

博士學位論文

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

近畿大学大学院

薬学研究科 薬学専攻

塚本 あゆみ

目 次

序論	1
第 1 章	
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	
I. 緒言	2
II. 方法	3
1. 使用薬剤および有効成分	3
2. パップ剤から軟膏剤への成分移行性評価	3
III. 結果	5
1. HPLC-PDA によるパップ剤および軟膏剤中薬物解析	5
2. MS パップ剤から軟膏剤への成分移行性解析	7
3. IMC パップ剤から軟膏剤への成分移行性解析	9
IV. 考察	10
V. 小括	13
第 2 章 オゾンガスを用いたヌクレオシド系抗がん剤の除染	
I. 緒言	14
II. 方法	15
1. 評価使用薬剤および有効成分	15
2. オゾンガスへの暴露	15
3. HPLC 装置、測定条件	16
III. 結果	17
IV. 考察	20
V. 小括	21
総括	22
結論	24
引用文献	25
主論文	27
謝辞	

序論

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必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で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。

薬剤の空気中への分散の程度を検証するため、今回、第 1 章で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を、また健常人には有害である抗がん剤暴露対策の研究として、第 2 章でオゾンガスを用いたヌクレオシド系抗がん剤の除染に関する研究について得られた成果を報告する。

第 1 章

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

I. 緒言

複数の薬剤を処方されている高齢者は、使用していない残薬も含め、用法用量等の記載のある薬袋で保管しておらず、処方日等の有効・使用期限情報が不明で、「使用してもよいか」等を問い合わせすることは珍しくない¹⁾。また、菓子箱、缶など温度や湿度などの影響を受けやすい環境下で複数の医薬品を一緒に保管していることもあり、開封後の医薬品を同じ症状が出た時に使用する患者も存在する¹⁾。この場合、医薬品の分解などによる薬効の減弱や、性質の変化等に加えて、現在使用薬剤との相互作用が問題になるケースも危惧される。このように、利便性の面等から自己流の管理をしている患者も多く見受けられ、軟膏剤と開封済みの湿布剤をともにビニール袋に入れ保管している患者も少なくない。しかし、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く²⁾、これらの背景から、薬剤師が患者の医薬品管理や残薬の実態を把握し、適切な医薬品の管理・残薬の取扱いを支援することは超高齢社会を迎える我が国において極めて重要である。そのため、製剤間の成分移行性に関する検討は新規性が高く、臨床の現場においても非常に有用と思われることから、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を行った。

II. 方法

1. 使用薬剤および有効成分

パップ剤は臨床で多用されており損傷皮膚への使用に注意が必要な非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs 製剤)、MS 冷シップ「タイホウ」(20 g/枚:主薬 サリチル酸メチル 0.4 g/枚、MS パップ剤;大鵬薬品工業(株)、大阪)とカトレップ®パップ 70 mg(14 g/枚:主薬 インドメタシン 70 mg/枚、IMC パップ剤;帝國製薬(株)、大阪)を用いた。また、痔疾用軟膏剤には臨床で汎用されており一般的な容器であるポリエチレン製チューブ(アルミラミネートなし)にて保存される、強力ポステリザン® 軟膏(2 g/個:主薬 大腸菌死菌浮遊液 0.163 mL/g、ヒドロコルチゾン 2.5 mg/g、HC 軟膏;マルホ(株)、大阪)とアルミラミネートが施されたポリエチレン製チューブが用いられる、ネリプロクト® 軟膏(2 g/個:主薬 ジフルコルトロン吉草酸エステル 0.1 mg/g およびリドカイン 20 mg/g、DFV-L 軟膏;バイエル薬品(株)、大阪)を選択した。確認定量用のサリチル酸メチル(キシダ化学(株)、大阪)、インドメタシン(東京化成工業(株)、東京)、成分同定用のヒドロコルチゾン(東京化成工業(株))、フェノール(和光純薬工業(株)、大阪)、分析用のリン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、メタノール(キシダ化学(株))は特級および高速液体クロマトグラフ用試薬を使用した。

2. パップ剤から軟膏剤への成分移行性評価

MS パップ剤または IMC パップ剤 1 枚を含む蓋付きの褐色瓶内(800 mL)に、ラミネートフィルムで個装された未開封の状態の各痔疾用軟膏剤(3 個)を製剤同士が密着しないように設置し、室温で 20~40 週間密封保管した。本研究では 4 種の組み合わせについて検討を行った(組み合わせ:1. HC 軟膏と MS パップ剤、2.HC 軟膏と IMC パップ剤、3.DFV-L 軟膏と MS パップ剤、4.DFV-L 軟膏と IMC パップ剤)。軟膏剤からの成分抽出(HC 軟膏抽出液および DFV-L 軟膏抽出液)および成分量の測定は以下のようにして行った。各時系列で保管した HC 軟膏および DFV-L 軟膏 2g/本を搾り出し混合した

後、0.2g を共栓付試験管に取り、水：メタノール＝1：4 液 10 mL で抽出したものを攪拌し、超音波処理 (38°C、15 min) を行った。その後、3,000 rpm で 20 min 遠心分離を行い、上清を 0.45 μ m メンブランフィルターでろ過後、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法にて定量した。流速 0.5mL/min、カラム温度 40°C、フォトダイオードアレイ (PDA) 検出器 (SPD-M20A：(株) 島津製作所、京都) で 190～800nm の波長範囲の二次元クロマトグラムを検出し、紫外検出器 (SPD-20A：(株) 島津製作所) で検出波長 254 nm においてサリチル酸メチル、インドメタシンを定量した。移動相は HC 軟膏の測定には 10mM リン酸緩衝液 (pH 5.89)：メタノール＝30：70、DFV-L 軟膏には 10 mM リン酸緩衝液 (pH 5.89)：メタノール＝40：60 をそれぞれ使用した。定量には、サリチル酸メチル (1、10、100、250、500 μ g/mL) およびインドメタシン (1、10、25、50 μ g/mL) 濃度を用いた絶対検量線法に従った (サリチル酸メチル、 $r^2 = 0.998$ ；インドメタシン、 $r^2 = 0.999$)。

