduce exposure to the lowest possible levels. To this aim, efforts to minimize occupational exposure along with biological and environmental monitoring are required. The standardized sampling techniques, and specific and sensitive analytical methods reported in this study may be helpful in assessing occupational exposure and devising strategies to reduce exposure.

Keywords □ antineoplastic drugs, biological monitoring, hospital work environment, surface contamination

항암제는 암세포의 분열과 증식을 억제하거나 사멸시키는 화학 물질로 대부분 암세포의 DNA 혹은 DNA 합성과정에 작용하여 빠르게 증식하는 세포의 성장을 저해한다. 이러한 항암제의 작용 기전으로 인해 정상세포 또한 영향을 받을 수 있으며 피부 및 점막 자극, 탈모, 오심, 구토, 설사 등의 단기적 독성에서부터 유전 독성, 최기형성, 발암성 등의 장기적 독성을 나타낼 수 있다.¹⁻³⁾ 또한 치료목적으로 항암제를 투여받는 환자뿐만 아니라, 집중화된 항암제 조제환경에서 흡입, 피부접촉, 소화기 등을 통해 지속적으로 항암제에 노출될 수 밖에 없는 조제자 또한 유사한 위험에 처할 가능성이 있다.^{2,4)}

1970년대 동물실험 결과 및 역학적 연구를 통해 항암제의 발암성이 보고되기 시작하면서⁵⁾ 많은 보건의료인들은 항암제의 직

업적 노출의 안전성에 대한 의문을 가지기 시작하였다. 이에 대해 Falck 등은 1979년 처음으로 항암제를 취급하는 간호사들로부터 얻은 뇨를 검체로 하여 돌연변이성을 조사하였으며,⁶⁾ 이후 현재까지 항암제 조제와 관련된 환경오염 및 근무자의 항암제 노출에 대한 생화학적 모니터링 결과가 지속적으로 발표되고 있다.

항암제가 조제되는 공간의 환경적 오염에 대한 연구는 공기 및 접촉면의 항암제 농도를 측정하는 방법으로 시행되었다. 조제환경의 접촉면을 대상으로 한 14개의 연구 결과, 모든 연구에서 적어도 1성분 이상의 항암제가 검출되었다.⁷⁻²⁰⁾ 반면, 조제환경의 공기 중에서는 항암제가 검출되지 않았거나 측정된 농도가 매우 낮았다. 이에 따라 호흡기를 통한 노출량은 피부를 통한 노출량에 비해 적은 부분을 차지할 것으로 판단되며 피부접촉이 주된 항암제 노출 경로로 제시되었다.²¹⁻²⁴⁾

Sessink 등은 항암제 관련 업무를 담당하는 간호사 및 조제자 등을 대상으로 노 중 cyclophosphamide(CP)를 분석한 12개 연구 중 11개 연구에서 해당 항암제가 검출되었음을 보고하였다.³⁾ 또한 Pethran 등은 3년간 14개 병원에서 100명을 대상으로 노

[#]본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 051-663-4887 (팩스) 051-663-4809
(E-mail) khosohn@ks.ac.kr
(전화) 02-3410-3397 (팩스) 02-3410-6083
(E-mail) seonyoung.chung@samsung.com

중 CP, ifosfamide, anthracyclines, platinum의 농도를 확인한 결과 56명의 대상자에서 항암제가 검출되었다.²⁵⁾

국내에서는 1990년대에 간호사를 대상으로 한 항암제 노출에 관한 설문 및 실험 결과가 일부 발표되었으나²⁶⁻²⁹⁾ 현재 항암제 조제업무는 병원의 약제부서를 중심으로 집중화되어 이루어지고 있으므로 현 시점에서의 항암제 조제환경 오염 및 조제자의 항암제 노출 현황을 확인할 수 있는 연구라고 할 수는 없다. 약제부서를 대상으로 항암제 조제와 관련된 환경적 오염에 대한 연구결과가 발표되기도 하였으나³⁰⁾ 근무자의 항암제 노출 정도에 대해서는 연구된 바 없으며, 국외 연구현황에 비해 관련 연구가 매우 미흡한 실정이다.

따라서 본 연구에서는 항암제의 노출 위험을 파악하기 위한 실용적인 모니터링 방법을 탐색하고, 실제로 적용하여 항암제 조제환경의 오염과 조제자의 노출 현황을 확인하고자 하였다. 또한 이를 바탕으로 항암제 조제 환경의 적절성을 평가하고 개선 방안을 모색해보고자 하였다.

연구방법

노출 지표 항암제의 선정

전체 항암제 노출을 대표할 수 있는 지표 항암제는 사용량 및 독성학적 측면을 고려하여 cyclophosphamide(CP)를 선정하였다.³¹⁾ 2008년 10월 1일부터 2009년 9월 30일까지 1년간 삼성서울병원 원내 항암제 월평균 조제건수는 fluorouracil이 평균 1,825건으로 가장 많았고, 다음으로 cisplatin(674건/월)과 CP(611건/월)가 그 뒤를 이었다.

전체 조제건수의 약 30%를 차지하는 이 세 가지 항암제의 위험성 측면은 IARC(International Agency for Research on Cancer)의 발암성 분류를 통해 비교하였다.³²⁾ Fluorouracil은 Group 3로 인체에 발암성을 가지는 군으로 분류되지 않으나, CP 및 cisplatin은 각각 Group 1, Group 2A로 발암성 위험이 존재한다. 사용량 및 위험성 측면에서 CP, cisplatin이 지표 항암제로서 고려될 수 있으나, 항암제에 노출되지 않은 경우에도 자연적으로 뇨 중에 platinum이 미량 검출될 수 있어 뇨 중 cisplatin 분석은 특이도가 낮다.²⁵⁾ 이에 반해 뇨 중 CP 분석은 해당 약물에 노출되는 경우에만 검출되어 대조군이 불필요하며, 민감도 및 특이도가 높은 것으로 알려져 있다. 모약물 형태로 5~25%가 뇨 배설되기 때문에³³⁾ 안정성이 낮은 대사체 분석과정을 생략할 수 있고, 혈중 CP 농도가 매우 낮은 경우에도 clearance가 일정하고 민감도가 높아 항암제의 직업적 노출에 대한 지표 물질로서 적절하다고 평가된 바 있다.³⁴⁾

CP는 증기화가 가능한 약물로 특히 30°C 이상에서는 가수분해되며 증기화되는 약물의 양이 현저하게 증가한다.³⁵⁾ 증기의 분자 크기는 매우 작아 HEPA 필터(High efficiency particle

arrestor filter)에 의해 제거되지 못하기 때문에 조제자의 노출 위험이 높고 조제환경 내 오염이 축적될 수 있다.^{14,31)}

모니터링 방법의 선정

조제환경 모니터링 - 조제환경의 항암제 오염을 모니터링하기 위해 원내의 주사제 무균조제실(조제실 A, B, C) 내의 항암제 오염이 예상되는 장소 및 물품을 대상으로 wipe sampling법을 시행하였다. Wipe sampling법은 다수의 연구에서 항암제의 환경적 오염을 평가하기 위한 방법으로 적용되어 왔으며⁷⁻²⁰⁾ 작업공간의 잔여 오염의 유무를 확인하고 개인보호구(Personal protection equipment: PPE)의 유효성을 평가하기 위한 유용한 방법이다.^{31,36)}

