

学位論文審査結果の報告書

氏 名 塚本 あゆみ

生 年 月 日 平成 元年 10月 10日

本 籍 (国籍) 日本

学位の種類 博 士 (薬学)

学位記番号 第 143 号

学位授与の条件 学位規程第5条該当
(博士の学位)

論 文 題 目 薬剤の揮発性成分分散と有害暴露回避による
抗がん剤除染に関する研究

学位論文受理日 平成30年 1月 10日

学位論文審査終了日 平成30年 2月 19日

審 査 委 員

(主 査) 小竹 武



(副主査) 高田 充隆



(副主査) 西田 升三



(副 査) 石坂 敏彦



(指導教員) 小竹 武



論文内容の要旨

薬剤は様々な特性を有しており、溶解性、吸湿性、融点(分解点)、沸点、凝固点、酸塩基解離定数、分配係数など物理化学的性質は多岐にわたる。その物性の揮発性は常温常圧で大気中に容易に揮発することであり、揮発性の高いフェノール類は医薬品としても使用されている。揮発性薬剤は適切な使用では問題とならないが、環境中へ放出されると成分の減弱および不要な人への化学物質過敏症などの悪影響を及ぼすことが考えられる。医薬品の揮発性に関する報告は少なく、その特性を明確にすることは適正な保管方法および外部への影響を知る上で、基本的事項であると思われる。

さらに薬剤を不要とする健常人にはいかなる医薬品であっても暴露することによって、有害作用をもたらす可能性があり、特に揮発性の高い医薬品で暴露しやすいことから、様々な条件下において、暴露により有害性を示す物質に触れることなく、無害に処理できる方法を構築することは極めて重要である。

本研究では薬剤の空気中への分散の程度を検証し、健常人には有害である抗がん剤暴露対策としてオゾンガスを用いた抗がん剤の除染の有効性について検討した。内服薬とは異なりパップ剤に関しては成分の物理化学的性質を考慮した保管方法に関する報告が少ないことから、第1章では消炎鎮痛パップ剤と痔疾用軟膏剤を同時保存した際の成分移行性について検討した。同時保存2週目以降においてHC軟膏およびDFV-L軟膏の両軟膏剤からMSパップ剤の主成分であるサリチル酸メチルの明らかな移行が認められた。サリチル酸メチル移行量は20週までの同じ保管期間で比較したところ、DFV-L軟膏よりHC軟膏で高値であった。一方、IMCパップ剤の主成分インドメタシンはHPLCの検出限界値未満であり、HC軟膏またはDFV-L軟膏剤への移行が認められなかった。これらの結果より、軟膏容器の材質の違いまたはパップ剤における主成分の揮発性の違いが成分移行性の違いにかかわっているものと考えられる。

第1章の研究において、揮発性の高い薬剤の成分移行性が示され、薬剤による暴露の危険性が示唆された。

第2章では、薬剤の暴露回避の観点から健常人で有害作用を示す抗がん剤の調製を実施する安全キャビネット内を想定し、殺菌作用と有機物分解作用をあわせもつオゾンガスを用いて抗がん剤が分解できるか検討を行った。シタラビンはCT値の増加とともに減少し、40,000ppm・minを超えて検出されず、シタラビンはオゾンの最大濃度とは無関係に、オゾン暴露後約50%に減少した。湿度80%では、シタラビンはコントロール群と比較し2.9%に減少し、湿度90%では検出されなかった。フルオロウラシルの場合、湿度80%ではコントロール群と比較し13%に減少し、湿度90%では検出されなかった。これらの結果より、オゾンガスがヌクレオチド抗がん剤であるシタラビンおよびフルオロウラシルを分解することが示された。このことから、まったく手を触れることなく抗がん剤を分解できることから、安全キャビネット内を飛散した抗がん剤を直接、清拭して拭き取る従来の方法の暴露の危険性から回避できることが示唆された。

本研究において、保管場所等適切な医薬品管理について適切な患者指導のため、容器の材質の透過性や成分の揮発性を検討することが重要であることが示された。また、オゾンガスが抗がん剤の除染剤の候補となる可能性があることが示唆された。ガスとしての特性により、人の手が届かない範囲を含むあらゆる場所に届き、使用後に除去または中和する必要はないため、従来の除染方法と比べ簡便となる可能性がある。今後、抗がん剤の除染剤としてのオゾンの適用性に関するさらなる研究が計画されており、他の抗がん剤の除染の可能性について、検証が必要である。

