

論 文

先発後発医薬品の簡易懸濁法への適合性と
操作性に関する評価

¹成橋 和正 ²齋藤 綾子 ²辻林 麻衣子
³中西 弘和 ³芝田 信人

¹同志社女子大学・薬学部・医療薬学科・准教授
²同志社女子大学・薬学部・医療薬学科・2011年度卒業生
³同志社女子大学・薬学部・医療薬学科・教授

Evaluation of compatibility of pharmaceutical tablets
using simple suspension method

¹Kazumasa Naruhashi ²Ayako Saito ²Maiko Tsujibayashi
³Hirokazu Nakanishi ³Nobuhito Shibata

¹Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Doshisha Women's College of Liberal Arts, Associate Professor
²Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Doshisha Women's College of Liberal Arts, Graduate of 2011
³Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Doshisha Women's College of Liberal Arts, Professor

Abstract

The simple suspension method, a tube administration of drugs, is widely used in Japan. Meanwhile, the use of generic drugs is being promoted, and its usage rate is increasing year-by-year. In this study, the compatibility of the simple suspension method was examined with loxoprofen sodium 60 mg tablets (24 items), and nitrendipine 5 mg tablets (15 items). In addition, an objective evaluation method concerning the operability of the simple suspension method was formulated, and each item was evaluated. It was found that loxoprofen tablets were compatible with the simple suspension method for all items. However, there was a difference in the suspensibility, which depends on the item; this difference affected the operability. It was also revealed that some of the nitrendipine tablets had poor recovery rates due to tablet disintegration, and powder adsorbed on syringes. After comparing the operability of the simple suspension method, using the objective evaluation method developed in this study, it showed consistency with the subjectivity of the practitioner. Therefore, it is suggested that it may be possible to judge the adaptability and operability of the simple suspension method in the clinical settings by using this evaluation method.

Key words — simple suspension method, tablet, compatibility, operability, loxoprofen, nitrendipine

【要旨】

簡易懸濁法は本邦で薬物の経管投与方法として広く使用されている。一方で、後発医薬品の使用が推進されており、その使用率は年々高まってきている。本研究ではロキソプロフェンナトリウム60 mg錠（24品目）とニトレンジピン5 mg錠（15品目）について、簡易懸濁法への適合性について検討した。また、簡易懸濁法の操作性に関する客観的評価法を策定し、各品目の評価を行った。ロキソプロフェン錠は全ての品目において簡易懸濁法へ適合していた。しかし、品目により懸濁性に差があり、この差が操作性の良否に影響していた。ニトレンジピン錠は、錠剤破片や粉末がシリンジに吸着するなどにより、回収率の悪いものがいくつか存在することが明らかとなった。策定した客観的評価法を用いて簡易懸濁の操作性について比較したところ、実施者の主観と一致していた。従って、この評価法を用いることで、簡易懸濁法への適応性や操作性の良否の判定を迅速に行えるものと考えられた。

【緒言】

簡易懸濁法とは、錠剤の粉碎やカプセルの開封（脱カプセル）をせず、そのまま温水に入れ崩壊懸濁させ、その懸濁液を経管投与方法である¹⁻²⁾。従来、経管投与を行う場合は、錠剤を粉碎し粉末薬剤としてパッケージングしていたが、作業を行う際に、光・温度・湿度により薬剤の物理化学的安定性が損なわれる懸念³⁾や、複数剤の混合による配合変化⁴⁾⁻⁵⁾、粉末薬剤による経管栄養チューブの閉塞の危険性⁵⁾⁻⁶⁾などが問題点として指摘されてきた。一方、簡易懸濁法を使用した経管投与では、医薬品は投与直前にパッケージから開封され、温水による懸濁により医薬品は崩壊するため、従来の薬剤を粉碎する方法における問題点を解決することもできる。