생화학적 모니터링 - 항암제 노출에 의한 생화학적 모니터링 방법으로는 urine analysis법을 이용하였다. 초기 연구에서는 생화학적 영향 분석법(urinary mutagenicity, sister chromatid exchange, chromosomal aberrations, micronuclei assay 등)이 이용되어 왔으나 항암제 노출 이외에도 많은 요인이 분석 결과에 영향을 미칠 수 있어 연구 결과와 항암제 노출과의 연관성을 판단하기 어렵다는 단점이 있다. 반면 특정 항암제를 대상으로 하는 urine analysis법은 다른 방법보다 민감도와 특이도가 높아 항암제 노출위험 분석에 가장 적절한 방법으로 평가되고 있다.^{3,31,37)}

검체 수집

Wipe sampling - 조제환경 모니터링은 각 무균조제실 내의 항암제 오염이 예상되는 장소 및 물품을 대상으로 하였다. 무균조제대(Biological safety cabinet: BSC), 바닥, 테이블, 약품장,

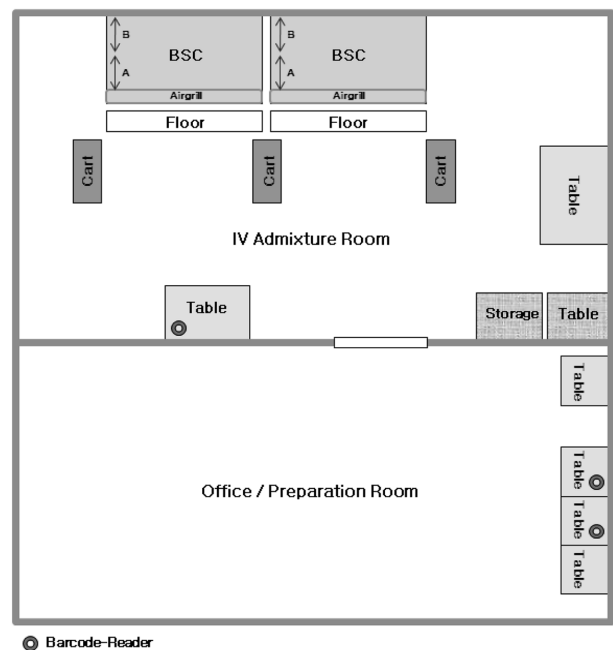


Fig. 1 - Sampling locations in the hospital pharmacy.

Table I – Subjects of environmental monitoring

	A	B	C	Total
BSC (Class II A2)	2	2	2	6
Floor	2	2	2	6
Table	3	8	4	15
Storage	1	1	1	3
Cart	3	3	1	7
Button	2	0	0	2
Barcode-reader	2	3	2	7
Basket			3	
CP vial/case			3	
Prepared fluid bag			3	

카트, 자동문 버튼, 바코드 리더기, 바구니, 약품 바이알(vial) 및 케이스(case), 조제된 수액을 대상으로 wipe sampling을 시행하였으며(n=88) 바구니, 약품 바이알 및 케이스, 조제된 수액은 무작위로 3개를 샘플링(sampling) 대상으로 선정하였다(Fig. 1, Table I).

동일한 실험자가 모든 대상 지점 및 물품을 동일한 날짜에 샘플링하였고, 샘플링 과정에서 교차오염(cross-contamination)을 막기 위해 1회용 장갑을 착용하였다. 0.03 M NaOH(sodium hydroxide) 5 ml를 적신 wiper(유한킴벌리 프로페셔널 김텍트 김 와이프스 107 mm×210 mm 1겹, 200 EA/카톤) 1장으로 대상 지점을 'S'자 모양으로 닦아낸 후, 마른 상태의 다른 wiper 1장으로 동일한 지점을 한번 더 닦아내었다(Fig. 2).

무균조제대의 경우 위치별 오염도의 차이를 파악하기 위해

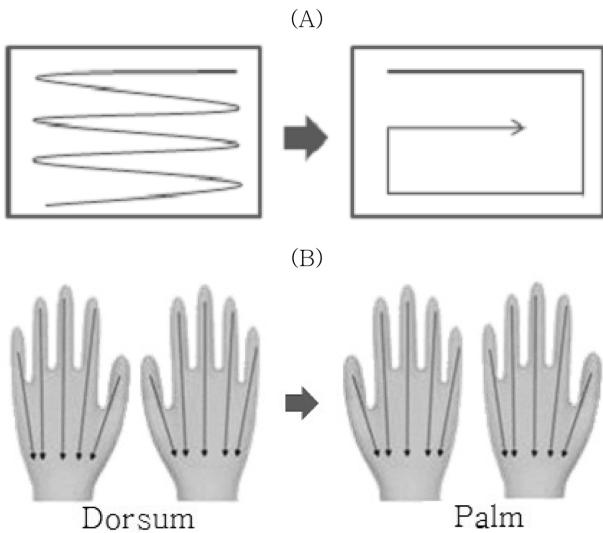


Fig. 2 – Wipe sampling methods. (A) Surface areas: First swab (Kimwipes 107×210 mm) wetted with 5 ml 0.03 M sodium hydroxide solution was wiped with S-shaped motions. And second swab was wiped with a 90-degree change in wipe orientation. (B) Gloves: Used gloves were wiped by an educated user. Two swabs wetted with 5 ml 0.03 M sodium hydroxide solution. Gloves (outer, inner) were wiped from fingertips to palm (dorsum).

airgrill 구역 및 airgrill 안쪽의 작업공간 면적을 깊이 기준 50%로 나눈 A, B구역을 각각 샘플링하였다. 또한 무균조제대 내 청소의 유효성을 평가하기 위해 당일 오전 항암제 조제업무를 시작하기 전 샘플링을 시행하고, 오후 조제업무가 끝난 후 청소를 하지 않은 상태로 두 번째 샘플링을 시행하였다.

샘플링된 2장의 wiper는 50 ml falcon tube에 담아 분석 전까지 -70°C 조건에서 보관하였다.

Glove sampling – 항암제 조제시에는 두 장의 gloves를 착용하게 되는데 outer gloves와 inner gloves 각각을 대상으로 wipe sampling법을 이용하여 샘플링하였다(n=48). 조제실 A, B, C에서 항암제 조제업무를 담당하는 6명의 주 조제자의 urine sampling이 이루어지는 주의 월요일부터 목요일까지 4일간 샘플링을 진행하였으며, 각 조제자가 교육을 받은 후 항암제 오션 조제에 사용한 gloves를 직접 샘플링하였다. Wiper 2장에 0.03 M NaOH 5 ml를 적신 후 outer gloves 및 inner gloves 양쪽의 앞·뒤를 손가락 끝에서 손바닥 방향으로 닦아내었다(Fig. 2). Gloves 착용시간을 확인한 후, 샘플링된 wiper를 50 ml falcon tube에 담아 분석 전까지 -70°C 조건에서 보관하였다.

