

氏名（本籍）	湧井 宣行	（栃木県）
学位の種類	博士(薬学)	
学位記番号	甲第166号	
学位授与年月日	平成25年3月15日	
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当者	
学位論文の題名	粉碎調剤における薬剤曝露評価および新規薬剤懸濁法の開発	
論文審査委員	主査	教授 中澤 裕之
	副査	教授 高山 幸三
	副査	教授 杉山 清

## 論文内容の要旨

近年、わが国は本格的な高齢化社会を迎え、アルツハイマー病や脳血管障害などを要因とする認知症高齢者が急増している。認知症高齢者では嚥下が困難となることが多く、薬剤の経管投与を必要とする患者数も増加の一途をたどっている。これらの嚥下障害患者への内服薬の投与方法としては、経鼻胃管や胃瘻投与が主に行なわれている。投与する薬剤が錠剤の場合、予め錠剤を粉碎して散剤とし、白湯に溶かして投与する「粉碎法」、錠剤を投与直前に約 55 °C のお湯に入れ、崩壊懸濁化する「簡易懸濁法」の二方法が用いられている。

「粉碎法」は、薬剤損失などの問題点が指摘されている。他方、「簡易懸濁法」は、「粉碎法」に比べて主薬の損失が少なく、薬剤投与の確実性などの面で優れた投与方法であり、現在は、「簡易懸濁法」による錠剤懸濁液を患者に経管投与する方法が一般的である。しかし、熱に不安定な一部の薬剤では、現在もなお、「粉碎法」が用いられている。両法ともほとんどの施設（病院、保険薬局）で大気中での開放状態で薬剤調製を行っており、調製者（薬剤師）および投与者（看護師、介護者）は、常に飛散吸引などにより薬剤に曝露する危険性が懸念されている。特に細胞毒性を有する抗がん剤の調製では、調製者への薬剤の曝露が最も重大な問題となる。

抗がん剤の気化現象は、様々な薬剤について報告されており、全ての抗がん剤調製は調製者の曝露防止のため、安全キャビネット内で行なうことが望ましい。しかし、日本ではほとんどの施設（病院や保険薬局）が、内服抗がん剤の調剤を安全キャビネット内で行う施設基準が整っていない現状があ

り、調製者が数多くの抗がん剤に日々曝露されていることが懸念される。

そこで、本論文では、粉碎調剤での主薬損失の要因とその割合を解明し、実際に内服抗がん剤を粉碎調剤した場合での、調製者の抗がん剤の曝露状況を明らかにした。更に、内服抗がん剤の粉碎調剤時に、空气中に飛散する抗がん剤による調製者への曝露を回避し、内服抗がん剤が外部に漏れることなく薬剤の粉碎および懸濁投与を可能とする、閉鎖的な新規薬剤懸濁法を開発した。

## 1. 粉碎調剤における主薬の損失およびその要因の解明

内服抗がん剤の粉碎調剤を想定したモデル実験として、細胞毒性がなく、調製者が安全に作業可能である、小児用ステロイド剤のヒドロコルチゾン（コートリル®錠）を用いて粉碎調剤を行った。その際の主薬損失を分析評価することで、粉碎調剤での全体的な主薬損失の要因とその割合の解明を試み、内服抗がん剤を粉碎調剤した際の、外部への抗がん剤の飛散損失の可能性を検討した。

### 1-1. 粉碎散中のヒドロコルチゾン分析法の構築

粉碎散中のヒドロコルチゾン分析には、HPLC-UV（検出波長:254 nm）を用いた。移動相は水/メタノール/アセトニトリル（55:30:15、v/v/v）の3種混合溶媒を用いることで、ヒドロコルチゾンと類似骨格の内標準物質（プレドニゾン）との分離を可能とした。検量線は1.0～100 µg/mLの濃度範囲で良好な直線性（ $r = 0.999$ ）を示した。賦形剤、乳鉢および分包紙での添加回収試験（添加量2 mgおよび0.2 mg）では、全て良好な主薬回収率（ほぼ100%）が得られ、ヒドロコルチゾンの高精度な定量分析を可能とした。

### 1-2. 粉碎調剤における主薬の損失および外部への飛散損失の可能性

構築した分析法を粉碎散の主薬含有量および乳鉢・分包紙への主薬損失の評価に適用した結果、粉碎調剤での平均主薬含有量は処方量に対して46.7%、乳鉢および薬包紙への付着損失は、それぞれ17.2%、15.9%の割合であった。粉碎調剤時に賦形剤の薬剤吸着作用を利用して、付着損失が想定される部位（乳鉢・分包機・分包紙）からの主薬回収を試みたところ、賦形剤の添加により、粉碎調剤での乳鉢・分包紙での主薬損失（計33.1%）が回避された。また、粉碎散の分包機での主薬損失を求めたところ、少なくとも約11%の主薬が分包機に付着していたことが示唆された。また、全ての主薬の回収を調べた結果、粉碎調剤では付着損失（乳鉢・分包機・分包紙への付着）以外の要因により約9.2%の主薬が損失し、その損失要因の一つ