III. 結果

1. HPLC-PDA によるパップ剤および軟膏剤中薬物解析

図 1A、B には HC 軟膏抽出液 (A) および DFV-L 軟膏抽出液 (B) の PDA 3 次元検出チャートを示す。HC 軟膏抽出液では 7.1 min に添加物フェノール、8.1min に主成分であるヒドロコルチゾンのピークが認められ (図 1A)、DFV-L 軟膏抽出液では 32.0 min に主成分であるリドカインが検出できた (図 1B)。図 1C、D には HC 軟膏抽出液検出用の HPLC-PDA 条件下におけるサリチル酸メチル標準品 (C) とインドメタシン標準品 (D) の PDA 3 次元検出チャートを示す。MS パップ剤の主成分であるサリチル酸メチルは 10.4 min に (図 1C)、IMC パップ剤の主成分であるインドメタシンのピークは 8.5 min 付近で確認できた (図 1D)。また、図 1E、F には DFV-L 軟膏抽出液検出用の HPLC-PDA 条件下におけるサリチル酸メチル標準品 (E)、インドメタシン標準品 (F) の PDA 3 次元検出チャートを示す。サリチル酸メチルとインドメタシンのピークはそれぞれ 25.8 min、27.7 min にて検出できた。

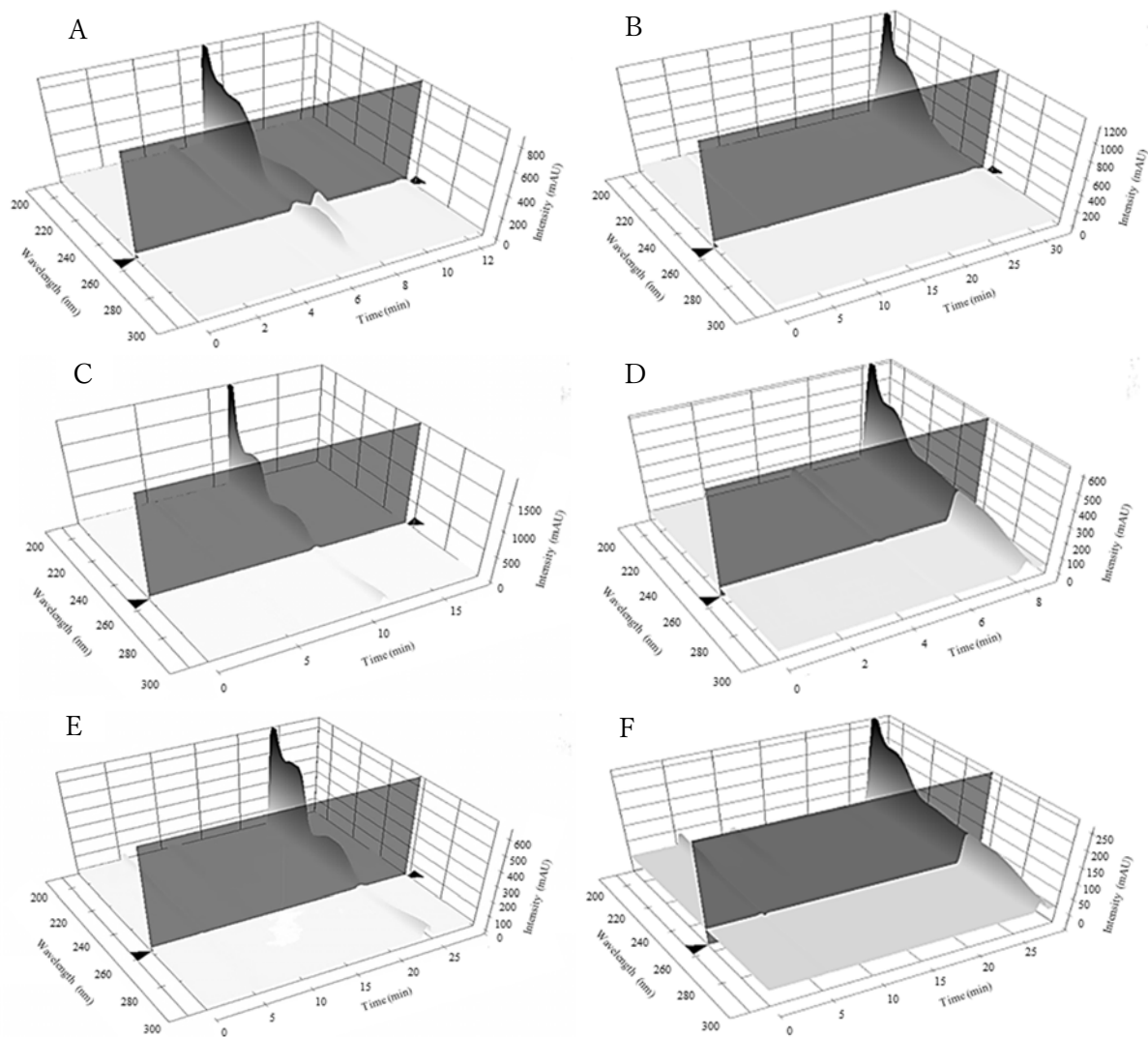


図 1

各種パップ剤および軟膏剤における HPLC-PDA3 次元薬物検出チャート
 A:HC 軟膏抽出液の検出チャート B:DFV-L 軟膏抽出液の検出チャート
 C:HC 軟膏抽出液測定条件下におけるサリチル酸メチル標準品の検出チャート(100 μ g/mL) D:HC 軟膏抽出液測定条件下におけるインドメタシン標準品の検出チャート(50 μ g/mL) E:DFV-L 軟膏抽出液測定条件下におけるサリチル酸メチル標準品の検出チャート(100 μ g/mL) F:DFV-L 軟膏抽出液測定条件下におけるインドメタシン標準品の検出チャート(50 μ g/mL)