Urine sampling – 생화학적 모니터링을 위한 연구진행에 대하여 삼성서울병원 임상시험심사위원회(IRB)의 승인을 받았으며, 연구 참여에 대하여 피험자에게 서면동의 절차를 밟아 진행하였다. 생화학적 모니터링은 항암제를 직접 조제하는 근무자 외에도 항암제 조제환경에서 근무할 경우 이차적으로도 항암제에 노출될 가능성이 있으므로,^{22,25)} 모든 주사제 무균조제실 근무자 28명을 대상으로 하였다.

샘플링 시점은 노출 지표 항암제인 CP의 뇨 중 농도가 단기간 노출을 반영하는 약물의 특성과¹⁶⁾ 실제 조제환경을 고려하여, 근무자의 업무순환이 이루어지고 2주 이상 경과된 기간 중 항암제 조제업무가 진행되어 충분히 CP에 노출되었을 것으로 판단되고 샘플링 소요시간도 확보할 수 있는 수요일 업무 후 오후 5시 30분부터 24시간 동안 진행하였다. 업무에 따른 시간대별 추이를 파악하기 위해 각 대상자의 urine sample은 5개의 시간간격으로 나누어 수집하였으며, 실험기간의 CP조제량을 조사하여 평균 조제량과 비교하였다(Fig. 3).

피험자군은 수요일 업무 후 원내 임상시험센터 임상연구병동에 소집한 후 샘플링을 진행하였고, 익일 업무시간에는 직접 임상시험센터로 방문하여 샘플링을 시행하였다(n=140). 부피를 확인할 수 있는 소변기(polypropylene bottle 1.2 l)에 urine을 샘플



Fig. 3 – Urine sampling methods.

링하여 총 부피를 확인하고, 10~20 ml를 urine cup에 담아 분석 전까지 -70°C 조건에서 보관하였다.

검체 분석

검량선 작성(Validation) -

(1) Wipe sample의 검량선 작성

CP 표준용액(cyclophosphamide monohydrate, Sigma-Aldrich)을 증류수로 희석하여 0.05, 0.2, 0.5, 1, 5, 20, 50, 100 ng/ml 농도의 검량선용 표준용액을 조제하였다. 각각의 검량선용 표준용액 1 ml에 100 ng/ml 농도의 CP-d4(cyclophosphamide-d4, International Laboratory)를 100 µl를 가하고 혼합한 후 MTBE (Methyl-tert-Butyl-Ether, J.T. Baker) 4 ml를 넣고 20초간 vortexing하였다. 그 후 3,000 rpm에서 5분간 원심 분리하여 상층액 4 ml를 취하여 증발건조 후 0.5% acetic acid(Sigma-Aldrich) 100 µl로 재용해하여 그 중 7 µl를 UPLC/MS/MS system(Ultra performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry)에 주입하여 분석하였다(Table II, III). 내부 표준물질인 CP-d4의 peak 면적에 대한 CP의 면적비를 구하여 검량선을 작성하였으며, 하루에 실험을 5번 시행하여 일내 재현성을 구하였고, 연속하여 5일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였다.

(2) Urine sample의 검량선 작성

CP 표준용액을 검량선용 표준 urine으로 희석하여 0.05, 0.2,

0.5, 2, 5, 20, 50, 100 ng/ml 농도의 검량선용 표준용액을 조제하였다. 각각의 검량선용 표준 urine 1 ml에 200 ng/ml 농도의 CP-d4 100 µl를 가하고 혼합한 후 MTBE 4 ml를 넣고 20초간 vortexing하였다. 그 후 3,000 rpm에서 5분간 원심분리하여 상층액 4 ml를 취하여 증발건조 후 0.5% acetic acid 100 µl로 재용해하여 그 중 7 µl를 UPLC/MS/MS system에 주입하여 분석하였다. CP-d4의 peak 면적에 대한 CP의 면적비를 구하여 검량선을 작성하였으며, 하루에 실험을 5번 시행하여 일내 재현성을 구하였고, 연속하여 5일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였다.

시료 전처리 및 분석 -

(1) Wipe sample 분석

-70°C에서 보관했던 wiper가 담긴 50 ml falcon tube에 10 ml의 증류수를 넣고 shaking 200회, vortexing 30초 후 5 ml를 취하여 syringe filter로 걸러내어 1 ml를 테스트 튜브에 담았다. 내부표준물질인 CP-d4(100 ng/ml) 100 µl를 가한 후 MTBE 4 ml를 넣고 vortexing하였다. 그 후 3,000 rpm에서 5분간 원심분리하여 상층액 4 ml를 취하여 증발건조 후 0.5% acetic acid 100 µl로 재용해하여 그 중 7 µl를 UPLC/MS/MS system에 주입하였다. 각 배치 사이에 3개 농도(0.2, 5, 50 ng/ml)의 QC(quality control) 시료를 2회씩 측정하여 4개 QC 시료 중 3개 이상이 이론치의 15% 이내로 들어오는지 확인하였다.

(2) Urine sample 분석

-70°C에서 보관했던 뇨 시료를 꺼내 vortexing을 한 후 1 ml를 취하여 내부표준물질로 CP-d4(200 ng/ml) 100 µl를 가한 후 MTBE 4 ml를 넣고 vortexing하였다. 그 후 3,000 rpm에서 5분간 원심분리하여 상층액 4 ml를 취하여 증발건조 후 0.5% acetic acid 100 µl로 재용해하여 그 중 7 µl를 UPLC/MS/MS system에 주입하였다. 각 배치 사이에 3개 농도(0.2, 5, 50 ng/ml)의 QC 시료를 2회씩 측정하여 4개 QC 시료 중 3개 이상이 이론치의 15% 이내로 들어오는지 확인하였다.

분석결과 평가 기준 -

(1) 최저검출한계(Limit of detection: LOD)

정량 한계는 크로마토그램(chromatogram) 상에서 신호 대 잡음비(S/N ratio)를 3 이상으로 하고 정밀성이 20% 이하이고 정확성이 80~120%인 조건을 만족하는 농도인 0.05 ng/ml로 정하였다.

(2) Wiper 및 urine sample의 CP 농도 계산

언어진 크로마토그램으로부터 CP-d4의 peak 면적에 대한 CP의 면적비를 구하고, 미리 작성한 검량선으로부터 CP의 농도를 구하였다. Wiper의 경우 10배 희석해서 전처리하였으므로 구한 농도의 10배로 계산하여 결과값으로 하였다.

