

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 9 日現在

機関番号：35413

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460247

研究課題名(和文) 調剤現場における医薬品汚染の実態調査と医療関係者への曝露による健康影響予測

研究課題名(英文) Investigation of the Pharmaceutical pollution in the pharmacy and the health impact assessment of occupational exposure

研究代表者

前田 志津子 (MAEDA, SHIZUKO)

広島国際大学・薬学部・助教

研究者番号：80435065

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：散剤調剤時に発生する医薬品粉じん低減を目的とし、環境改善やより曝露の少ない医薬品への切り替え提案を視野に入れた調査を実施した。モデル実験を用いた医薬品粉じん測定では、大気中の粉じん量が空気清浄機の運転により有意に抑えられた。ロキソプロフェンナトリウム製剤を用いた先発医薬品と後発医薬品の比較では、飛散性の高い製剤はプラスに帯電し、他製剤に比べて粒子径が小さいことが判明した。薬剤師721名へのアンケート調査では、日常業務の散剤調剤において医薬品曝露を意識している薬剤師が70%以上存在することも明らかになった。本研究の結果は、調剤現場の医薬品汚染低減への足掛かりになると考える。

研究成果の概要(英文)：We conducted the model experiments for the indoor air pollution by the pharmaceutical dusts from dispensing powders. And we examined whether it is possible to reduce the pollution by using an air cleaner. Furthermore, to change it to medicine with a little exposure more, we compared the original medicine and the generic medicines about physical properties. In addition, we performed the questionnaire to 721 pharmacists for the pharmaceutical pollution. Results from the model experiment revealed the pharmaceutical dusts were scattered in the air by dispensing powder and it could be reduced by using an air cleaner. About the comparison between the original medicine and the generic medicines, medicine of the smaller particle size was easy to be scattered. From the results of the questionnaire, it is revealed there are more than 70% of pharmacists who are worrying about pharmaceutical exposure by dispensing powder. Our results should be helpful in reducing the pharmaceutical pollution in the pharmacy.

研究分野：医歯薬学

キーワード：医薬品汚染 医薬品曝露 医薬品粉じん 後発医薬品 散剤調剤

1. 研究開始当初の背景

(1) 近年、医療関係者の危険性医薬品による曝露が問題視されている。米国労働安全衛生研究所 (NIOSH) は 2004 年に、「保健医療現場において危険性医薬品を使用したり、その近隣で作業することによって、皮膚発疹や不妊症、流産、先天性異常、および場合によっては白血病その他の癌を発症するおそれがある。」と警告している。薬事法では、薬局の構造設備として「換気が十分であり、かつ、清潔であること」が義務付けられているものの、調剤業務における散剤調剤や錠剤粉碎作業で粉じんが飛散し、業務従事者がそれらに曝されているのが現状である。患者が服用する医薬品量に比べればそれらはわずかな量ではあるが、医療関係者の場合、長期にわたって多くの種類の医薬品を体内に取り込み続けることになる。実際に、抗がん剤が医療関係者の尿から検出されたという事例は、国内・国外ともに報告されている。また、消化器系薬剤や精神神経治療剤、抗生剤等の粉じん吸入や接触による喘息の悪化や鼻炎症状、接触性皮膚炎の誘発に関する報告もある。

(2) 我々はこれまでに、薬局調剤室の医薬品汚染について実地調査を行ってきた。デジタル粉じん計を用いた室内大気中粉じん濃度測定では、散剤調剤時において粉じん濃度の著しい上昇が確認された。実際、薬局に常設されている空気清浄機を調べたところ、フィルターに多量の医薬品粉じんが吸着していた。これらのことから、錠剤粉碎時や散剤調剤時に大量の医薬品粉じんが大気中に飛散していることが明らかとなった。

(3) 2012 年 4 月の調剤報酬改定により、一般名処方大幅に増加し、ジェネリック医薬品を調剤する機会が増えている。ジェネリック医薬品を選択するのは患者の意思によるが、近年増え続けているジェネリック医薬品の銘柄を決定するのは病院や薬局側であることが多い。つまり、調剤時の汚染を避けるため、飛散がより少ない剤形のある銘柄を選択 (例えば散剤 顆粒剤など) したり、錠剤の粉碎が必要な患者の場合、散剤や顆粒剤の剤形を持つ銘柄を医師に推奨することも可能である。

