

## 学位（博士）論文の要旨及び審査結果の要旨

学位記番号	甲第五号	学位授与年月日	令和6年3月19日
氏名（カナ）	加藤 銀次郎 （カトウ ギンジロウ）		
論文題目（和）	調剤業務の臨床疑問に関する分析化学的研究		
論文題目（洋）	Analytical chemical studies on clinical questions related to drug compounding		
審査委員	主査： 松山大学 教授 鍋加 浩明 副査： 松山大学 教授 明樂 一己 副査： 松山大学 准教授 好村 守生		
受理日	令和5年11月30日		
公開発表日	令和5年12月14日		
審査終了	令和6年2月8日		

# 博士論文審査結果（要旨）

博士（薬学）

論文題名 調剤業務の臨床疑問に関する分析化学的研究

## 1. 内容の要旨

本研究では、抗がん薬の調製に伴って生じる汚染の除去方法および嚥下困難患者に適用する簡易懸濁法の化学的配合変化に関わる臨床疑問を取り上げ、分析化学的視点を重視して研究を行い、以下の成果を得た。

第1章では、抗がん薬の除染剤として日本の多くの病院に導入されたオゾン水について、抗がん薬に対する分解不活化効果を検討した。使用頻度の高い11種類の抗がん薬について、それらの注射剤を試料として、一定の条件のもとオゾン水と反応させ、反応混合物をHPLCで分析した。その結果、オゾン水はいずれの薬物に対しても分解効果を示したが、その効果は抗がん薬の構造および添加剤の影響を大きく受けることが明らかになった。特に、**docetaxel** と **paclitaxel** については、分解が極めて困難であり、その原因として、二重結合を持つ多量の添加剤がオゾン消費したことが推察された。**docetaxel** と **paclitaxel** 以外について、変異原性試験および細胞毒性試験により不活化効果を評価したところ、オゾン水処理によって毒性が増加する薬物（**pemetrexed**, **cisplatin**, **cyclophosphamide**, **ifosfamide**）が存在することが示された。以上の検討結果より、オゾン水の使用にあたっては、あらかじめ効果を検証した上で、対象薬物を限定する必要性が示唆された。

第2章では、高齢者において処方頻度の高い薬物として脂質異常症治療薬と抗菌薬に焦点をあて、塩基性の緩下剤である酸化マグネシウム（**MgO**）と同時に簡易懸濁した場合の化学的配合変化について検討した。具体的には、脂質異常症治療薬として、代表的なスタチン類（**atorvastatin**, **pravastatin**, **rosuvastatin**, **simvastatin**）と **ezetimibe** および抗菌薬としてβ-ラクタム系抗菌薬（**amoxicillin**, **cefcapene pivoxil**）を対象とした。これらの薬物の固形製剤を試料として用い、常法に従って **MgO** 製剤と同時に懸濁を行いHPLCで分析したところ、**atorvastatin** および **pravastatin** は、長時間の浸漬でも分解ピークはみられず、同時懸濁に問題はないことが分かった。一方、**simvastatin**, **ezetimibe** および **amoxicillin** は、所定の浸漬時間（10分間）において、部分的に分解することが判明した。特に、**amoxicillin** は、5時間の浸漬により同時懸濁液を調製した場合は、約50%も分解することが分かった。分解生成物の構造を質量分析およびNMR測定によって解析したところ、いずれも塩基性条件下における既知の分解生成物であった。**simvastatin**, **ezetimibe** および **amoxicillin** は、**MgO** との同時懸濁を避けるのが望ましいと考えられる。また、**rosuvastatin** と **cefcapene pivoxil** については、**MgO** との同時懸濁により分解ピークは認められないが、前者は何らかの配合変化を生じるため、速やかに

懸濁液を調製して投与することが推奨され、後者は塩基性条件下で生じる分子形の水溶性が極めて低いため、経管投与や投与後の吸収過程への影響が懸念される。本研究では、特定のジェネリック医薬品について検討したが、得られたデータは、他のジェネリック医薬品とMgOの同時懸濁に対しても参考になる。超高齢社会において簡易懸濁法の重要性は高まることから、化学的配合変化に関してさらにデータを蓄積することが望まれる。

以上、本研究では、分析化学的見地から調剤業務の臨床疑問の解決に向けて取り組むことにより、患者のみならず薬剤師にとって正確で有益な情報を提供することができた。

## 2. 審査結果の要旨

薬剤師が携わる業務には様々な問題点や課題（臨床疑問）があるが、それらの解決に向けて研究し科学的根拠を蓄積することは患者のみならず薬剤師自身にとっても有益な情報となる。本研究は、臨床疑問に対する研究を分析化学的見地から行っており、第1章では抗がん薬に対する化学的除染剤としてのオゾン水の有効性、第2章ではMgOとの同時懸濁における脂質異常症治療薬および抗菌薬の化学的安定性について論じている。

第1章では、抗がん薬のうち使用頻度が高いものを骨格によって分類した11種を選定し、それらに対するオゾン水の不活化効果について検討した。抗がん薬の除染方法に関する先行研究では、NaClO、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、KMnO<sub>4</sub>、アルコール、界面活性剤などが検討されており、NaClO、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、KMnO<sub>4</sub>は抗がん薬の分解効果が明らかにされている。一方、日本では数社がオゾン水生成装置を販売しており、愛媛県内でも一部の病院で導入されている。オゾン水による抗がん薬不活化のメリットは、ステンレス面を侵さないこと、分解して酸素に変化するため残留性がないこと、デメリットは対象薬物以外の物質にも反応すること、病院に普及しているオゾン水生成装置では濃度を変化させることができない（濃度を上げられない）こと、また、濃度を上げられるとしてもオゾンの毒性が強くなるため、濃度を上げにくいことが挙げられる。本研究で用いたオゾン水の安全性は、オゾン濃度が低いため、揮発するオゾンガスは微量であり健康被害はない。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および添加剤によって大きく異なり、抗がん薬の不活化に関して必ずしも万能ではないことが明らかとなった。オゾン水の適用は不活化可能な抗がん薬および類縁化合物に限定することが望ましい。

第2章では、MgOとの同時簡易懸濁における化学的配合変化を検討した。先行研究では、降圧薬（ACE阻害薬、アムロジピン）、抗菌薬セフトロキムプロキシチル、アセメタシンなどエステル構造を持つ薬物について、MgOとの同時簡易懸濁で分解することが報告されている。本研究では、高齢者の服用機会が多い薬物として、脂質異常症治療薬と抗菌薬に焦点をあて、MgOとの同時簡易懸濁における化学的安定性に関する研究を行った。先行研究に対して、分析化学的観点からみた本研究の特色は、懸濁液の処理において、再現性を確保するために全量を処理する、試料処理中の分解を防ぐために懸濁液を中和する、分解生成物の構造を明らかにする、HPLC分析法のバリデーションをしっかりと行うといった点である。

以上、本研究は、調剤業務の臨床疑問を分析化学的見地から解決していくことで今後の医療の発展に寄与する重要な成果であるといえる。

本学位論文の博士論文発表会は、令和5年12月14日に開催され、口頭発表と質疑応答が行われた。その後、学位論文審査委員により本学位論文の内容とそれに関連した事項について口頭試問と審査が行われた。その結果、本学位論文に記載された研究成果は、新規性と学術性が高く、その内容は薬学に関連する学問領域において高く評価されることから、審査委員全員一致して、博士（薬学）の学位を授与するに値するものと判定した。