업무내용 조사

생화학적 모니터링의 대상이 되는 모든 주사제 무균조제실 근

Table II - Analysis instruments

UPLC system	Waters qcquity UPLC system
MS system	Waters Quattro micro Mass/Mass
Tabletop centrifuge	SorvallTM RT 6000D
Milli-QTM (Millipore)	Water purification system
Centrifuge	Centrifuge 5810R (Eppendorf)
Vortex mixer	Scientific industri
Balance	ORION electric balance, OHAUS AP250D
Rotation vacuum concentrator	RVC 2-33IR

Table III - UPLC/MS/MS condition

Mobile phase	[Wiper] MeOH : 0.5% Acetic acid in DW = 75 : 25 (v/v) [Urine] MeOH : 0.15% Formic acid in DW = 40 : 60 (v/v)
Column	Waters Acquity HSS T3 1.7 µm 2.1*100 mm
Flow rate	[Wiper] 0.25 ml/min [Urine] 0.2 ml/min
Injection volume	7 µl
Mass/Mass condition	MRM-CP (m/z 261.21>139.92) CP-d4 (m/z 265.26>139.98)
Cone voltage	25 V
Capillary	4.0 kV
Source temperature	120°C
Desolvation gas	650 l/hr

무자(n=28)를 대상으로 urine sampling이 시행되는 주의 월요일부터 목요일까지 4일 동안의 근무자 별 CP 조제여부 및 조제량, 시간대별 업무내용을 조사하였다.

연구결과

연구대상의 특성

연구의 대상이 되는 원내 무균조제실(조제실 A, B, C)은 항암제 조제업무에서 각각 차이를 나타내었다. 조제실 A는 삼성서울병원 본관에 위치하고 있으며 1994년부터 무균조제업무가 시작되었다. 2008년 암센터가 개원하면서 현재는 소아과(PED) 및 산부인과(OBGY)에서 처방되는 항암제 조제업무를 담당하고 있다. 조제실 B와 조제실 C는 암센터에 위치하고 있으며 2008년부터 업무가 시작되었다. 조제실 B의 경우 단기입원 및 외래환자를 대상으로, 조제실 C의 경우 병동입원 환자를 대상으로 항암제 조제업무를 담당하고 있다. 각 무균조제실별 업무내용의 차이와 함께 지표 항암제인 CP 조제량 측면에서도 차이를 보였다(Table IV). 조제실 B의 일평균 조제량이 13.30 g으로 조제실 A(3.64 g/일), 조제실 C(4.26 g/일)에 비해 조제량이 가장 많았다.

모든 주사제 무균조제실 근무자를 대상으로 시행한 생화학적 모니터링의 총 대상자는 28명으로, 대상자의 평균나이는 만 26.7세이며, 평균 주사제실 근무이력은 22.2개월(2.9~56.9개월)이었다.

Table IV – Amounts of cyclophosphamide handled in the hospital pharmacy units

	Wipe sampling day (g/day)	Biological monitoring period (g/day)	Sampling month (g/day)
A	9.90	5.97 (2.42~13.80)	3.64 (0~15.34)
B	24.28	16.38 (13.71~19.38)	13.30 (0~33.83)
C	4.06	2.59 (0~5.92)	4.26 (0~15.82)

Table V – Subjects of biological monitoring

	A	B	C	Total
Total	10	8	10	28
Numbers of male	1	0	1	2
Average age	27.9 (23~37)	26.5 (24~32)	25.7 (22~33)	26.7 (22~37)
Working month	30.8 (13~56.9)	16.8 (3.3~34.9)	18.0 (2.9~34.9)	22.2 (2.9~56.9)

Table VI – Cyclophosphamide detection rates in wipe samples

	Numbers of samples	≥LOD	Rates	GM* (ng/m ²)	Range (ng/m ²)
Total	88	81	92%	175.22	0~337890
A	25	25	100%	464.96	11.67~337890
B	29	29	100%	237.72	13.92~1861.48
C	22	20	91%	35.42	0~24099.02
Random sampling	12	7	58%		

*GM: Geometric mean.

다(Table V).

조제환경 모니터링

전체 샘플 중 지표 항암제인 CP는 92%에서 검출되었다. 무균조제실별로 차이를 보면, 조제실 A 및 조제실 B에서는 모든 샘플에서 CP가 검출되었고 조제실 C에서는 91%에서 CP가 검출되었다(Table VI).

특정물질의 환경적 오염 측정시 면적당 검출량은 일반적으로 대수적인 정규분포를 나타내고,^{30,38)} 본 연구 결과 또한 대수적인 정규분포를 나타냄에 따라 면적당 CP 검출량은 기하평균(geometric mean: GM) 및 range로 나타내었다. 전체 샘플의 평균 CP 검출량은 175.22 ng/m²이었고, 조제실 A, 조제실 B, 조제실 C 순으로 평균 CP 검출량이 많았다(Table VI). 각 무균조제실의 샘플링 대상별 평균 검출량 또한 항암제 조제업무 기간이 가장 오래된 조제실 A에서 전반적으로 높았다(Fig. 4).

샘플링 대상의 면적당 평균 검출량을 비교해보면 조제실과 준비실 사이의 문을 여닫는 과정에서 접촉이 많은 지점인 자동문 버튼에서 CP가 가장 많이 검출되었고 다음으로 테이블, 카트, 무

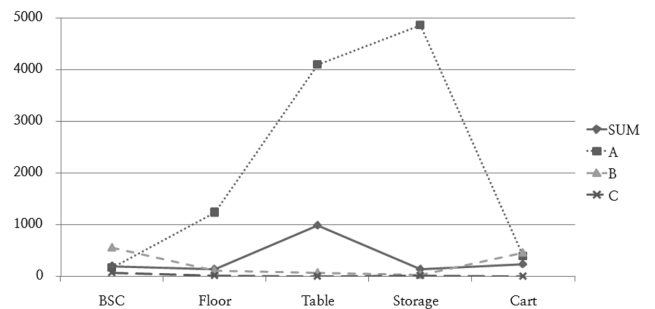


Fig. 4 – Cyclophosphamide concentrations levels in three hospital pharmacy units.

Table VII – Cyclophosphamide concentrations levels from various sampling locations

	GM* (ng/m ²)	Range (ng/m ²)		GM* (ng/lea)	Range (ng/lea)
Button	1077.10	782.5~1482.54	Barcode reader	18.48	0~131.77
Table	990.16	3.50~337890	CP case	0	0~0
Cart	240.43	7.89~1887.22	CP vial	0.45	0~0.45
BSC	197.37	0.78~24099.02	Prepared fluid bag	52.11	2.26~6357.13
Pre-work	325.80	0.78~2651.94			
Post-work	122.94	1.04~24099.02			
Airgrill	410.00	3.00~4040.54			
A area	246.73	1.04~24099.02			
B area	77.43	0.78~2373.56			
Basket	160.17	111.27~208.42			
Floor	149.58	15.89~21142.71			
Shelf	148.16	20.72~4866.33			

*GM: Geometric mean.