として、粉碎調製時の外部への飛散損失が考えられた。

## 2. 内服抗がん剤粉碎調剤時の調製者への曝露評価

シクロホスファミド（CPA、エンドキサン<sup>®</sup>）は常温で揮発するため、調製時に飛散した薬液による調剤者への曝露の危険性がある。世界保健機構（WHO）の一部門である国際がん研究機関（IARC）では、CPAの発がん性に対してアスベストと同等の危険度が最も高いグループ1に分類されており、調剤者の曝露が最も懸念される抗がん剤である。そこで、抗がん剤などのリスクの高い薬剤を粉碎調剤した際に、調剤者が飛散した薬剤に曝露する危険性の検証に、粉碎調剤中に調剤者の口元付近に浮遊する微量のCPAをパッシブサンプラーにより捕集し、LC-MS/MS（ESIのpositive mode、CPAおよびCPA-d4のMRMはm/z 261→140、m/z 265→140）を用いて高感度に測定する方法を構築した。更に、エンドキサン<sup>®</sup>錠を用いて実際に粉碎調剤を行い、構築した分析法を用いて調剤者の抗がん剤曝露状況の評価を行った。

### 2-1. 調剤者の口元付近に浮遊するCPA分析法の構築

空气中に飛散するCPAの分析法として、移動相に水/アセトニトリル（70:30、v/v）混液を用いて共存物質との分離を行った。CPAの検出限界（LOD、S/N=3）、定量限界（LOQ、S/N>10）は、0.005 µg/mL、0.01 µg/mLであった。検量線での相関係数はr=0.999以上と良好な結果が得られた。パッシブサンプラーVOC-SD吸着剤からのCPA抽出は、二硫化炭素を脱着溶媒に用い、脱着時間を5分間とした。またHPLC分析に際して、極性溶媒への溶媒置換として精製水を用いて液液抽出を行った。本法を実試料に適用したところ、CPAの検出が確認された。このことから、エンドキサン<sup>®</sup>錠の粉碎調剤中に調剤者の口元付近に浮遊する微量のCPAをパッシブサンプラーにより捕集し、LC-MS/MSを用いた高感度分析法を構築した。

### 2-2. エンドキサン<sup>®</sup>錠粉碎調剤時の調剤者の曝露評価

エンドキサン<sup>®</sup>錠を用いて粉碎調剤を行い、構築した分析法を用いて調剤者の抗がん剤曝露評価を行った結果、エンドキサン<sup>®</sup>1錠を1回粉碎調剤する過程（n=5）で、全てのパッシブサンプラーからCPAが検出（7.6～157.6 ng/sampler）された。この結果から、エンドキサン<sup>®</sup>錠の粉碎調剤では、CPAの一部が大気中に飛散し、調剤者がCPAに曝露される危険性が示唆された。本法では口元付近のみで曝露を評価しているが、一人当たりの実際の曝露量は検出値よりもさらに高値であると推察された。

### 3. 内服抗がん剤の新規薬剤懸濁法の開発

内服抗がん剤の調製、投与時の薬剤調製者への曝露をなくすため、薬剤の調製から患者への投与までを、閉鎖的状態で行うことが可能な薬剤懸濁法を開発し、調製者の曝露量の低減化を試みた。更に、エンドキサン<sup>®</sup>錠を用いて薬液調製作業を行い、構築したパッシブサンプラーと LC-MS/MS 法により調製者の口元付近に浮遊する CPA を分析評価し、開発した内服抗がん剤の新規薬剤懸濁法の有用性を検証した。

#### 3-1. 新規薬剤懸濁法の開発

内服抗がん剤の新規薬剤懸濁法は、臨床の場で使用されるディスポーザブルシリンジと三方活栓を用いることで、錠剤を閉鎖的な状態で粉碎から懸濁投与まで一連の操作で行なう手法を構築した。その調製法は、錠剤粉碎用シリンジで錠剤を粉碎後、錠剤粉碎用シリンジと水供給用シリンジとに連結された三方活栓を切り替えて、水供給用シリンジより水を錠剤粉碎用シリンジに送りこみ、錠剤粉碎用シリンジと水供給用シリンジとの間で数回ポンピングを行い、粉碎された錠剤を懸濁液とする。次に、全ての薬液を水供給用シリンジ内に移動させた後、三方活栓を切り替えて、水供給用シリンジから患者への投与用経管チューブが通じる状態にし、薬液を水供給用シリンジから投与用経管チューブを経由して患者へ投与する。この一連の操作を行なうことで錠剤は速やかに懸濁液となり、経管チューブより投与可能となった。

