

平成 30 年 6 月 18 日現在

機関番号：32607

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K20716

研究課題名(和文) 内服抗がん剤の経管投与時の曝露に配慮した安全な取り扱い方法に関する研究

研究課題名(英文) The method of minimize environmental exposure by the hazardous drugs -Safe handling of oral hazardous drugs by simple suspension method-

研究代表者

青木 学一 (Aoki, Manahito)

北里大学・薬学部・助教

研究者番号：80458760

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：抗がん薬のような職業曝露の危険性のあるHazardous Drugs (HD)の内服薬HDに関する情報は非常に少ない。そこで、内服薬HDの経管投与時の手袋、調製台、ベッドサイド等への環境曝露について、視覚的に明らかにし、推奨する曝露対策を考案した。看護師を対象に推奨する曝露対策の効果を検証したところ、従来の方法に比べて曝露は減少した。また、クロピドグレル硫酸塩を用いて、簡易懸濁時の配合変化と曝露対策後の経管投与量への影響を明らかにした。さらに、内服薬HDの粉碎調剤時に分包機等に環境曝露しており、その汚染除去にはポリプロピレン製拭取り基材による2回以上の水拭き清掃が効果的であることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：There is currently limited information available regarding exposure to oral hazardous drugs (HD). Therefore, through visual inspection of potential exposure routes such as gloves, preparatory tables, and bedsides, we devised recommended countermeasures to prevent environmental exposure to oral HD administered via enteral feeding tubes. Upon examining the effectiveness of the recommended countermeasures, results demonstrated that exposure to HD among nurses had decreased in comparison to conventional countermeasures. Using clopidogrel sulfate, we examined the degree of incompatibility in the solution used for the simple suspension method and investigated whether countermeasures to exposure affected the amount of drug administered by enteral feeding. Environmental exposure was observed in the packaging machine used during pulverization of oral HD. We showed that wiping more than twice with a damp cloth made with polypropylene was effective in removing drug contamination.

研究分野：医療薬学

キーワード：Hazardous Drugs 経管投与 簡易懸濁法 環境曝露 職業曝露 経口抗がん薬 清掃処理法 配合変化

1. 研究開始当初の背景

近年、医療の発展は目覚ましく、使用される薬剤の種類や量は増加の一途をたどっている。抗がん薬など曝露すると人体に悪影響を与える可能性のある Hazardous Drugs (HD) を取り扱う医療従事者や介護者に対する HD の職業曝露の危険性が報告されるようになった。米国では、2004 年に米国労働安全衛生研究所 (National Institute for Occupational Safety and Health : NIOSH) が HD のそばで作業することは、発疹、不妊症、流産、先天性障害および、がんを発症するおそれがあると警告し、安全な取り扱い (セーフハンドリング) に関する報告書を作成している。本邦では 1991 年に注射抗がん薬に対して、初めて日本病院薬剤師会が「抗悪性腫瘍薬の院内取扱い指針」を作成し、2010 年から 2015 年にかけて、日本病院薬剤師会学術第 7 小委員会 は、抗がん薬安全取り扱いに関する指針の作成に向けた調査・研究を行い、報告してきた。内服薬 HD では、散剤であるロイケリン®散 (6-メルカプトプリン : 6-MP) の飛散・付着後の清掃に関して指針が出され、我々も実際の調剤モデルでアルコール含有タオルによる最低 2 回の清拭が有効であることを報告していたが、内服薬 HD に関する曝露状況、曝露対策、清掃法などセーフハンドリングに関するエビデンスは注射薬 HD に比べて、非常に少ない状況であった。また、嚥下困難な患者に対しては内服薬を粉碎あるいは簡易懸濁法という錠剤やカプセル剤をそのままの状態で約 55°C のお湯に懸濁した後に、経管投与する方法が行われている。この経管投与における内服薬 HD の調製・投与時の調製・投与者、使用器具、環境への曝露状況と曝露対策、経管投与量への影響、他剤との配合変化などについての情報はほとんどなかった。

2. 研究の目的

本研究の目的は、内服薬 HD の経管投与時の環境曝露の状況を明らかにし、簡易懸濁液の調製や経管投与時の曝露対策を確立することである。また、経管投与時の他剤との配合変化、使用した器具や経管チューブにおける薬剤の残存や投与量への影響について明らかにすることである。さらに、内服薬 HD を調剤する際の環境曝露の状況を明らかにし、環境曝露を最小限とする清掃法を確立することである。