균조제대, 바구니, 바닥, 약품장 순이었다(Table VII). 무균조제대의 샘플링 시점 및 샘플링 위치에 따른 CP 검출량의 차이를 보면, 업무 전 325.8 ng/m²에서 업무 후 122.94 ng/m²로 평균 검출량이 오히려 감소하였으며 airgrill 부분에서 평균 검출량이 가장 많았다.

바코드리더기, 약품 표면, 조제된 수액 표면의 경우 정확한 면적 확인이 어려운 관계로 물품의 전체 표면적을 대상으로 하였으며 물품당 검출량으로 결과값을 나타내었다(Table VII). 약품 케이스 표면에서는 CP가 검출되지 않았으나 약품 바이알 표면에서는 3개 중 1개의 샘플에서 검출되었으며, 조제된 수액 표면(100 ml 수액)에서는 모든 샘플에서 검출되었다.

생화학적 모니터링

Urine sampling이 시행되는 주의 월요일부터 목요일까지 4일 동안의 조제실별 평균CP조제량은 통상적인 조제량 범위 이내였

Table VIII – Cyclophosphamide detection rates in urine samples

	Numbers of samples	≥LOD	Rates
Total	140	0	0%
A	50	0	0%
B	40	0	0%
C	50	0	0%

으며(Table IV), urine sampling을 시행한 모든 근무자에게서 지표 항암제인 CP는 검출되지 않았다(Table VIII).

Glove 오염도에 따른 뇨 중 CP 검출량 – 항암제 조제에 사용된 gloves의 CP 오염과 뇨 중 CP 검출과의 상관성을 알아보기 위해 주 조제자의 urine sampling이 이루어지는 주에 시행한 glove sampling 결과, outer gloves에서는 96%, inner gloves는 15%에서 CP가 검출되었으며 CP를 직접 조제하지 않은 조제자의 gloves에서도 CP가 검출되었다. 그러나 조제에 사용한 gloves의 항암제 오염이 확인되었음에도 불구하고, 모든 조제자의 뇨에서는 CP가 검출되지 않았다(Table IX).

업무내용에 따른 뇨 중 CP 검출량 – 업무내용 조사 결과, urine sampling이 시행된 주의 월요일부터 목요일까지 4일간 항암제 조제업무를 한 근무자는 총 대상자 28명 중 12명으로 1일 평균 조제시간은 30분~337.5분이었다. 항암제 조제여부 및 조제시간에 따른 뇨 중 CP 검출량의 차이를 파악해보고자 하였으나, 생화학적 모니터링 결과 모든 대상자에게서 CP가 검출되지 않았다(Table X).

고 찰

1980년대 항암제의 안전한 무균조제와 관련하여 많은 가이드

Table IX – Cyclophosphamide concentrations levels according to glove contamination

	Usage time (mean, min)	Preparation amount (mean, mg)	Glove-Outer (GM, ng/1EA)	Glove-Inner (GM, ng/1EA)	Detection rate (% , range)
조제실 A	123.75	0.00	12.34	0.16	0
	176.25	2668.75	11.57	0.00	0
조제실 B	198.75	8482.25	28.12	0.41	0
	116.25	3842.50	27.97	1.90	0
조제실 C	100.00	0.00	4.35	0.00	0
	81.25	1278.00	5.09	0.00	0

*GM: Geometric mean.

Table X – Cyclophosphamide concentrations levels according to the content of the work

	Numbers of samples	Preparation time [mean (range)]	≥LOD	Rates
Preparators	60 (n=12)	172.5 min/day (30~337.5)	0	0%
Others	80 (n=16)	0 min/day	0	0%

Table XI – Environmental monitoring results in reference studies

Reference	Numbers of samples	Rates (%)	Range (ng/m ²)
Sessink PJM et al., 1992 ⁷⁾	8	25	ND [*] -2600
Connor TH et al., 1999 ⁸⁾	46	100	100-656600
Schmaus G et al., 2002 ⁹⁾	185	23	ND-51060
C. Soave et al., 2003 ¹⁰⁾	48	23	ND-336100
Wick C et al., 2003 ¹¹⁾	17	100	4- >3300
Mason HJ et al., 2005 ¹²⁾	15	100	22-1596
Acampora A et al., 2005 ¹³⁾	400	65	ND- >100
Hedmer M et al., 2005 ¹⁴⁾	49	100	22- 8700
Fransman W et al., 2007 ¹⁵⁾	142	78	ND-29500
	115	46	ND-22300
Hedmer M et al., 2008 ¹⁶⁾	335	75	ND-57000
Castiglia L et al., 2008 ¹⁷⁾	249	85	ND- >10
Martins I et al., 2008 ¹⁸⁾	143	81	ND-5330000
Yoshida J et al., 2009 ¹⁹⁾	127	100	95-270000

*ND: Not Detected.

라인이 도입된 이후에도 여전히 항암제 조제업무와 관련한 건강상의 위험이 존재한다.²⁾ 현재까지 항암제의 정확한 허용 노출 한계치(permissible exposure limits)에 대해서는 보고된 바가 없으며, 모든 항암제 노출 수준에서 부작용이 발생 가능한 것으로 여겨진다.^{2,39)} 이에 따라 항암제 노출은 가능한 한 최소화되어야 하며, 항암제 노출 평가를 위한 환경적·생화학적 모니터링 과정이 반드시 필요하다.³¹⁾

본 연구에서는 항암제 오염이 예상되며 근무자가 평상시에 많이 접촉하는 항암제 무균조제실의 장소 및 물품을 대상으로 하여 wipe sampling을 시행하였다. 조제환경의 접촉면에서의 CP를 분석한 13개의 연구 결과를 보면, 검출범위는 LOD 이하~5,330,000 ng/m²이었으며 5개의 연구에서는 모든 샘플에서 CP가 검출된 것으로 보고된 바 있다(Table XI). 원내 항암제 조제 환경에서 지표 항암제는 전체 88개의 샘플 중 92%에서 검출되었으며, 검출범위는 LOD 이하~337,890 ng/m²으로 이전의 연구 결과들과 유사한 수준이었다.

이러한 무균조제실 내 전반적인 항암제 오염의 원인은 1차적으로 약품 바이알 표면 오염에 기인한 것으로 생각된다(Fig. 5). 무작위로 선정된 3개의 약품 중 1개의 약품 바이알 표면에서 CP가 검출되었으며, 여러 연구들을 통해서도 항암제 약품 바이알 표면의 오염이 확인된 바 있다.⁴⁰⁻⁴²⁾ 이에 대해 항암제 생산과정에서 약품 주입 후 공기 세정을 통해 약품 표면의 오염을 제거

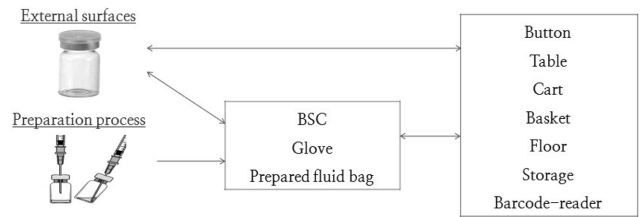


Fig. 5 – Contamination route of antineoplastic agents in workplaces.

