

## 特別寄稿

松大Topics:

## 調剤業務の臨床疑問に関する分析化学的研究

松山大学大学院 医療薬学研究科 博士課程 4年 加藤銀次郎

## 【はじめに】

著者が所属する研究室では、核磁気共鳴 (NMR) 測定や安定同位体  $^{13}\text{C}$  の特徴を生かした分析法の開発と臨床応用に関する研究<sup>1-3)</sup> および分析技術を生かした臨床疑問の解決に向けた研究を行っている<sup>4)</sup>。近年、医療の進歩に伴い薬剤師の業務が益々複雑化する中で、薬物治療だけではなく調剤業務に関しても解決すべき種々の臨床疑問が存在する。そこで著者は、博士論文のテーマとして「調剤業務の臨床疑問に関する分析化学的研究」に取り組んできた。本稿では、これまでに得られた知見をまとめて紹介する。

## 【抗がん薬に対するオゾン水の分解不活化効果】

近年のがん患者の増加に伴い、抗がん薬の利用が増加している。抗がん薬は、正常細胞にも作用して生殖毒性などを及ぼす可能性があり、実際、抗がん薬を取り扱う薬剤師および看護師は他の医療従事者と比べ流産、死産の可能性が高いことが報告されている<sup>5)</sup>。そこで、抗がん薬の職業的曝露を最小限にするためにガイドラインが制定され、安全キャビネットや閉鎖式器具の使用、防護服や手袋の着用のみならず調剤設備などの除染が推奨されている。これまで、抗がん薬の除染剤として次亜塩素酸ナトリウム水溶液が最も効果的であることが報告されている<sup>6)</sup>。しかしながら、次亜塩素酸ナトリウム水溶液は残留効果を有し、安全キャビネット等の調剤設備のステンレス部位を劣化させる問題があるため、より簡便で安全な除染剤が求められる。

我が国の病院では、抗がん薬に対する新たな除染剤としてオゾン水が普及している。オゾンは強力な酸化力を持つため、抗がん薬の分解不活化が期待できる。病院で利用されているオゾン水の濃度は比較的低いため安全性に問題はなく、残留性や腐食性はない。また、簡便な操作で用時調製が可能である。オゾン水はこれらの利点を有しているため、抗がん薬に対する実用的な除染剤であると考えられてきたが、その分解不活化効果に関するエビデンスは極めて不十分であった。そこで著者は、使用頻度が高い以下の抗がん薬の注射剤を用いて分解不活化の検討を行った<sup>7,8)</sup>。ゲムシタピン (GEM)、5-フルオロウラシル (5-FU)、ペメトレキセド (PEM)、イリノテカン (IRI)、シスプラチン (CDDP)、オキサリプラチン (OXA)、シクロフォスファミド (CP)、イフォスファミド (IFO)、ドキシソルピシン (DXR)、ドセタキセル (DTX)、パクリタキセル (PTX)。

各注射剤 (薬効成分: 約  $1.5 \mu\text{mol}$ ) を室温下において蒸留水 (対照) またはオゾン水  $50 \text{ mL}$  (濃度: 約  $8 \text{ mg/L}$ ) と混合し、HPLC を用いて反応の経時変化を追跡した。また、薬効成分を完全に分解した混合物について、 $^1\text{H}$  NMR による構造解析および毒性試験 (変異原性試験および細胞毒性試験) を実施した。オゾン水の分解効果および分解混合物の毒性試験の結果を Table 1 に示す。

GEM、5-FU、PEM、CDDP および OXA に関してはオゾン水によって即座に分解し、CP、IFO、IRI および DXR は比較的容易に分解可能であった。一方、DTX と PTX に関しては、分解が極めて困難であったが、製剤量を大幅に減らすことで分解は認められた。DTX と PTX の製剤中には不飽和結合をもつ溶解補助剤が多量に含まれており、それらがオゾン消費したため、分解が困難であったと推察された。分解混合物の  $^1\text{H}$  NMR 測定により、GEM、5-FU、IRI に関しては抗がん活性部位に相当するシグナルが認められなかったが、CP と IFO に関しては抗がん活性部位であるクロロエチル基をもつ分解物の存在が示唆された。分解混合物の Ames 試験では、CDDP と IFO は陽性であったが、他の抗がん薬は検討した濃度範囲内では陰性であった。また細胞毒性試験では、GEM、5-FU、OXA、IRI、DXR についてはオゾン水処理により細胞生存率が低下したが、

その他の抗がん薬では細胞生存率の増加が示された。

本研究により、オゾン水は抗がん薬に対する分解効果を示すが、その効果は抗がん薬の構造のみならず添加剤によっても大きく影響されることが分かった。また、オゾン水処理することでむしろ毒性が増加する薬物もあるため、除染剤としてオゾン水を使用する際は、対象薬物を限定する必要性が示された。