3. 研究の方法

(1) 内服薬 HD の経管投与時の環境曝露調査と曝露対策の検討

UV 照射により蛍光を発するリボフラビン酪酸エステル錠を内服薬 HD の代替薬として用いて、簡易懸濁法にて、懸濁液を調製し、経管投与する際の薬剤の漏出・付着を視覚的に明らかにする検討を実施した (図 1)。

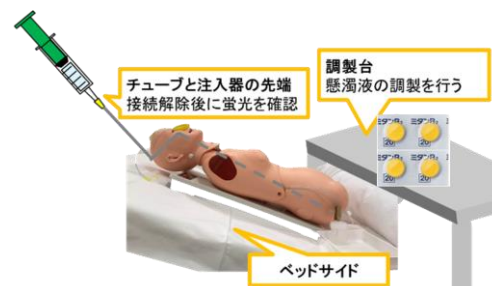


図1 経管投与時の薬剤の漏出・付着を視覚的に明らかにする実験系

薬学部 5, 6 年生、薬剤師を対象に、薬杯、けんだくん、注入器、クイックバッグの 4 種類の器具を用いて調製し、経管投与時の曝露状況を明らかにし、看護師に推奨する曝露対策を提案した。

さらに、病棟にて経管投与を頻繁に実施している神経内科/脳神経外科病棟の看護師 16 名を対象として、普段通りに、薬杯で調製し、経管投与する方法 (従来法) と我々が推奨する曝露対策 (推奨法) を実施しながら調製・経管投与した場合の曝露状況を比較した。本検討は、北里大学メディカルセンター (当院) 倫理委員会の承認を得て行った。

(2) 経管投与時の他剤との配合変化、使用した器具や経管チューブにおける薬剤の残存や投与量への影響の検討

懸濁液の pH に起因する配合変化に着目し、先発医薬品と後発医薬品の内服薬の簡易懸濁液の pH を測定した。また、頻繁に経管投与される薬剤であり、懸濁液が酸性を示すクロピドグレル硫酸錠と、懸濁液が塩基性を示す酸化マグネシウム錠を同時懸濁した際の配合変化と経管投与量への影響を検討した。さらに、曝露対策用にフラッシュ用の注入器を別に準備して、フラッシュする 2 本法により経管投与量が減少しないか確認するために、クロピドグレル硫酸錠を内服薬 HD の代替薬として、2 本法で調製・投与した時の経管投与量を検討した。

(3) 内服薬 HD の粉碎調剤時の環境曝露調査と環境曝露を最小限とする清掃法の検討

メトトレキサート (MTX) 錠、シクロホファミド (CPA) 錠の分割や粉碎調剤 (特殊調剤) における環境曝露を調査した。さらに粉碎調剤後の環境曝露を最小限とする清掃法を確立するため、ポリプロピレン (PP) 製の拭取り基材による水拭き清掃効果について検討した。

4. 研究成果

(1) 内服薬 HD の経管投与時の環境曝露調査と曝露対策の検討

①薬杯、けんだくん、注入器、クイックバッグの 4 種類の器具を用いて調製し、経管投与した際の曝露状況を比較した結果、注入器や

クイックバッグは薬杯、けんだくんよりも漏出が少なかった。注入器はクイックバッグに比べてチューブと注入器の接続を解除する回数が多く、漏出する機会が多いが、看護師の多くがクイックバッグを使った経験がなく、使い慣れている注入器を用いて懸濁液を調製する方が臨床現場に受け入れられやすいと考え、注入器を用いる場合の推奨される曝露対策を提案した。投与に使用する注入器とフラッシュに使用する注入器を分ける2本法の実施、チューブと注入器の接続部をガーゼで覆う、ディスプレイザルトレーの上で調製・投与することを推奨する。また、薬剤をPTPシートから取り出す際に必ず手袋に薬剤が付着したことから、調製時から手袋を着用し、薬剤を取り出した後、新しい手袋に取り換える曝露対策を推奨法とした。