2. 研究の目的

これまで述べてきたように、薬剤師をはじめ医療関係者は作業環境で常時医薬品に曝露されており、その健康影響の予測と曝露低減化は重要な課題である。

本研究では、医薬品の飛散と曝露をより少ない方へ導く環境改善及び医薬品への切替え提案を目的として、

(1) 散剤調剤時に発生する医薬品粉じんの低減策の探索

(2) 先発医薬品と後発医薬品の比較：

ロキソプロフェンナトリウム水和物細粒の飛散性に影響を与える因子の検討

(3) 医薬品汚染の現状、懸念など、医療現場における実態や意見の収集
についての調査を行った。

3. 研究の方法

(1) 散剤調剤時に発生する医薬品粉じんの低減策の探索

床面積約 15m²の閉鎖された空間において、医薬品粉じんの飛散具合を調査するモデル実験を行った。200mL ビーカーにロキソニン[®]細粒 10% 10.0g を入れ、スターラーで攪拌させ粉じんを発生させる。この状態を 60 分間持続させ 1 セットとし、デジタル粉じん計 (柴田科学株式会社) によって粒子径 10 μm 以下の粉じんの相対濃度を測定した。空気清浄機の有無や風量、台数の違い等、様々な条件を設定し、粉じんの飛散がどのように変化するか検討を行った。粉じん積算量を測定した時の結果を時間帯ごと 4 群 (測定開始 0~15 分、15~30 分、30~45 分、45~60 分) に分けてパーティレット検定を行ったところ、0~15 分の時間帯での測定データにバラつきが見られたため、粉じん積算量の比較には、15~60 分の測定結果を用いることとした。

(2) 先発医薬品と後発医薬品の比較：

ロキソプロフェンナトリウム水和物細粒の飛散性に影響を与える因子の検討

ロキソニン[®]細粒 10% とその後発医薬品 4 種類を用い、同じ成分の医薬品において粉じんの飛散量に差が出るかどうかについて調査した。容積が約 1.10 m³ のドラフト内において、排気ファンを切った状態で医薬品粉じん飛散のモデル実験を行った。200mL ビーカーにロキソニン[®]細粒 10% 10.0g を入れ、スターラーで攪拌させ粉じんを発生させる。この状態を 30 分間持続させ 1 セットとし、その間に大気中に飛散した粉じん量を粉じん計 (柴田科学株式会社) にて継続測定した。その後 10 分間の換気をした後、後発医薬品 4 種類について同じ条件で測定した。この一連の操作を日を変えて 6 回行い、比較・検討した。粒子径についてはレーザー回折式粒度分布測定装置 (株式会社 島津製作所) を用いた測定を委託にて行った。電荷は、各医薬品を装置瓶に 80% 充填した状態で 10 回振とうした後、デジタル静電気メーター (ヒューゲルエレクトロニクス株式会社) を用いて、それらの帯電量を測定した。

(3) 医薬品汚染の現状、懸念など、医療現場における実態や意見の収集

調剤従事者が、どのような作業や行為をした時に医薬品による曝露を感じるか、それらを防ぐための対策をしているか等について、実際に現場で働く薬剤師を対象とした意識調査をアンケート方式で実施した (調査期

間：2016年8月31日～9月5日）。インターネット経由で、調剤経験のある薬剤師721名から回答を得た。

4. 研究成果

(1) 散剤調剤時に発生する医薬品粉じんの低減策の探索

各条件における医薬品粉じんの積算値をFig. 1に示す。ロキソニン®細粒10%の攪拌によって発生した医薬品粉じんは、空気清浄機の運転により有意に抑えられていた(Table. 1, P 値 <0.01)。また、粉じん飛散の軽減には、空気清浄機の台数よりも風量の総量がより影響していることが分かった。複数の空気清浄機を使用する場合は、互いの風力によって発生粉じんを引き合い、粉じん濃度が高くなってしまったケースもあったため、空気清浄機を設置する位置や向き等については再度の検討が必要であった。

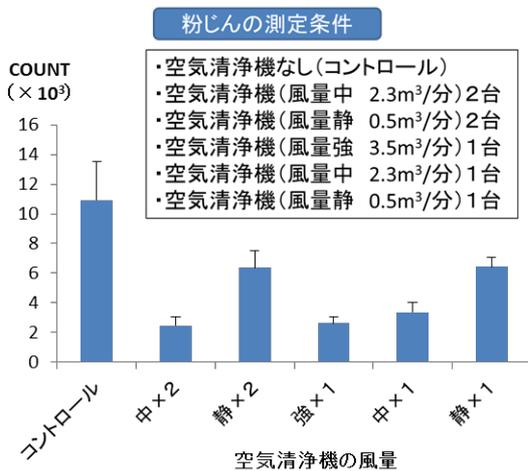


Fig. 1 粉じん積算量(45分間)の平均値の比較

($n=6$, 平均値±標準偏差, Tukey法による多重比較)