Table 1 抗がん薬に対するオゾン水の分解効果および分解混合物の毒性評価

Formulation	Degradation efficacy <sup>a</sup>	Mutagenicity <sup>b</sup>		Change of cytotoxicity by the ozonation <sup>c</sup>
		Before ozonation	After ozonation	
GEM	◎	-	-	↓↓
5-FU	◎	-	-	↓
PEM	◎	-	-	↑↑
CDDP	◎	++	+	↑↑
OXA	◎	-	-	↓↓
CP	○	-	-	↑↑
IFO	○	-	++	↑↑
IRI	○	-	-	↓↓
DXR	○	++	-	↓↓
DTX	×	ND	ND	ND
PTX	×	ND	ND	ND

<sup>a</sup> ◎, 容易に分解; ○, 比較的容易に分解; ×, 分解困難.

<sup>b</sup> 変異原性試験を評価するためにネズミチフス菌 (TA98株およびTA100株) を用いた.

-, 両株陰性; +, TA98のみ陽性; ++, 両株陽性.

<sup>c</sup> 細胞毒性試験はヒト前骨髄性白血病細胞およびヒト結腸腺がん細胞の生存率により評価した. ↓, ヒト結腸腺がん細胞のみ生存率が減少; ↓↓, 両細胞で生存率が減少; ↑↑, 両細胞で生存率が増加. ND, データなし.

【高脂血症薬と酸化マグネシウムの同時簡易懸濁における化学的配合変化の有無】

嚥下機能が低下した高齢患者は、錠剤やカプセル剤（以下、固形製剤）を服用することが困難であるため、多くの病院で簡易懸濁法が用いられている。簡易懸濁法は、固形製剤を温湯（55℃）に浸漬し、室温下で10分間放置し混和することで懸濁液を調製する方法である。簡易懸濁法は、大半の医薬品に適用可能であるが、複数の医薬品を同時に懸濁した際の化学的配合変化については情報が限られている。特に、懸濁液の液性の変化による配合変化が懸念される。

酸化マグネシウム（MgO）は緩下剤として頻繁に処方され、高齢者で多くみられる慢性便秘に対して最も使用される薬物である。そのため、便秘を伴う高齢患者が罹患率の高い生活習慣病の薬物とMgOを同時に服用する機会が多い。MgOは水に僅かに溶けて塩基性を示し、MgOから生成するMg<sup>2+</sup>は錯体やキレートを生成する物性を有するため、MgOと同時に簡易懸濁を行った薬物の化学的安定性を評価する必要がある。そこで、本研究では、生活習慣病薬のひとつである高脂血症薬とMgOの同時簡易懸濁（以下、同時懸濁）における化学的配合変化について検討した。<sup>9)</sup>

高脂血症薬（アトルバスタチン：AS, シンバスタチン：SS, プラバスタチン：PS, ロスバスタチン：RS, エゼチミブ：EZ）の各1錠を単独で、または、それぞれをマグミット1錠（MgO 330 mg含有）と同時に55℃の温湯（20mL）に浸漬し、10分または5時間放置して錠剤を崩壊させ懸濁液を調製した。懸濁液中の薬物を完全に溶解させるため、懸濁液を多量のアセトニトリルまたはメタノールと混和し、得られた溶液をHPLCで分析した。絶対検量線法により溶液中の薬効成分を定量し、錠剤の表示量に対する定量値の比（回収率）を

求めた。

HPLC 分析の結果、AS、PS、RS では同時懸濁の有無に関わらず分解物のピークは観測されなかったが、SS とEZ に関しては、同時懸濁により分解物のピークが観測された。10 分放置後の懸濁液では、AS、PS および RS の回収率は、同時懸濁の有無による有意差は認められなかったが、5 時間放置後の懸濁液では、RS のみ同時懸濁により大幅に回収率が低下した ( $68.9 \pm 6.8\%$ )。懸濁液を長時間放置することで、RS が MgO や  $Mg^{2+}$  との間で何らかの相互作用を生じたものと考えられる。また、SS とEZ については、10 分放置後の懸濁液において、それぞれ約 10% および約 5% の分解が観測され、時間経過による分解の進行はほぼ認められなかった。これらの薬物は、塩基性条件下における懸濁液の処理により分解した可能性があるため、同時懸濁液上清および有機溶媒による抽出液を弱酸性陽イオン交換樹脂により中和した後に分析した。その結果、上記と同程度の分解が認められ、分解は懸濁液の処理ではなく、主に同時懸濁によることが示された。また、SS とEZ の分解物を NMR 測定と質量分析で解析した結果、それぞれシンバスタチン酸とピラン化合物であることが判明した (Fig. 1)。