2. MS パップ剤から軟膏剤への成分移行性解析

図 2A、B は MS パップ剤と HC 軟膏 (A) または DFV-L 軟膏 (B) 同時保管時における代表的 PDA 3 次元検出チャートを、図 2C、D は HC 軟膏 (C) または DFV-L 軟膏 (D) 中へのサリチル酸メチル混入量の経時的変化を示す。MS パップ剤と HC 軟膏同時保管 2 週目以降では軟膏剤中に MS パップ剤の主成分であるサリチル酸メチル (10.4 min のピーク、図 2A) がみられた。また、同時保管 2 週～4 週間で急激な薬物移行が認められ、その量は 2、3、4 週間でそれぞれ 0.12、2.02、4.48mg/個と直線的に増加した。その後、同時保管 5 週～6 週以降では緩徐な増加となり、40 週 (5.68 mg/個) までほぼ一定値を示した (図 2C)。MS パップ剤と DFV-L 軟膏同時保管時においては、同時保管 1 週目以降で MS パップ剤の主成分であるサリチル酸メチルのピーク (25.8min) が認められた (図 2B および D)。また、同時保管 1 週～4 週までの移行量と比較し、同時保管 6 週～20 週ではその増加は緩徐であった。さらに同時保管における HC 軟膏、DFV-L 軟膏ともに軽い芳香性の臭気が認められた。

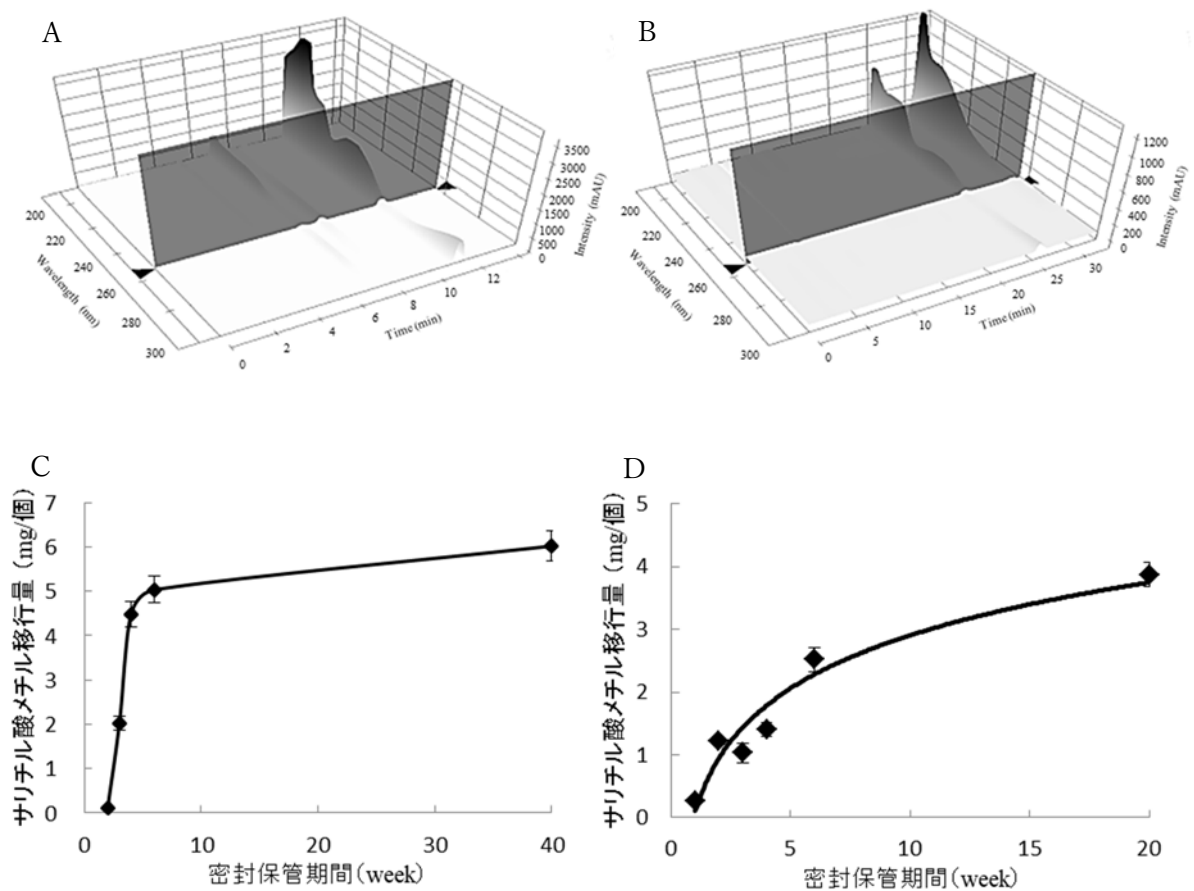


図2 同時保管時におけるMSパッチ剤から各種軟膏剤への
サリチル酸メチル混入の危険性評価

A:MSパッチ剤およびHC軟膏同時保管4週間後におけるPDA3次元検出チャート B:MSパッチ剤およびDFV-L軟膏同時保管4週間後におけるPDA3次元検出チャート C:MSパッチ剤およびHC軟膏同時保管時によるサリチル酸メチルの経時的移行量 D:MSパッチ剤およびDFV-L軟膏同時保管時によるサリチル酸メチルの経時的移行量 データは平均±標準偏差として表した(n=3)