하거나 추가적으로 약품 바이알 표면을 포장하는 등의 생산 공정상의 개선이 필요할 것으로 보인다.

또한 항암제 무균조제실 약품 바이알에서 바늘을 분리하는 과정, 바이알에서 수액으로 약액을 옮기는 과정, 앰플(ampule)을 여는 과정 등을 통해서도 항암제에 의한 오염이 발생할 수 있다.^{2,43)} 본 연구에서도 조제실 사용한 gloves, 조제된 수액 표면, 무균조제대 내 모든 지점에서 CP가 검출되어 조제 과정 자체가 1차적인 오염원인이 될 수 있음을 확인할 수 있었다. 따라서 조제 과정에서의 항암제 오염을 최소화하기 위해 실제 조제자가 정확하게 업무지침을 준수하고, 항암제 약액을 쏟는 등의 사고가 발생하지 않도록 주의를 기울여야 할 것이다.

이러한 1차적 오염원의 차단과 함께 항암제의 환경적 오염이 무균조제대 내외로 확산되고 누적되는 것을 방지하기 위한 2차적 오염원의 관리가 이루어져야 한다. 항암제 무균조제실 중 평균적으로 지표 항암제인 CP가 가장 많이 조제되는 장소는 조제실 B였으나, 항암제 조제업무가 가장 오랜 기간 지속된 조제실 A에서 CP 평균 검출량이 가장 많았다. 이에 따라 조제환경의 오염에는 항암제 조제량뿐만 아니라 항암제 노출이 지속된 기간 또한 영향을 미칠 것으로 판단된다. 이러한 오염 지점 및 물품은 정기적인 청소를 통해 오염의 누적을 최소화해야 한다. 무균조제대 내 각 위치별로는 airgrill 부분에서 평균적으로 가장 많은 양의 지표 항암제가 검출되었는데, 이는 airgrill 안쪽의 A구역, B구역의 경우 실제 조제가 이루어지는 공간임에도 불구하고 조제실 부직포를 깔고 매일 교체함에 따라 항암제 오염 누적이 방지되기 때문일 것이다. 정기적인 청소뿐만 아니라 이처럼 항암제 오염 가능성이 높은 무균조제실 내 공간의 경우 부직포를 사용하여 항암제에 의한 표면 노출을 차단하고 자주 교체하는 것도 조제환경의 항암제 오염을 최소화하기 위한 방안이 될 수 있을 것이다.

현재 무균조제대 내 청소의 유효성을 알아보기 위해, 업무 전과 업무 후 무균조제대 내 공간을 두 차례 샘플링하여 비교해 보았으나 예상과는 달리 업무 전 지표 항암제의 평균 검출량이 더 많았다. Martins 등의 연구에서도 청소 전과 청소 후 조제환경의 CP 농도를 비교한 결과 청소 여부에 따라 유의한 검출량 차이를 보이지 않았다.¹⁸⁾ 이러한 결과는 ethanol을 사용한 무균조제대 내 청소 방법을 통해서도 오염된 항암제가 충분히 제거되

지 못했기 때문으로 생각해 볼 수 있다. 다수의 세포독성물질의 MSDS(material safety data sheet)에서 불활성화 물질로 sodium hypochlorite를 추천하고 있다.^{4,18)} 강력한 산화물질인 sodium hypochlorite는 다수의 세포독성물질의 화학적 분해를 유도함에 따라,^{4,18,44)} 항암제 오염이 누적된 조제환경의 관리에 효과적일 것으로 판단된다.

추가적으로 오염된 개인보호구, 부직포, 조제과정에서 사용된 물품 등의 폐기물 또한 항암제 오염의 확산을 방지하는 측면에서 반드시 관리되어야 한다. 관련 가이드라인을 참고하여 폐기물 관리에 대한 업무지침을 마련하고, 각 근무자가 항암제 오염을 최소화하기 위해 이를 준수하기 위한 노력을 기울여야 할 것이다.

항암제 조제환경의 오염은 항암제 무균조제실 근무자의 직접적인 노출 경로가 될 수 있으며, 낮은 농도이지만 지속적으로 노출될 경우 항암제의 독성이 나타날 수 있다. 이와 관련하여 Dranitsaris 등은 1966년부터 2004년까지 항암제 노출과 생식독성과의 연관성에 대한 14개의 연구에 대해 메타분석을 시행하였다.⁴⁵⁾ 가장 흔히 보고된 생식독성은 태아 손실, 저체중아 출산, 선천성 기형, 불임이었으며, 분석 결과 항암제 노출과 자연유산의 연관성이 확인되었다. 또한 Sessink 등은 근무자의 노 중 CP 검출량을 기초로 항암제 노출과 관련하여 암 발생 위험을 평가한 결과 1년간 1백만명당 1.4~10건이 추가적으로 발생할 수 있는 것으로 추정하였다.⁴⁶⁾

따라서 본 연구에서는 환경적 모니터링과 함께 직접조제업무 수행에 의한 노출 가능성까지 고려하여 실제 업무상황을 최대한 반영한 실험조건에서 근무자의 항암제 노출 여부를 파악하고자 모든 무균조제실 근무자를 대상으로 urine analysis법으로 생화학적 모니터링을 시행해 보았다. 실제 업무상황을 고려하였으므로 의사의 처방에 의해 진행되는 조제업무의 특성상 실험실의 CP 조제량을 제어할 수 없었고, 서면동의 과정에서 피험자가 연구에 대한 기본 정보를 알 수 있었으며 생화학적 모니터링 과정이 단회 실험으로 진행되었다는 한계가 있었으나, 모니터링이 진행된 기간의 CP 조제량이 통상적인 조제량 범위 이내였음에도 분석 결과 CP가 검출되지 않았고, 항암제의 무균조제과정이 엄격히 통제된 시설과 조건에서 정해진 업무지침에 따라 진행되므로 피험자의 연구정보 인지가 실제 조제환경에서의 항암제 노출 위험을 확인하고자 하는 본 실험 결과에 영향을 미쳤을 가능성은 극히 낮으며, 동일한 조건에서의 재실험이 실현 불가능하므로 CP가 검출되지 않은 것으로 근무자의 노출여부를 최종 확정하였다.

이러한 결과는 항암제 노출 가능성이 있는 직접조제업무에 대해서는 평균 3개월마다 업무배치를 조정하고 각 근무자들이 업무지침에 따라 개인보호구를 적절히 사용하고 있으며 항암제의 안전한 조제를 위한 가이드라인을 준수하고 있기 때문으로 판단된다. 따라서 항암제 조제과정 및 오염된 조제환경에 노출되는 근무자의 건강상의 위험을 최소화하기 위한 방안으로 적절한 기

간의 업무 순환, 개인보호구 착용, 업무지침의 준수 등 체계적인 관리가 현장에서 이루어져야 하며, 이와 더불어 적절한 노출 위험 평가와 관리를 위한 환경적, 생화학적 모니터링 체계가 병행되어야 할 것으로 사료된다.