本研究結果より、薬剤の空気中への分散の可能性および抗がん剤暴露対策としてオゾンを用いた除染の可能性が示され、今後の薬剤管理の適正化および有害物質除去の簡素化に進展すると考えられる。

論文審査結果の要旨

本論文は医薬品の特性に着目し、揮発性を有する医薬品については、環境放出する可能性があることを医薬品間における成分移行性および環境曝露によって、有害性のある抗がん剤を安全性の高いオゾンガスを使用した分解に関する検証している。

第1章の消炎鎮痛パップ剤と痔疾用軟膏剤を同時保存した際の成分移行性に関する研究では、同時保存2週目以降においてHC軟膏およびDFV-L軟膏の両軟膏剤からMSパップ剤の主成分であるサリチル酸メチルの明らかな移行性を示した。さらに、サリチル酸メチル移行量は20週までの同じ保管期間での比較によって、DFV-L軟膏よりHC軟膏で高値で、一方、IMCパップ剤の主成分インドメタシンはHPLCの検出限界値未満であり、HC軟膏またはDFV-L軟膏剤への移行性が示されなかった。この研究結果から同時保存2週目以降においてHC軟膏およびDFV-L軟膏の両軟膏剤からMSパップ剤の主成分であるサリチル酸メチルの明らかな移行性およびサリチル酸メチルとインドメタシンの移行性が異なること、医薬品容器によって移行量が異なることを示しており、軟膏容器の材質の違いまたはパップ剤における主成分の揮発性の違いが成分移行性の違いにかかわっていることを検証している。医薬品の揮発性に関する報告は少なく、新規性のある本研究結果によって、適正な保管方法および外部への影響を知る上で、その特性を明確にしたことは、臨床上、極めて重要な注意喚起がなされたと評価できる。

第1章の研究において、揮発性の高い薬剤の成分移行性が示され、薬剤による暴露の危険性が示唆され、剤を不要とする健常人にはいかなる医薬品であっても暴露することによって有害作用をもたらす可能性があり、特に揮発性の高い医薬品で暴露しやすいことから、様々な条件下において、暴露により有害性を示す物質に触れることなく無害に処理できる方法を第2章で健常人には有害である抗がん剤暴露対策として、オゾンガスを用いたヌクレオシド系抗がん剤の除染の有効性について検討している。

第2章で薬剤の暴露回避の観点から健常人で有害作用を示す抗がん剤の調製を実施する安全キャビネット内を想定し、殺菌作用と有機物分解作用をあわせもつオゾンガスを用いて抗がん剤が分解できることを検証した。本研究では多くのアンブルカットを要するシタラビンと5-FUの注射剤に着目し、分解の可否がオゾンの最大濃度とは無関係に、CT値に依存すること、湿度が関係していることを示した。シタラビンはCT値の増加とともに減少し、40,000ppm・minを超えて検出されず、シタラビンはオゾンの最大濃度とは無関係に、オゾン暴露後約50%に減少し、湿度80%では、シタラビンはコントロール群と比較し2.9%に減少し、湿度90%では検出されず、フルオロウラシルの場合、湿度80%ではコントロール群と比較し13%に減少し、湿度90%では検出されなかったことを示した。オゾンガスによって、まったく手を触れることなく抗がん剤を分解できることから、安全キャビネット内を飛散した抗がん剤を直接、清拭して拭き取る従来の方法の暴露の危険性から回避して、ヌクレオチド抗がん剤であるシタラビンおよびフルオロウラシルを分解することを検証している。

これらの研究において、保管場所等適切な医薬品管理について適切な患者指導に必要とされる容器の材質の透過性や成分の揮発性を検討するの重要性を示しており、オゾンガスが抗がん剤の除染剤の候補となる可能性があることを示している。オゾンガスとしての特性により、人の手が届かない範囲を含むあらゆる場所に届き、使用後に除去または中和する必要はないため、従来の除染方法と比べ簡便で医療従事者の安全性確保に寄与する可能性を示した結果である。

これらの研究は、薬剤の空気中への分散の可能性および抗がん剤暴露対策としてオゾンを用いた除染の可能性が示され、今後の薬剤管理の適正化および有害物質除去の簡素化に進展すると考えられる。

さらに、公聴会において、薬剤移行性の実験系の密封性、他の市販薬についての予測、オゾンガスの漏出による危険性、他の抗がん剤の今後の状況、実用性の可能性など質問があり、適切に対応していた。

以上のことから、本論文は博士学位論文として認められる内容と評価できる。