3. IMC パップ剤から軟膏剤への成分移行性解析

図 3A、B は IMC パップ剤と HC 軟膏 (A) または DFV-L 軟膏 (B) 同時保管時における代表的 PDA 3 次元検出チャートを示す。HC 軟膏および DFV-L 軟膏ともに 40 週間 IMC パップ剤と同時保管した際にもインドメタシンの混入量は HPLC の検出限界値 ($0.36 \mu\text{g/mL}$) 未満であった。

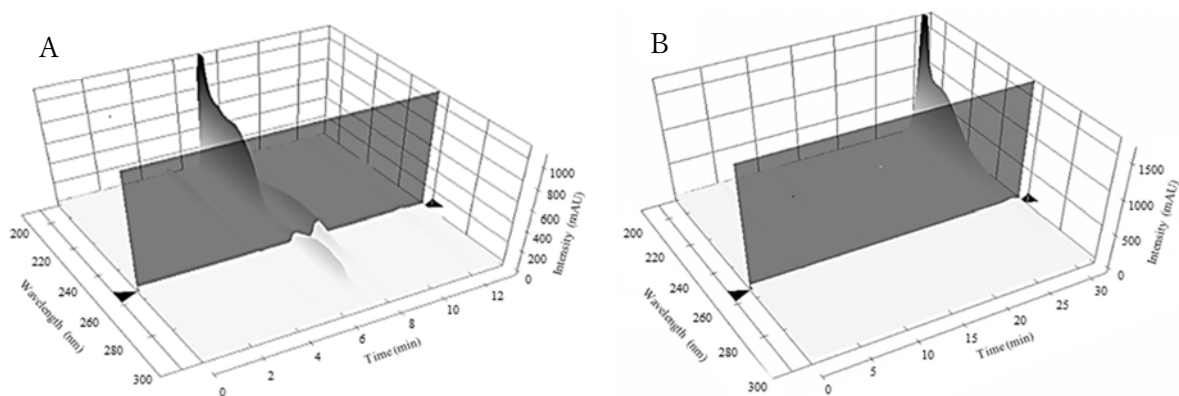


図 3 同時保管時における IMC パップ剤から各種軟膏剤への
インドメタシン混入の危険性評価

A: IMC パップ剤および HC 軟膏同時保管 40 週間後における PDA3 次元検出チャート B: IMC パップ剤および DFV-L 軟膏同時保管 40 週間後における PDA3 次元検出チャート

IV. 考察

まず、MS パップ剤と痔疾用軟膏剤の同時保管について検討したところ、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が 2 週目までは未検出あるいは低値であったが、それ以降、明らかな移行が認められた(図 2)。2 週目まで HC 軟膏および DFV-L 軟膏の両軟膏剤へのサリチル酸メチルの移行は未検出あるいは低値であったことから、移行には保管容器(800 mL)に MS パップ剤から揮発したサリチル酸メチルがある一定の濃度に充満する必要性が示唆された。一方、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。今回用いた痔疾用軟膏剤の両製剤の容器を比較してみると、HC 軟膏の容器はポリエチレン製チューブ(アルミラミネートなし)であったが、DFV-L 軟膏ではポリエチレン・アルミラミネートチューブが用いられていた。これらアルミラミネートは透湿性が低く、バリア能が高い材質である。従って、容器の材質の違いが MS パップ剤から DFV-L 軟膏への低い成分移行性あるいは緩徐に移行していることに関与しているものと示唆された。本研究において、HC 軟膏および DFV-L 軟膏のデータ収集期間が異なるが、サリチル酸メチルの移行について HC 軟膏は約 5 週間で容器内において濃度平衡により移行割合はほぼ上限に達したと思われる。しかしながら、DFV-L 軟膏では 20 週間においても移行が上昇傾向であり、さらに継続保管することによって移行濃度は緩徐に増加する可能性が示唆された。これら MS パップ剤と痔疾用軟膏剤との同時保管の結果とは異なり、IMC パップ剤の主成分インドメタシンは HC 軟膏または DFV-L 軟膏剤への移行が認められなかった(図 3)。パップ剤の成分が痔疾用軟膏剤のポリエチレン容器を通過する際に重要な要因として、揮発性が高いことが考えられる。通常、蒸気圧が高い物質は揮発性が高く、サリチル酸メチルは比較的大きな蒸気圧(6 Pa:20°C)を有しており、揮発性が高い物質である。一方、インドメタシンはイオン性物質であり³⁾、分子間相互作用が働くために揮発しにくい。またインドメタシンはサリチル酸メチルの 2 倍以上の分子量を有しており、一般的に、分子量が大きい物質はその結合力から沸点が高く揮発しにくいことが知られている。これらの知見から、揮発性の違いが MS パップ剤と IMC パップ剤の成分移行性の違いにかかわっているものと考