#### 3-2. 新規薬剤懸濁法の有用性の評価

エンドキサン<sup>®</sup>錠を用いて開発した新規薬剤懸濁法により薬液調製作業を行い、パッシブサンプラーと LC-MS/MS 法により調製者の口元付近に浮遊する CPA を分析したところ、CPA の曝露量は従来の粉碎法（粉碎調剤、薬剤の懸濁投与）と比較し、調製者の曝露量を大幅に低減化（CPA：不検出～痕跡レベル）させた。また、本調製器具の利用により、粉碎調剤時に見られた乳鉢・分包機・分包紙への付着による薬剤損失が回避され、正確な投与が可能であると考えられた。また、従来法では粉碎調剤に 20 分、薬剤の懸濁投与に 5 分程度の時間を要したが、開発された調製法では、5～10 分程で調製投与が可能であり、従来法よりも調製者の作業が迅速化された。

本論文での研究成果により、内服抗がん剤粉碎調製投与時の医療従事者、患者およびその家族への曝露リスクを回避する新たな調製法を構築した。

本調製法は曝露リスクの高い薬剤を安全に調製投与する新たな手段として、病院や在宅介護などの様々な場で広く用いられることが期待される。

## 論文審査の結果の要旨

経管投与を必要とする患者へ錠剤が処方された場合、「粉碎法」や「簡易懸濁法」により、薬剤投与が行われている。医療現場では、「簡易懸濁法」による調製が一般的であるが、熱に不安的な抗がん剤などでは、現在でも「粉碎法」が用いられている。両法とも多くの施設においては開放状態で薬剤調製が行われており、調製者（薬剤師）および投与者（看護師、介護者）が、常に薬剤に曝露される可能性が危惧されている。特に細胞毒性を有する抗がん剤の調製では、調製者への薬剤曝露が最も重大な課題となっている。

本研究では、1) 粉碎調剤での主薬の損失およびその要因の解明、2) 内服抗がん剤粉碎調剤時の調製者の曝露評価、および3) 内服抗がん剤の新規薬剤懸濁法の開発に視点をおいて研究が遂行された。

粉碎調剤での主薬の損失およびその要因については、モデル薬剤としてコートリル<sup>®</sup>錠（ステロイド剤）を用い、5割を超える薬剤損失が認められ、その原因として、乳鉢、薬包紙、分包機等への付着や外部に薬剤が飛散損失している可能性が示された。次に、内服抗がん剤を粉碎調剤する際に調製者が曝露される状況については、抗がん剤であるシクロホスファミド（CPA）を用いて検討した。化学療法で使用されているエンドキサン<sup>®</sup>錠の粉碎調剤中に調製者の口元付近に浮遊する微量のCPAをパッシブサンプラーにより捕集し、LC-MS/MSを用いて高感度に測定する方法を構築した。粉碎調剤を行い、調製者の抗がん剤曝露評価を行った結果、全てのパッシブサンプラーでCPAが検出された。この粉碎調剤では、常にCPAの一部が大気中に飛散し調製者がCPAに曝露する危険性が示された。

これらの問題点を解決するために、内服抗がん剤の調製、投与時の薬剤調製者への曝露を回避する内服抗がん剤の新規薬剤懸濁法を検討した。その概要は、錠剤粉碎用シリンジで錠剤を粉碎後、水供給用シリンジより水を錠剤粉碎用シリンジに送りこみ、粉碎された錠剤を懸濁液とする。次に、全ての薬液を水供給用シリンジ内に移動させた後、三方活栓を切り替えて、水供給用シリンジから患者への投与用経管チューブが通じる状態にし、薬液を投与用経管チューブを介して患者へ投与する方法である。この方法により、薬剤の調製から患者への投与までの操作を、閉鎖的な状態で連続して行うことが可能となり、従来法である粉碎調剤時の調製者の曝露および粉碎散の懸濁投与時に生じる薬液飛散などによる投与者の曝露を防止することを可能とした。また、本調

製法の利用により、粉碎調剤時にみられた主薬損失を回避し、作業の迅速化も可能とした。

本研究では、粉碎調剤での全体的な主薬損失の要因とその割合が解明され、内服抗がん剤を粉碎調剤した際の調製者の抗がん剤曝露について興味ある多くの知見を得ている。更に、内服抗がん剤の薬剤曝露を回避する新規薬剤懸濁法を開発し試用した結果、処方量の薬剤を正しく経管チューブより投与可能となり、調製者の抗がん剤曝露を大幅に改善できることが明らかとなった。

本研究の成果により、内服抗がん剤粉碎調製投与時の医療従事者、患者およびその家族への曝露リスクを回避する新たな調製法が開発された。また、本調製法は曝露リスクの高い薬剤を安全に調製投与する新たな手段として、病院や在宅介護などの様々な場で広く用いられることが期待される。

学位論文の記述は正確で臨床上有用な多くの知見が得られており、本論文は、博士（薬学）を授与するに十分値するものと判定した。