②看護師16名を対象として、従来法と推奨法を実施しながら、調製・経管投与した場合の曝露状況を比較した結果、従来法では、調製台では、薬剤の落下や水を吸引する際に付着・漏出したが、トレー、注入器のキャップを使用することで、曝露は減少した。調製に使用したカップは従来法では薬杯を必ず汚染したが、推奨法では、フラッシュ用の水と注入器を新しく別に用意する2本法により薬杯を汚染することはなかった。ベッドサイドでは、従来法では注入器やチューブが下に向けた時に漏出した。また、注入時に暴発して汚染することもあった。推奨法では、トレーやガーゼの使用、注入器やチューブを下に向けた、注入速度はゆっくりと行うことで、汚染することは無かった。手袋は従来法では、薬剤を取り出す時に汚染されたまま、調製・投与が実施され、チューブの蓋を閉める際や投与・フラッシュ時に暴発した時などに汚染した。推奨法では、薬剤を取り出した後、すぐに新しい手袋に交換することで、さらなる曝露を防止することができた。キャップ、トレー、ガーゼの使用、注入はゆっくりと行うことで大幅に曝露が減少した。以上により、我々が推奨する曝露対策の有用性が示唆された。実験後のアンケートでは、参加した9割以上の看護師が曝露に対する意識が変化し、内服薬HDの経管投与の曝露対策マニュアルが必要と回答したため、作成中である。

(2) 経管投与時の他剤との配合変化、使用した器具や経管チューブにおける薬剤の残存や投与量への影響の検討

懸濁液のpHに起因する配合変化に着目し、先発医薬品と後発医薬品の内服薬の簡易懸濁液のpHを測定した結果、懸濁液のpHの多くは中性を示したが、カルボシステイン錠、塩酸ミノサイクリン錠、クロピドグレル硫酸塩錠などの懸濁液は先発医薬品と後発医薬品ともに酸性を示した。ラフチジン錠とメトクロプラミド錠などの懸濁液は先発医薬品と

後発医薬品ともに塩基性を示した。一方、フロセミド錠、モサプリドクエン酸塩錠、レバミピド錠、エナラプリル錠の懸濁液は先発医薬品では中性を示したが、後発医薬品は酸性を示したことから、配合変化に注意が必要であることが示唆された。HDの懸濁液pHについても実験者に対する曝露対策を行いながら今後も明らかにしていく予定である。

懸濁液が酸性を示すクロピドグレル硫酸塩と、塩基性を示す酸化マグネシウム錠を同時懸濁した際の配合変化について検討した結果、¹H-NMR測定の結果より、クロピドグレル硫酸塩錠と酸化マグネシウム錠を同時懸濁した懸濁液およびクロピドグレル硫酸塩原末の懸濁液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて得られた物質は、クロピドグレル(分子形)と同定され、ともに回収率はほぼ100%であり、両者のデータは一致したことから、クロピドグレル硫酸塩と酸化マグネシウムとの同時懸濁によりクロピドグレルの分解は起こらず、配合変化によりイオン形から分子形となり、水に不溶となることが明らかとなった。そこで、水に不溶なクロピドグレルが注入器や経管チューブ内に付着し、投与量に影響しているか確認するために、回収された分子形の合計量(単剤のみの投与量と同時懸濁時の投与量)を比較したところ、単剤のみではほぼ全量投与できるのに対して、同時懸濁時の投与量は約16%減少した。このことから、クロピドグレル硫酸塩錠は酸化マグネシウム錠と同時懸濁すると、注入器や経管チューブ内にクロピドグレルが残存することが示唆された。以上より、クロピドグレル硫酸塩錠は、酸化マグネシウム錠とは別々に懸濁して投与することを推奨する。

我々は、この結果を応用して、クロピドグレル硫酸塩錠を内服薬HDの代替薬として1本法と2本法のクロピドグレルの経管投与量を比較した結果(N=3)、1本法は 75.17 ± 0.32 mg、2本法は 76.13 ± 0.25 mgであり、錠剤の規定量の範囲内であった。したがって、クロピドグレル硫酸塩のような水に溶けてイオン形をとる薬剤については2本法でも経管投与量は減少せず、HDの簡易懸濁法において応用可能であることが示唆された。

(3) 内服薬HDの粉砕調剤時の環境曝露調査と環境曝露を最小限とする清掃法の検討

当院におけるMTXの特殊調剤後のパイルパッカーにおける蓄積状況を調査した結果、壁に面した部位を含めて全ての部位でMTXは検出され、①作業面(受皿部を除く)から5500 ngのMTXが検出された。次いで②受皿部から499 ngのMTXが検出されたことから、MTX錠を粉砕し、分包した後は全部位かつ①、②は特に清掃が必要であることが示唆された。

さらに、PP製の拭取り基材を用いて、MTX錠(調剤量:12 mg)の粉砕調剤1回後のPP製拭取り基材(15.2×15.2 cm)による2回の水拭き清掃効果を検証した結果、1回目の清