えられる。一方、本研究で対象とした MS パップ剤および IMC パップ剤の両方に添加されている 1-メントール(分子量 156.27)、さらに MS パップ剤中に含まれる dl-カンフル(分子量 152.23)もまたサリチル酸メチルと同程度の分子量を有した揮発性物質であるが、軟膏内への移行は認められなかった。これら要因の 1 つとして製剤中における含有量が考えられた。MS パップ剤のサリチル酸メチル含有量は、2% (w/w) であるのに対し、1-メントールは 0.3% (w/w)、dl-カンフルは 0.5% (w/w) と少量であった。また、IMC パップ剤中の 1-メントール含有量は非公開であったものの、1-メントールは蒸気圧が 1.06 Pa (20°C) とサリチル酸メチルの約 1/6 と低値であった。従って、本研究において 1-メントールと dl-カンフルの成分が検出されなかった理由として、これら含有量または揮発性が関与するものと示唆された。サリチル酸系製剤局所注射剤(ネオビタカイン[®]注)でサリチル酸ナトリウム 1.5~7.5 mg/回が通常用量(添付文書)であることから、投与経路は異なるが今回の研究結果でサリチル酸メチルが約 5 mg/個(2 g)移行した痔疾用軟膏剤を使用することは、初回通過効果を受けない直腸からの吸収によって臨床的な効果が示される量であり、粘膜刺激および血管収縮作用による痔疾患の悪化および喘息患者の発作誘発の可能性が示唆された。現在 MS パップ剤をはじめサリチル酸メチルを含有する湿布剤は幾つか市販されている。なかでも OTC 医薬品のパップ剤に含有されるサリチル酸メチルは、医療用医薬品の湿布剤と比較し高量であるものが存在し、市販 OTC サリチル酸メチルパップ剤(サロンパス Ae[®])では主薬含有量が 6.29% (w/w) と今回用いた MS パップ剤のその 3 倍以上のサリチル酸メチルが含まれている。そのため、ポリエチレン容器が用いられる軟膏製剤とこれらの OTC 医薬品を同時保管した際には、高量のサリチル酸メチルが軟膏内へ移行することが類推できる。また、保険薬局等でもらうビニール袋や引き出しのなかなどに使用中の内服薬や外用薬を色々な状況でまとめて保管している患者は多く見受けられる。今回の研究では室温下における密封性の高いガラス瓶で保存した際の移行性で検証したことから、日常生活における医薬品の保管状態は様々であり、さらに、冷所あるいは苛酷な条件等の温度変化における影響を一律に結論付けることはできないことは研究限界である。しかし、医薬品を密封性の低いビニール袋や引き出しと密封性の高い缶で保管し

た場合において、程度は異なると思われるが意図せぬコンタミネーションが示唆されたことは、開封後の医薬品を別に保管するなど適切な医薬品管理が重要であることが示され、このような複数のパップ剤を一カ所にまとめ保管する方法は、製剤間の成分移行を伴うものと推察される。痔疾用軟膏剤が処方されている患者に対して、使用している OTC 医薬品外用薬までも把握したうえで、服薬指導、薬剤管理指導を行うのは困難であるが、現在使用中あるいは家で保管している湿布剤等についてもしっかりと聞き取りを行い、保管に関して説明することが重要と思われる。さらに、痔疾用軟膏剤容器の材質に使用されているポリエチレンは、数あるプラスチック材料のなかでも酸素・炭酸ガス透過度(単位: $\text{cc}/\text{m}^2 \cdot 24\text{h}/\text{atm}$)が比較的大きいことが知られている⁴⁾。大部分の点滴静注用バック等は容器の材質がポリエチレン製であるため、患者個人の保管のみならず病院等の調剤室においても、揮発性の高い成分を含有する製剤とポリエチレン製の容器が用いられた薬剤を保管する際は、成分移行に十分留意する必要があると示唆される。また、ポリエチレンよりも酸素透過度、炭酸ガス透過度が高く、輸液や PTP シート等材質として汎用されているポリプロピレンについても揮発性の高いサリチル酸メチル等の成分移行が起こる可能性があり、ポリプロピレンについても同様の検討していくことは重要な課題であると思われる。そのため、今後、サリチル酸メチルだけでなくほかの揮発性物質や各種材質等において、多方面から検討していくことが必要である。

V. 小括

1. MS パップ剤と HC 軟膏同時保管 2 週目以降に、MS パップ剤の主成分であるサリチル酸メチルが軟膏剤中に移行した。
2. MS パップ剤と DFV-L 軟膏同時保管 1 週目以降に、MS パップ剤の主成分であるサリチル酸メチルが軟膏剤中に移行した。
3. IMC パップ剤の主成分インドメタシンは HC 軟膏または DFV-L 軟膏剤への移行が認められなかった。

以上より、揮発性の高いサリチル酸メチルを含む MS パップ剤と痔疾用軟膏剤 (HC 軟膏、DFV-L 軟膏) を同時保管した際には、成分移行性の危険性が生じることを明らかとした。

第 2 章

オゾンガスを用いたヌクレオシド系抗がん剤の除染

I. 緒言

第 1 章の研究において、揮発性の高い成分を含む薬剤と同時保管した薬剤に、成分が移行することが判明した。第 2 章では、発がん性および催奇性を持つ抗がん剤への医療従事者における暴露が問題となっている点から、ヌクレオシド抗がん剤の汚染除去剤としてオゾンガスの適用性についての検討を行った。

がんの治療に用いられている抗がん剤は、がん細胞に対しては増殖抑制効果がある一方で、正常細胞には悪影響を及ぼすことが知られている。抗がん剤の多くは発がん性・催奇形性を持ち、生殖毒性、遺伝毒性および臓器毒性を引き起こす。高頻度に抗がん剤に曝露されると尿から変異原性物質が検出されていることや、染色体に異常が生じることから、医療従事者への健康リスクが懸念されている⁵⁾。これらの毒性は、医療従事者の染色体異常をもたらすとされており、後ろ向き研究とメタアナリシスにより、化学療法曝露と自然流産との関連が明らかになった^{6,7)}。抗がん剤を扱う医療従事者の末梢血における第 5 染色体および第 7 染色体異常の発現は、非曝露者と比較して高かった⁸⁾。抗がん剤への職業曝露を最小限に抑えるために、National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH) Alert は、日常的な清掃、除染、廃棄物処理などに関する勧告を行っており⁹⁾、有害な薬物の取り扱いに関する The American Society of Health System Pharmacists (ASHP) のガイドラインでは、有害な薬物を失活させず、汚染を広げる可能性があるアルコールを用いて表面除染と洗浄を推奨している¹⁰⁾。除染したい抗がん剤にあわせて薬液を選択する必要があるが、次亜塩素酸ナトリウム溶液での拭き取りは、多くの有害な薬物の強力な不活性化剤として推奨され、続いて界面活性剤でふき取り、チオ硫酸塩で中和する。しかし、安全キャビネットのプレナムのような人の手が届かない範囲は、拭き取り方法では除染できない。このことから有効、簡便かつ経済性に優れた抗がん剤の除去方法が求められている。そこで、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。オゾンガスは、クロストリジウム・ディフィシル (*Clostridium difficile*) およびバチルス・サブチリス (*Bacillus subtilis*) による汚染を低減するための殺菌剤である^{11,12)}。ガスとしての特性により、プレナムなどの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。本研究では、医療従事者の抗がん剤暴露を防止するため、ヌクレオシド抗がん剤の汚染除去剤としてオゾンガスの適用性について報告する。