Table. 1 各条件における粉じん積算量の有意差

** $p < 0.01$

コントロール, 中×2	**
コントロール, 静×2	**
コントロール, 強×1	**
コントロール, 中×1	**
コントロール, 静×1	**
中×2, 静×2	**
中×2, 強×1	
中×2, 中×1	
中×2, 静×1	**
静×2, 強×1	**
静×2, 中×1	**
静×2, 静×1	
強×1, 中×1	
強×1, 静×1	**
中×1, 静×1	**

加えて、調剤作業による作業員への曝露、並びに作業環境場の汚染状況についても調査した。半錠分割作業後の調査においては、汚染範囲の広狭はあるものの、素手と専用はさみによる作業の両方で、作業員の手と作業台に、粉じんによる汚染が確認された。また、錠剤粉砕作業終了後の調査においても、作業員の両手と作業台に粉じんによる汚染が確認された。特に作業台の乳鉢付近に汚染が見られた。これらの汚染は医薬品のクロスコンタミネーションのみでなく、調剤作業員や他の作業台利用者(次回の調剤作業員等)への医薬品曝露にもつながる。以上の結果を考慮し、マスク着用や換気の徹底、及び作業ごとの手洗いや作業台の清掃が望ましいと考えられた。

(2) 先発医薬品と後発医薬品の比較:

ロキソプロフェナトリウム水和物細粒の飛散性に影響を与える因子の検討

先発医薬品(ロキソニン®細粒10%)と後発医薬品4種類について、粉じん積算量の平均値をFig. 2に示す。ロキソプロフェナトリウム水和物細粒の飛散粉じん量は、医薬品の種類や実験日によって変動した。しかし、一貫して飛散性の高い医薬品もあり、同成分の医薬品でも発生する粉じん量は異なることが分かった。これは、医薬品の粒子径や電荷、含まれる添加剤の種類や量の違いによるものではないかと推測した。そこで、これらの製剤の粒子径と帯電量を調査した。帯電量測定の結果についてはFig. 3に示す。後発医薬品の1製剤は振とうによりプラスに帯電したが、それ以外の製剤は全て、振とうによりマイナスに帯電した。帯電の程度については製剤間で大きく異なった。プラスに帯電した後発医薬品は、大気中への飛散粉じん量が多い製剤であった(Fig. 2, Fig. 3)。また、飛散性の高い製剤は、他製剤に比べて粒子径が小さかった。

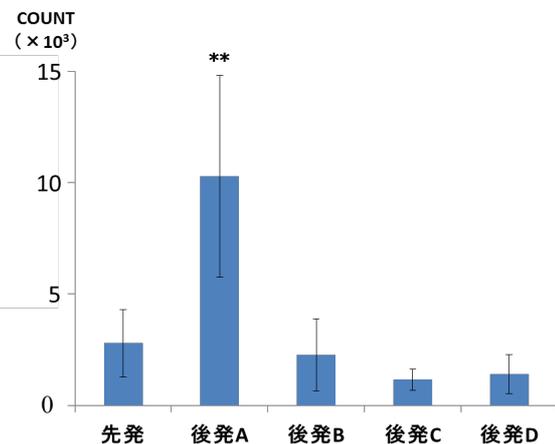


Fig. 2 各医薬品における粉じん積算量

($n=6$, 平均値±標準偏差) ** $p < 0.01$ VS. 先発

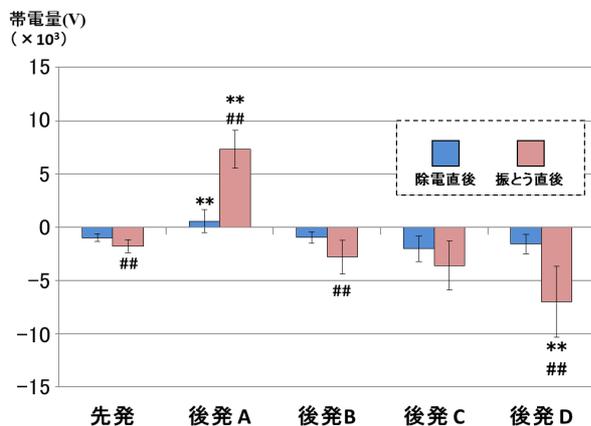


Fig. 3 各医薬品における振とう前後及び各医薬品間の帯電量の差 (n=9, 平均値 ± 標準偏差)
 ** p < 0.01 VS. 先発, ## p < 0.01 VS. 除電直後