掃で大部分が除去され、パイルパッカーの全部位で MTX が検出され、①と②で高値を示した。2 回の水拭き清掃の MTX 除去率（（清掃 1 回および 2 回後に拭取り基材から抽出された MTX 量）／（清掃 1 回および 2 回後に拭取り基材から抽出された MTX 量＋水拭き後の MTX 残存量）×100）は、 $87.1 \pm 12.0\%$ （平均値 ± 標準偏差）であり、一定水準の拭き取り効果が認められた。

CPA についても、MTX と同様に CPA 錠（調剤量：2100 mg）の粉碎調剤 1 回後に PP 製拭取り基材による 2 回の水拭き清掃効果と、その後の環境に残存する CPA 量の調査を実施した結果、1 回目の清掃で大部分が除去された。パイルパッカーの全部位で CPA が検出され、特に、①と②で高値を示した。2 回の水拭き清掃の CPA 除去率は、 $98.7 \pm 5.7\%$ （平均値 ± 標準偏差）であり、一定水準の拭き取り効果が認められた。以上より MTX と CPA の粉碎調剤後には、PP 製の拭取り基材による水拭きが効果的であることが示唆された。



図2 パイルパッカーの部位

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 1 件）

- ① 青木 学一、戸根 奈津子、金澤 温子、満木 由布菜、吉田 涼平、渋谷 清、久保田 理恵、酒向 孫市、小宮山 貴子、飛散したロイケリン®散 10% の環境曝露に配慮した清掃処理法—調剤現場での実施例一、日本病院薬剤師会雑誌、査読有、52 巻、2016、287-291.

〔学会発表〕（計 5 件）

- ① 納谷 翠、青木 学一、濱崎 優実、有馬 志保、加藤 雅大、宍倉 大樹、渋谷 清、長光 亨、青柳 明子、尾鳥 勝也、Hazardous Drugs 簡易懸濁時のフラッシュ用注入器における曝露防止対策の有用性と経管投与量の検討、医療薬学フォーラム 2018（第 26 回クリニカルファーマシーシンポジウム）、2018 年 6 月 24

日、東京ビッグサイト（東京都）

- ② 青木 学一、加藤 雅大、有馬 志保、長井 賢一郎、長光 亨、尾鳥 勝也、酸化マグネシウム錠との同時懸濁によるクロピドグレル硫酸塩錠の経管投与量への影響、第 27 回日本医療薬学会年会、2017 年 11 月 3 日、幕張メッセ（千葉県）。

- ③ 濱崎 優実、青木 学一、納谷 翠、宍倉 大樹、加藤 雅大、渋谷 清、青柳 明子、尾鳥 勝也、内服 HD の簡易懸濁時における経管栄養シミュレータとリボフラビン製剤を用いた視覚的な環境曝露の実態調査と曝露対策の検討、医療薬学フォーラム 2017（第 25 回クリニカルファーマシーシンポジウム）、2017 年 7 月 2 日、鹿児島市民文化ホール（鹿児島県）。

- ④ 青木 学一、渋谷 清、田中 庸一、長谷川 亜矢子、野本 亜紀子、柴崎 淳、久保田 理恵、エンドキサン錠調剤時のパッカー型分包機の汚染状況と清掃法の検討、第 26 回日本医療薬学会年会、2016 年 9 月 18 日、国立京都国際会館（京都府）。

- ⑤ 青木 学一、加藤 雅大、篠原 花織、安藤 航、柴崎 淳、塩見 めぐみ、田中 庸一、渋谷 清、久保田 理恵、小宮山 貴子、配合変化回避のための先発医薬品と後発医薬品の簡易懸濁液 pH の比較、医療薬学フォーラム 2016（第 24 回クリニカルファーマシーシンポジウム）、2016 年 6 月 25 日、滋賀県立芸術劇場（滋賀県）。

- ⑥ 篠原 花織、青木 学一、田中 庸一、加藤 雅大、安藤 航、塩見 めぐみ、柴崎 淳、渋谷 清、久保田 理恵、小宮山 貴子、クロピドグレル硫酸塩錠と酸化マグネシウム錠の同時懸濁時の配合変化に関する検討、日本薬学会第 136 年会、2016 年 3 月 27 日、パシフィコ横浜（神奈川県）。

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

- 出願状況（計 0 件）
○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

<http://kerid-web.kitasato-u.ac.jp/Profiles/34/0003364/profile.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

青木 学一（AOKI, Manahito）

北里大学・薬学部・助教

研究者番号：80458760