II. 方法

1. 使用薬剤および有効成分

抗がん剤は、キロサイド N 注 (20mL/A: シタラビン 40mg 含有; 日本新薬 (株))、5-フルオロウラシル (5-FU) 注 (5mL/A: フルオロウラシル 250mg 含有; 協和発酵キリン (株)) を用いた。オゾンガスは Handy Clean (タムラテコ (株)) を用いて生成した。

2. オゾンガスへの暴露

シタラビン 200 μ g またはフルオロウラシル 500 μ g をステンレス鋼プレート上に滴下し、室温下で乾燥させた後、作成したプレートを実験室に入れ、オゾンガスを抗がん剤に暴露した。湿度センサ ES2HB (Omron、京都) で実験室内の湿度を測定し、超音波加湿器ボトルキューブ (Topland、静岡) を用いて加湿した。非処理のコントロール群のプレートは、オゾンに暴露させず別の実験室に入れた。オゾン暴露レベルは、オゾン濃度 (ppm) と曝露時間 (min) の積である CT 値 (ppm \cdot min) として評価した。特に断りのない限り、オゾン濃度および湿度をそれぞれ 35ppm および 90% に保った状態で暴露させ、CT を 80,000 に設定した。設定した CT 値に達した後、オゾンガスを活性炭で不活性化した。プレート上の抗がん剤は精製水を含んだ脱脂綿を用いて拭き取り回収し、残存する抗がん剤の量を HPLC で分析した。すべてのデータは n=3 の平均として示す。

3. HPLC 装置、測定条件

流速 1mL/min、カラム(Capcell pak C18 MG II:資生堂)、カラム温度 40 °C、紫外線検出器 (SPD-6AV:(株)島津製作所)で検出波長 254 nm においてシタラビン、フルオロウラシルを定量し、解析ソフト(Chromato-PRO:Run Time Corporation)を用いて解析した。移動相はシタラビンの測定には 10mmol / L リン酸緩衝液 (pH5.0) : アセトニトリル = 95 : 5、フルオロウラシルには 50mmol / L リン酸緩衝液 (pH5.0) : メタノール = 85 : 15 をそれぞれ使用した。

III. 結果

シタラビンは、CT 値の増加とともに減少し、40,000ppm・min を超えて検出されなかった(図 4)。次に、抗がん剤に対するオゾンの最大濃度の影響を調べ、CT 値の有用性を明らかにした(図 5)。最大オゾン濃度を 20、40、60ppm に設定し、実験中に CT 値が 10,000ppm・min に達した時点でオゾン暴露を終了し、非処理コントロール群は 100%とした。シタラビンはオゾン暴露後約 50%に減少し、オゾンの最大濃度とは無関係に群間で差異は見られなかった。オゾン暴露後のシタラビン濃度に対する湿度の影響を表 1 に示す。湿度 70%でのシタラビン濃度は非処理コントロール群と比較し 88.2%であった。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。様々な湿度条件下でオゾンに暴露した後のフルオロウラシルのレベルを表 2 に示す。オゾンは湿度 70%ではフルオロウラシルに影響を与えなかったが、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。

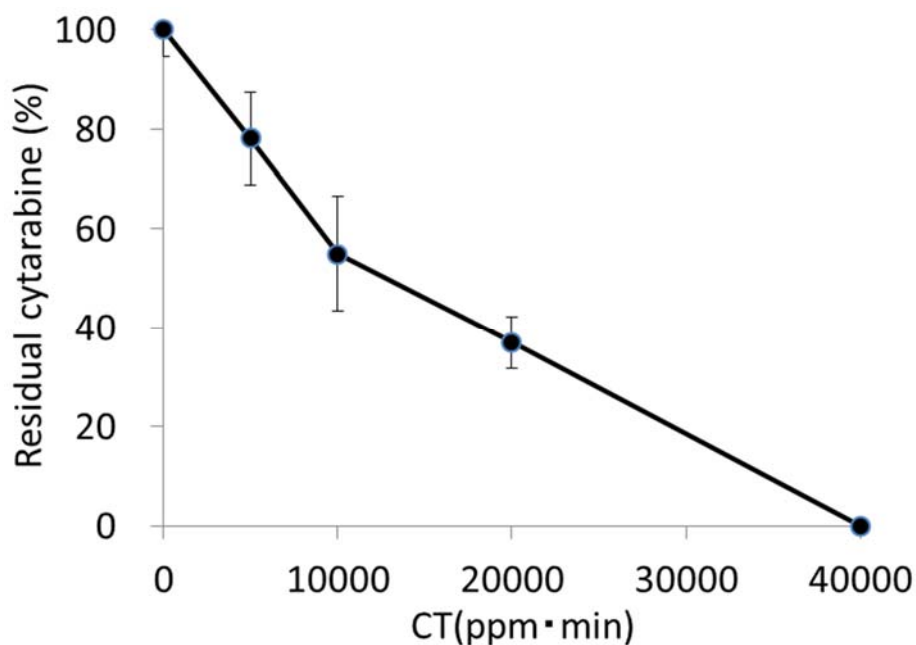


図 4 CT 値とシタラビン残存率の関係

データは平均±標準偏差として表した(n=3)