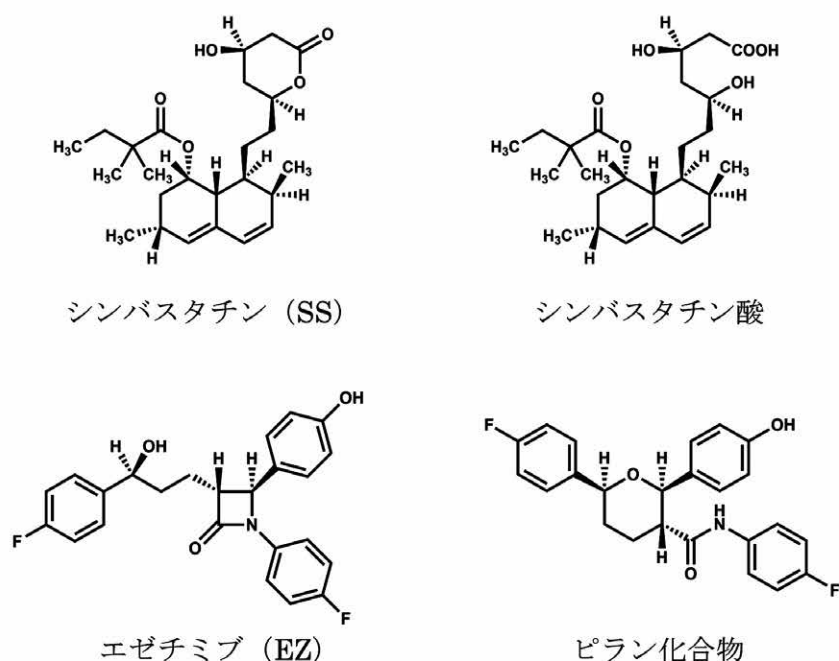


Fig. 1. SS または EZ と MgO の同時簡易懸濁によって生じる分解生成物

以上の検討から、AS と PS は MgO と同時に簡易懸濁することが可能であるが、RS は、同時懸濁後速やかな使用が望ましいと考えられる。また、SS とEZ に関しては、一部分解が生じたため、MgO と分けて懸濁することが推奨される。

#### 【おわりに】

本研究では、分析化学的見地から調剤業務における臨床疑問の解決に取り組むことによって、患者のみならず薬剤師にとっても有益な情報を提供することができた。今後、新たな臨床疑問に取り組み、医療の発展に貢献していきたいと考えている。

【参考文献】

- 1) Akira K, et al., Metabonomic study on the biochemical response of spontaneously hypertensive rats to chronic taurine supplementation using  $^1\text{H}$  NMR spectroscopic urinalysis. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **85**, 155-61 (2013).
- 2) Mitome H, et al., Preparation of [ $1\text{-}^{13}\text{C}$ ] citric acid as a probe in a breath test to evaluate tricarboxylic acid cycle flux. *J. Labelled Comp. Radiopharm.*, doi: 10.1002/jlcr.4083. Online ahead of print.
- 3) Mitome H, et al., Synthesis of  $^{13}\text{C}$ -lidocaine as a probe of breath test for the evaluation of cytochrome P450 activity. *Chem. Pharm. Bull.*, **62**, 806-9. (2014).
- 4) Akira K, et al., Application of quantitative NMR spectroscopy to the quality evaluation of diclofenac gargles as hospital preparations. *Chem. Pharm. Bull.*, **69**, 721-6 (2021).
- 5) Liu S, et al., Influence of occupational exposure to antineoplastic agents on adverse pregnancy outcomes among nurses: A meta-analysis. *Nurs. Open*, **10**, 5827-37 (2023).
- 6) Simon N, et al., Efficiency of four solutions in removing 23 conventional antineoplastic drugs from contaminated surfaces. *PLoS One*, **15**, e0235131 (2020).
- 7) Kato G, et al., Degradation and inactivation efficacy of ozone water for antineoplastic drugs in hospital settings. *J. Oncol. Pharm. Pract.*, **28**, 1781-9 (2022).
- 8) Kato G, et al., Study on the use of ozone water as a chemical decontamination agent for antineoplastic drugs in clinical settings. *Ann. Work Expo. Health.*, **67**, 241-51 (2023).
- 9) Kato G, et al., A study on the chemical stability of cholesterol-lowering drugs in concomitant simple suspensions with magnesium oxide. *J. Pharm. Health Care Sci.*, **9**, 32 (2023).