違う成分の医薬品についても検討するため、タンニン酸アルブミン9製剤の帯電量についても測定した。いずれの製剤も、振とうによりマイナスに帯電した一方で、帯電の程度はそれぞれ大きく異なっていた。また、冬期は夏期に比して帯電量が増加し、各製剤間の帯電量差が大きくなった。加えて、帯電の程度は湿度に影響される傾向にあった。ロキソプロフェンナトリウム水和物細粒の研究に引き続き、同一の医薬品においても帯電を起こしやすい製剤とそうでない製剤が存在することが明らかとなった。また、各タンニン酸アルブミンの粒子径を測定したところ、粒子径と帯電度に相関関係は見られなかった。

帯電により大気中の飛散具合が変化する可能性があるため、各医薬品の帯電度のデータを構築する必要がある。

(3) 医薬品汚染の現状、懸念など、医療現場における実態や意見の収集

調剤行為により医薬品曝露を感じるか(時々も含む)の問いに、散剤 73.6%、錠剤粉砕 74.9%、半錠分割 43.0%、水剤 17.4%、軟膏 33.6%、注射剤 31.0%がはいと回答した。散剤調剤時において感じる現象(時々も含む)について選択してもらったところ、匂い 80.4%、手等にざらつき 67.3%、粉じんが目に見える 54.2%、味 52.7%、鼻腔に異物感 46.1%、目に異物感 29.4%、口中にざらつき 29.4%であった。調剤業務が原因と思われるアレルギーを発症したことがあるかの問いには過去を含め 5.5%があると回答した。これ以外に、「はっきりアレルギーとはいえないが、その様な症状が出ることもある」人が 16.6%、「今後発症しそうな気がする」人が 25.5%存在した。散剤調剤時に実施している医薬品曝露対策はマスクが 59.2%と多く、次いで室内換気扇の使用 32.8%、調剤棚等備え付け集塵装置の使用 19.0%、手袋の使用 18.9%の順であった。また、22.5%の

人は何の対策も実施していなかった。医薬品粉じんによる曝露対策は、作業時のマスク着用等による個人的な対策に加え、室内換気扇や調剤棚等備え付け集塵装置等のように施設として対策をしている現状が見受けられた。医薬品曝露に意識はあるものの、その対策はまだ十分とは言えず、2割強の人達は何の対策も実施していない状況であった。

本研究において、調剤時の医薬品粉じん飛散及び空気清浄機による飛散粉じん量低減を明らかにしたことは、施設の換気設備の改善、薬品棚ドラフトの導入等、作業環境改善へのきっかけに繋がると考えている。

今回の意識調査とこれまでの曝露状況調査の結果を医療関係者へフィードバックすることで注意喚起すると同時に、曝露量低減に向けて、効率的な空気清浄機の使用や換気方法、さらに飛散の少ない医薬品への切り替えという積極的な働きかけを提案していきたい。

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)
Shizuko Maeda, Eiko Takahashi, Yoshitaka Tayama, Shigeyuki Kitamura, Toyohisa Tsukamoto, Katsushi Miyake, Kazumi Sugihara
 Estimation of occupational exposure to drugs during tablet crushing
 Fundamental Toxicological Sciences
 Vol. 3 No. 4 177-183 (2016) 査読有
 DOI <http://doi.org/10.2131/fts.3.177>

〔学会発表〕(計 4 件)
前田 志津子、ロキソプロフェンナトリウム水和物細粒の飛散性に影響を与える因子の検討、第 26 回日本医療薬学会年会、2016 年 9 月 17 日、国立京都国際会館(京都)

前田 志津子、タンニン酸アルブミンの製品間比較～帯電量調査～、日本薬学会 第 136 年会、2016 年 3 月 27 日、パシフィコ横浜(横浜)

杉原 数美、患者の残薬管理および廃棄行動に関する調査、日本薬学会 第 136 年会、2016 年 3 月 27 日、パシフィコ横浜(横浜)

前田 志津子、先発医薬品と後発医薬品の比較：ロキソプロフェンナトリウム水和物細粒の飛散粉じん量調査、日本薬学会 第 135 年会、2015 年 3 月 26 日、デザイン・クリエイティブセンター神戸(神戸)

()

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

前田 志津子 (MAEDA, Shizuko)
広島国際大学・薬学部・助教
研究者番号：80435065

(2) 研究分担者

塚本 豊久 (TSUKAMOTO, Toyohisa)
広島国際大学・薬学部・教授
研究者番号：40389101

杉原 数美 (SUGIHARA, Kazumi)
広島国際大学・薬学部・教授
研究者番号：20271067

田山 剛崇 (TAYAMA, Yoshitaka)
広島国際大学・薬学部・准教授
研究者番号：80389121

佐和 章弘 (SAWA, Akihiro)
広島国際大学・薬学部・教授
研究者番号：70389104

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者