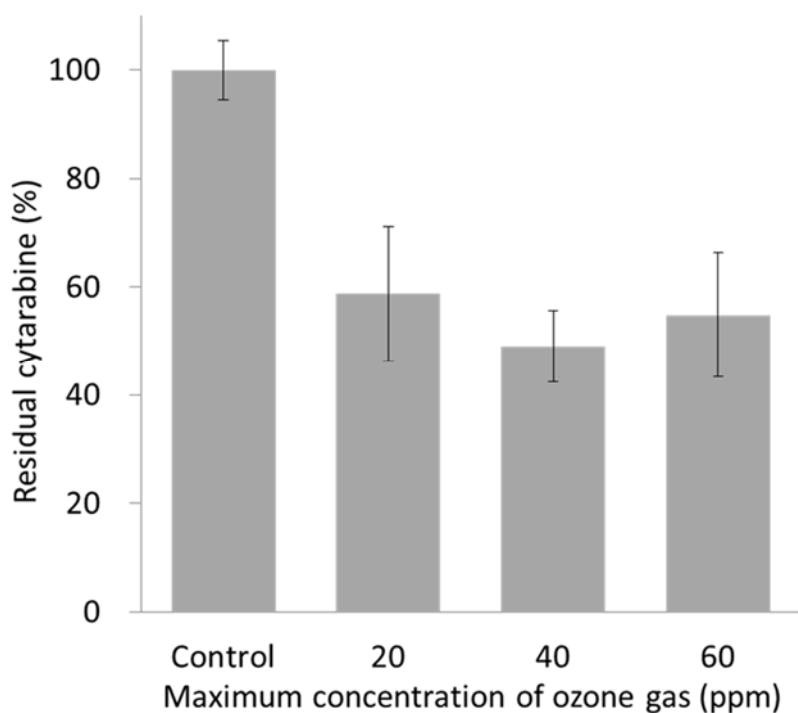


図 5 オゾン最大濃度におけるオゾン暴露後のシタラビン残存率
データは平均±標準偏差として表した(n=3)

表 1 オゾン暴露後のシタラビン残存率に対する湿度の影響

Humidity (%)	Ozone exposure	Residual cytarabine (%)				
					Mean	SD
70	-	100.9	98.6	100.5	100.0	1.2
	+	88.6	87.5	88.7	88.2	0.7
80	-	100.6	100.3	99.1	100.0	0.8
	+	3.3	2.9	2.5	2.9	0.4
90	-	100.6	98.4	101.0	100.0	1.4
	+	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

表 2 オゾン暴露後のフルオロウラシル残存率に対する湿度の影響

Humidity (%)	Ozone exposure	Residual fluorouracil (%)				
					Mean	SD
70	-	92.0	102.3	105.7	100.0	7.2
	+	101.7	110.1	111.1	107.6	5.2
80	-	93.8	94.0	112.2	100.0	10.6
	+	0.0	22.1	16.9	13.0	11.6
90	-	96.6	98.3	105.1	100.0	4.5
	+	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

IV. 考察

本研究では、オゾンガスがヌクレオシ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ている。オゾンによる分解はCTに依存し、オゾンの最大濃度に依存しない。オゾンの濃度が一定に保たれている場合、オゾンによる分解は時間依存性である。さらに、湿度が高いと抗がん剤の分解が促進される。オゾンは水の存在下で、オゾンよりも酸化還元電位と反応性が高いヒドロキシルラジカルに変換される¹³⁾ため、湿度の上昇により抗がん剤の酸化反応が促進する可能性がある。これらの結果より、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唆している。オゾンガスは、上述した通り抗がん剤分解に対し利点がある。これは、ヌクレオシド系抗がん剤に対するオゾンガスの除染効果についての最初の報告である。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、オゾンの他の抗がん剤とのさらなる研究が必要とされている。

V. 小括

1. シタラビンはオゾン暴露後約 50%に減少し、オゾンの最大濃度とは無関係であった。
2. シタラビン、フルオロウラシル共に、高湿度下でオゾンに暴露すると分解が促進された。

以上より、オゾンガスは、ヌクレオシド抗がん剤を CT 依存のおよび湿度依存的に分解したことが実証された。

総括

1. 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

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、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を行った。MS パップ剤と痔疾用軟膏剤の同時保管について検討したところ、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が 2 週目までは未検出あるいは低値であったが、それ以降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 (0.36 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 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。これは、HC 軟膏の容器はポリエチレン製であったが、DFV-L 軟膏ではポリエチレンおよび透湿性が低く、バリア能が高いアルミラミネートチューブが用いられていたことから、容器の材質の違いが MS パップ剤から DFV-L 軟膏への低い成分移行性あるいは緩徐に移行していることに関与しているものと示唆された。またインドメタシンはサリチル酸メチルの 2 倍以上の分子量を有しており揮発しにくいことから、揮発性の違いが MS パップ剤と IMC パップ剤の成分移行性の違いにかかわっているものと考えられる。これらの結果から、容器の材質の透過性や成分の揮発性を考慮し、保管場所等適切な医薬品管理について検討し患者に指導する必要があることが示唆された。

次に、医療従事者の暴露が問題となっている抗がん剤の除染剤としてオゾンガスの適応についての検討を行った。

2. オゾンガスを用いたヌクレオシド系抗がん剤の除染

がんの治療に用いられている抗がん剤は、がん細胞に対しては増殖抑制効果がある一方で、正常細胞には悪影響を及ぼすことが知られており、医療従事者への健康リスクが懸念されている。従来の抗がん剤除去方法では非常に手間がかかり、安全キャビネット内や床など人の手が届く範囲でしか抗がん剤