결 론

본 연구에서는 항암제 조제에 따른 노출 위험을 분석하기 위해 여러 문헌을 참고하여 항암제 조제환경 오염 및 근무자의 노출 현황을 정량적으로 평가할 수 있는 민감도 및 특이도가 높은 모니터링 방법을 고안하고 실제로 적용해보았다.

항암제 조제환경 모니터링 결과 약품 바이알 표면 및 조제시 사용한 gloves, 조제된 수액 표면, 무균조제대 내 모든 지점에서 지표 항암제인 CP가 검출되었으며, 항암제 약품 표면 오염 및 조제과정 자체가 조제환경 오염의 1차적인 원인으로 판단된다. 이러한 1차적인 항암제 오염은 전반적인 항암제 조제환경의 오염으로 이어지며, 오염된 지점 및 물품은 2차적 오염원이 되어 항암제에 의한 조제환경 오염이 더욱 확산되고 누적되게 된다.

조제환경 전반에서 지표 항암제가 검출된 것은 지표 항암제인 CP 뿐만 아니라 항암제 무균조제실에서 조제되는 4~50여개의 다양한 항암제가 조제환경에 오염되어 있을 가능성을 의미하는 것으로 근무자의 항암제 노출로 이어질 수 있다. 근무자의 노를 분석한 생화학적 모니터링 결과 지표 항암제가 검출되지는 않았으나, 항암제 무균조제실 근무자는 항암제 조제과정 및 조제환경의 오염을 통해 지속적으로 세포독성물질에 노출될 가능성이 있으므로, 본 연구결과를 바탕으로 항암제의 환경적 오염원을 차단하고 조제환경의 오염에 따른 근무자의 항암제 노출을 최소화하기 위한 노력이 반드시 필요하다.

1차적 오염원을 차단하기 위해 생산 공정상의 개선 및 조제과정에서의 항암제 오염을 최소화하기 위한 조제지침의 준수가 이루어져야 하며, 항암제 오염이 확산되고 누적되는 것을 막기 위해 오염 가능성이 높은 지점의 체계적인 관리방안을 확립하고 오염된 조제환경 및 폐기물을 적절하게 관리해야 한다. 또한 직무상 지속적으로 오염된 조제환경 및 항암제 조제업무에 노출되어 있는 근무자의 건강상의 위험을 최소화하기 위한 업무 순환, 개인보호구 착용, 업무 지침의 준수 등의 노력이 필요하다. 이러한 노력과 함께 향후 노출 위험 평가 및 관리를 위해 본 연구에서 고안한 환경적, 생화학적 모니터링 방법을 적용함으로써 지속적으로 항암제 조제환경의 적절성을 평가하고 개선방향을 모색해 나가야 할 것이다.

감사의 말씀

본 연구는 (재)인성의과학 연구재단(IN-SUNG Foundation for

Medical Research)의 지원으로 이루어졌음.

참고문헌

- 1) ASHP (American Society of Hospital Pharmacists) : ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. *Am. J. Hosp. Pharm.* **47**, 1033 (1990).
- 2) NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) : NIOSH alert: Preventing occupational exposure to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/.
- 3) Sessink, P. J. M. and Bos, R. P. : Drugs hazardous to healthcare workers: evaluation of methods for monitoring occupational exposure to cytostatic drugs. *Drug. Saf.* **20**, 347 (1999).
- 4) ASHP (American Society of Hospital Pharmacists) : ASHP guidelines on handling hazardous drug. *Am. J. Health-Syst. Pharm.* **63**, 1172 (2006).
- 5) IARC (International Agency for Research on Cancer) : IARC monographs: chemicals and industrial processes associated with cancer in humans. Lyons, France (1979).
- 6) Falck, K., Grohn, P., Sorsa, M., Vainio, H., Heinonen, E. and Holsti, L. R. : Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Lancet.* **1**, 1250 (1979).
- 7) Sessink, P. J. M., Anzion, R. B. M., Van der Broek, P. H. H. and Bos, R. P. : Detection of contamination with antineoplastic agents in a hospital pharmacy department. *Pharm. Week. Sci.* **14**, 16 (1992).
- 8) Connor, T. H., Anderson, R. W., Sessink, P. J., Broadfield, L. and Power, L. A. : Surface contamination with antineoplastic agents in six cancer treatment centers in Canada and the United States. *Am. J. Health Syst. Pharm.* **56**, 1427 (1999).
- 9) Schmaus, G., Schierl, R. and Funck, S. : Monitoring surface contamination by antineoplastic drugs using gas chromatography mass spectrometry and voltammetry. *Am. J. Health Syst. Pharm.* **59**, 956 (2002).
- 10) Soave, C., Giuliani, C., Bartolucci, G. B., Carrieri, M., Festa, D., Sannolo, N., Miraglia, N., Acampora, A. and Viotti, P. L. : Cyclophosphamide environmental contamination in drug reconstitution units in twenty one Italian hospitals. *EJHP* **6**, 15 (2003).
- 11) Wick, C., Slawson, M. H., Jorgenson, J. A. and Tyler, L. S. : Using a closed-system protective device to reduce personnel exposure to antineoplastic agents. *Am. J. Health Syst. Pharm.* **60**, 2314 (2003).
- 12) Mason, H. J., Blair, S., Sams, C., Jones, K., Garfitt, S. J., Cuschieri, M. J. and Baxter, P. J. : Exposure to Antineoplastic drugs in two UK hospital pharmacy units. *Ann. Occup. Hyg.* **49**, 603 (2005).
- 13) Acampora, A., Castiglia, L., Miraglia, N., Pieri, M., Soave, C., Liotti, F. and Sannolo, N. : A case study: surface contamination of cyclophosphamide due to working practices and cleaning procedures in two Italian hospitals. *Ann. Occup. Hyg.* **49**, 611 (2005).
- 14) Hedmer, M., Georgiadi, A., Bremberg, E. R., Jonsson, B. A. and Eksborg, S. : Surface contamination of cyclophosphamide packaging and surface contamination with antineoplastic drugs in a hospital pharmacy in Sweden. *Ann. Occup. Hyg.* **49**, 629 (2005).
- 15) Fransman, W., Peelen, S., Hilhorst, S., Roeleveld, N., Heederik, D. and Kromhout, H. : A pooled analysis to study trends in exposure to antineoplastic drugs among nurses. *Ann. Occup. Hyg.* **51**, 231 (2007).
- 16) Hedmer, M., Tinnerberg, H., Axmon, A. and Jonsson, B. A. : Environmental and biological monitoring of antineoplastic drugs in four workplaces in a Swedish hospital. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* **81**, 899 (2008).
- 17) Castiglia, L., Miraglia, N., Pieri, M., Simonelli, A., Basilicata, P., Genovese, G., Guadagni, R., Acampora, A., Sannolo, N. and Scafarto, M. V. : Evaluation of occupational exposure to antineoplastic drugs in an Italian hospital oncological department. *J. Occup. Health* **50**, 48 (2008).
- 18) Martins, I., Apostoli, P. and Della Rosa, H. V. : Cyclophosphamide levels in sites of preparation and administration of antineoplastic drugs. *Lat. Am. J. Pharm.* **27**, 217 (2008).
- 19) Yoshida, J., Tei, G., Mochizuki, C., Masu, Y., Koda, S. and Kumagai, S. : Use of a closed system device to reduce occupational contamination and exposure to antineoplastic drugs in the hospital work environment. *Ann. Occup. Hyg.* **53**, 153 (2009).
- 20) Sessink, P. J. M., Boer, K. A., Scheefhals, A. P. H., Anzion, R. B. M. and Bos, R. P. : Occupational exposure to antineoplastic agents at several departments in a hospital: environmental contamination and excretion of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of exposed workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* **64**, 105 (1992).
- 21) McDevitt, J., Lees, P. and McDiarmid, M. : Exposure of hospital pharmacists and nurses to antineoplastic drugs. *J. Occup. Med.* **35**, 57 (1993).
- 22) Sessink, P. J. M., Van der Kerkhof, M. C. A., Anzion, R. B. M., Noordhoek, J. and Bos, R. P. : Environmental contamination and assessment of exposure to antineoplastic agents by determination of cyclophosphamide in urine of exposed pharmacy technicians: is skin absorption an important exposure route? *Arch. Environ. Health* **49**, 165 (1994).
- 23) Sessink, P. J. M., Wittenhorst, B. C., Anzion, R. B. and Bos, R. P. : Exposure of pharmacy technicians to antineoplastic agents - reevaluation after additional protective measures. *Arch. Environ. Health* **52**, 240 (1997).