を除去することが出来ない。このことから有効、簡便かつ経済性に優れた抗がん剤の除去方法が求められている。そこで、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シ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、オゾンガスが抗がん剤の除染剤となりうることを示唆している。

結論

1. 揮発性が高いサリチル酸メチルを主成分とする MS パップ剤と、湿性が低く、バリア能が高い材質であるアルミラミネートとポリエチレンが用いられている DFV-L 軟膏または酸素・炭酸ガス透過度が比較的大きいポリエチレン製容器の HC 軟膏と同時保管した際、軟膏剤中にサリチル酸メチルの移行が見られ、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。そのため、容器の材質の違いが成分移行性に関与していると示された。
2. 揮発しにくいインドメタシンを主成分とする IMC パップ剤は 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とから、容器の材質の違いだけでなく、成分の揮発性の違いも移行性に関与していることが示された。
3. ヌクレオシド系抗がん剤であるシタラビンをオゾンに暴露させると、CT 値の増加とともにシタラビンは減少し、40,000ppm・min を超えて検出されず、オゾンの最大濃度とは無関係にオゾン暴露後シタラビンは約 50%に減少した。このことから、オゾンによる分解は CT に依存し、オゾンの最大濃度に依存せず、オゾンの濃度が一定に保たれている場合、オゾンによる分解は時間依存性であると示された。
4. オゾン暴露中の湿度 70%におけるシタラビン濃度はコントロール群と比較し 88.2%、湿度 80%では 2.9%に減少、湿度 90%では検出されなかった。次に、フルオロウラシル濃度は湿度 70%の場合影響を受けなかったが、湿度 80%では 13%に減少、湿度 90%では検出されなかった。このことから、湿度が高いとオゾンによる抗がん剤の分解が促進されることが示された。

本研究結果により、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。

引用文献

- 1) 辻野靖彦, 三木昌子, 堀里子, 佐藤宏樹, 佐々木豊明, 澤田康文, 患者宅における残薬の保管状況調査のための手法の開発と予備的調査, 薬と臨床, 2013, 62, 520-529.
- 2) 風間成孔, 成形パップ剤の GMP と安定性試験, Therapeutic Research, 1988, 8, 259-262.
- 3) Kanebako M, Inagi T, Takayama K, Transdermal delivery of indomethacin by iontophoresis, Biol Pharm Bull, 2002, 25, 779-782.
- 4) 安田武夫, プラスチック材料の各種特性の試験法と評価結果(5):プラスチック, 2006, 51, 119-127.
- 5) 富岡公子, 熊谷信二: 抗がん剤を取り扱う医療従事者の健康リスク, 産業衛生学雑誌, 2005, 47, 195-203.
- 6) Lawson CC, Rocheleau CM, Whelan EA, Lividoti Hibert EN, Grajewski B, Spiegelman D, et al. Occupational exposures among nurses and risk of spontaneous abortion. Am J Obstet Gynecol. 2012, 206, 327.
- 7) Dranitsaris G, Johnston M, Poirier S, Schueller T, Milliken D, Green E, et al. 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. 2005, 11, 69-78.
- 8) McDiarmid MA, Oliver MS, Roth TS, Rogers B, Escalante C. Chromosome 5 and 7 abnormalities in oncology personnel handling anticancer drugs. J Occup Environ Med. 2010, 52, 1028-34.
- 9) National Institute for Occupational Safety and Health. NIOSH alert: preventing occupational exposure to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. Washington: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Center for Disease Control and Prevention; 2004.
- 10) American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. Am J Health-Syst Pharm. 2006, 63, 1172-93.

- 11) Davies A, Pottage T, Bennett A, Walker J. Gaseous and air decontamination technologies for *Clostridium difficile* in the healthcare environment. *J Hosp Infect.* 2011, 77, 199–203.
- 12) Aydogan A, Gurol MD. Application of gaseous ozone for inactivation of *Bacillus subtilis* spores. *J Air Waste Manage Assoc.* 2006, 56, 179–85.
- 13) United States Environmental Protection Agency. Alternative disinfectants and oxidants guidance manual. 1999, 7, 1–2.

主論文

本論文の内容は以下の学術雑誌に公表した。

第 1 章

小竹 武, 松本 優里香, 塚本 あゆみ, 井上 知美, 石渡 俊二,
草薙 みか, 板野 千賀, 大里 恭章, 伊藤 吉将, 長井 紀章.
消炎鎮痛パップ剤の適正保管に関する研究:痔疾用軟膏剤への成分
混入の可能性.
医療薬学, 41(11),786-792, 2015.

第 2 章

Tsukamoto A, Ishiwata S, Kajimoto A, Murata R, Kitano R, Inoue T,
Kotake T.
Application of ozone gas for decontamination of nucleoside anticancer.
Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences. 2, 26, 1-4, 2016.

謝辞

本研究を行うに際し、御懇切なる御指導、御助言を賜りました近畿大学薬学部 小竹 武 教授に心より感謝いたします。

本研究を進めるにあたり、終始適切な御助言を賜りました近畿大学薬学部 石渡 俊二 准教授、長井 紀章 准教授、伊藤 吉将 前准教授に感謝申し上げます。

本研究を実施するにあたり、御協力賜りました堺市立総合医療センター 石坂 敏彦 先生、安井 友佳子 先生に感謝いたします。

本研究に御協力いただきました八尾徳洲会病院および近畿大学薬学部 臨床薬学部門 医療薬剤学分野の諸氏に感謝いたします。

最後に、本論文を執筆するにあたり、御高閲ならびに御助言いただきました近畿大学薬学部 高田 充隆 教授、西田 升三 教授に深く感謝いたします。