- 24) Larson, R. R., Khazaeli, M. B. and Dillon, H. K. : Monitoring method for surface contamination caused by selected antineoplastic agents. *Am. J. Health Syst. Pharm.* **59**, 270 (2002).
- 25) Pethran, A., Schierl, R., Hauff, K., Grimm, C. H., Boos, K. S. and Nowak, D. : Uptake of antineoplastic agents in pharmacy and hospital personnel. Part I: monitoring of urinary concentrations. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* **76**, 5 (2003).
- 26) 김소정 : 항암제에 폭로된 간호사들의 염색체 이상과 자매염색체 교환빈도. 석사학위논문, 서울대학교 (1995).
- 27) 김봉임 : 항암제 취급 간호사의 소변중 돌연변이 유발능과 자각 증상 및 스트레스. 박사학위논문, 경북대학교 (1996).
- 28) 신혜숙, 이세훈 : 간호사에서 항암제 취급양상과 건강증상. 대한 산업의학지 **8**, 228 (1996).
- 29) 김봉임 : 항암제 취급간호사의 항암제 체내흡수에 관한 조사. 간호학회지 **27**, 520 (1997).
- 30) 최봉규 : 종합병원 근무 간호사와 약사의 항암제 노출에 관한 연구. 석사학위논문, 서울대학교 (1999).
- 31) Turci, R., Sottani, C., Spagnoli, G. and Minoia, C. : Biological and environmental monitoring of hospital personnel exposed to antineoplastic agents: a review of analytical methods. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* **789**, 169 (2003).
- 32) IARC (International Agency for Research on Cancer) : IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Lyons, France (2004).
- 33) Product Information: Cytoxan(R), cyclophosphamide. Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ, USA.
- 34) Hedmer, M., Hoglund, P., Cavallin-Stahl, E., Albin, M. and Jonsson, B. A. : Validation of urinary excretion of cyclophosphamide as a biomarker of exposure by studying its renal clearance at high and low plasma concentrations in cancer patients. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* **81**, 285 (2008).
- 35) Connor, T. H., Shults, M. and Fraser, M. P. : Determination of the vaporization of solutions of mutagenic antineoplastic agents at 23 and 37 degrees using a desiccator technique. *Mutat. Res.* **470**, 85 (2000).
- 36) Hedmer, M., Jonsson, B. A. and Nygren, O. : Development and validation of methods for environmental monitoring of cyclophosphamide in workplaces. *J. Environ. Monit.* **6**, 979 (2004).
- 37) Harrison, B. R. : Safety handling cytotoxic drugs. The chemotherapy source book. 2nd ed. Williams & Wilkins, 905-945 (1996).
- 38) Sottani, C., Turci, R., Perbellini, L. and Minoia, C. : Liquid-liquid extraction procedure for trace determination of cyclophosphamide in human urine by high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass. Spectrom.* **12**, 1063 (1998).
- 39) Turci, R. and Minoia, C. : Residual hazard assessment related to handling of antineoplastic drugs: safety system evolution and quality assurance of analytical measurement. *Ann. N Y Acad. Sci.* **1076**, 649 (2006).
- 40) Mason, H. J., Morton, J., Garfitt, S. J., Iqbal, S. and Jones, K. : Cytotoxic drug contamination on the outside of vials delivered to a hospital pharmacy. *Ann. Occup. Hyg.* **47**, 681 (2003).
- 41) Connor, T. H., Sessink, P. J., Harrison, B. R., Pretty, J. R., Peters, B. G., Alfaro, R. M., Bilos, A., Beckmann, G., Bing, M. R., Anderson, L. M. and Dechristoforo, R. : Surface contamination of chemotherapy drug vials and evaluation of new vial-cleaning techniques: results of three studies. *Am. J. Health Syst. Pharm.* **62**, 475 (2005).
- 42) Touzin, K., Bussi eres, J. F., Langlois, E., Lefebvre, M. and Gallant, C. : Cyclophosphamide contamination observed on the external surfaces of drug vials and the efficacy of cleaning on vial contamination. *Ann. Occup. Hyg.* **52**, 765 (2008).
- 43) Connor, T. H. and McDiarmid, M. A. : Preventing occupational exposures to antineoplastic drugs in health care settings. *CA Cancer J. Clin.* **56**, 354 (2006).
- 44) Hansel, S., Castegnaro, M., Sportouch, M. H. et al. : Chemical degradation of wastes of antineoplastic agents: cyclophosphamide, ifosfamide, and melphalan. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* **69**, 109 (1997).
- 45) Dranitsaris, G., Johnston, M., Poirier, S., Schueller, T., Milliken, D., Green, E. and Zanke, B. : Are health care providers who work with cancer drugs at an increased risk for toxic events? A systematic review and meta-analysis of the literature. *J. Oncol. Pharm. Pract.* **11**, 69 (2005).
- 46) Sessink, P. J., Kroese, E. D., van Kranen, H. J. and Bos, R. P. : Cancer risk assessment for health care workers occupationally exposed to cyclophosphamide. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* **67**, 317 (1995).