2001年には簡易懸濁法と適応可能な医薬品の一覧が「内服薬 経管投与ハンドブック⁷⁾」に

著述されたことにより医療従事者に知られるようになり、2006年には「調剤指針（第十二改定)⁸⁾」に記載されたことにより、薬剤師での認知度が高まり、全国の病院で導入されるようになった。

臨床現場で簡易懸濁法が導入され普及するのに伴い、多くの施設から簡易懸濁法の利点と欠点に関する報告がされるようになった⁹⁾⁻¹²⁾。利点として、①調剤時間の短縮ができ薬剤業務が簡素化される、②粉碎しないため光や温度・湿度による影響を防ぎ薬剤の安定性を維持できる、③薬剤を直接懸濁崩壊させるため損失が少なく処方意図の薬効を期待できる、④医療従事者や家族が投与前に確認することができる、⑤調剤者・投与者が薬剤に直接暴露されず生体への影響を回避できる、などが挙げられている。一方、欠点として、①薬剤の崩壊・懸濁性に関する情報や薬剤の配合変化などの情報が不足している、②患者の治療場所が簡易懸濁法を知らない施設や住宅へ移行する際に困る、などが挙げられている。

病院で簡易懸濁法を導入する際、病棟の理解を得る事が必要である。2007年において、経管栄養投与患者に対する簡易懸濁法の普及率は療養型では69%であることが報告されている¹⁰⁾。未実施の理由として、看護師の業務量が増えるため協力が得られないことが挙げられており¹⁰⁾、簡易懸濁のより簡便な適用方法を考案していく必要がある。

また、入院中に簡易懸濁法を使用していた患者の転院や退院により、その他の医療スタッフ・介護者や家族の方などが簡易懸濁法を実施し、継続してもらう事も多くなってきた。そのため、簡易懸濁法に慣れていない人が実施することもあり、手技の慣れによる個人差が生じる可能性が考えられる¹¹⁾。

また近年では医療費の削減などにより後発医薬品が注目されている。後発医薬品とは、生物学的同等性により許可を受けた医薬品である。厚生労働省の調査によると、日本における新指標での数量ベースの普及率（「後発医薬品のあ

る先発医薬品」及び「後発医薬品」を分母とした「後発医薬品」の数量シェア)は2005年で32.5%、2015年で56.2%と上昇してきている¹³⁾。さらに、厚生労働省は数量シェア目標を2020年度末までのなるべく早い時期に80%以上としており、様々な政策も含め、後発医薬品の使用は増加する見込みである。

これに伴い、病院での後発医薬品の採用が増えてきており、後発医薬品を用いた簡易懸濁法の利用も増えている。先発医薬品・後発医薬品を比べると賦形剤として使用される添加物の種類や含量が異なるため、製剤上同一ではない¹⁴⁾。よって経管投与で簡易懸濁法を適用する場合、先発医薬品・後発医薬品間での変更で、簡易懸濁操作上、同じように行えるとは限らない。また、医薬品間でも同じ簡易懸濁の方法で医薬品を安定した状態で体内に注入できるとも限らない。しかし、これらに関する情報は乏しい。そのため、病院や薬局など各施設で独自に試験している場合が多い。情報の共有もされつつある¹⁵⁾が、情報をすぐに得るのは困難であり、一連の比較が出来る状況にはほど遠い。また、これまでの簡易懸濁法から改良した方法が提案され実施されてきている。

ロキソプロフェンナトリウムは、アラキドン酸代謝においてシクロオキシゲナーゼの活性を阻害し、疼痛炎症の原因であるプロスタグランジンの合成を阻害することで、すぐれた鎮痛・抗炎症・解熱作用を有する非ステロイド性抗炎症薬であり、本邦において利用度が高い薬剤である。ニトレンジピンは持続性カルシウム拮抗薬であり、高血圧の患者には安定した降圧作用を示し、狭心症患者には運動耐容能改善効果が認められる薬剤である。そのため、慢性疾患である高血圧症の患者は飲み続ける必要がある。これらの薬剤には、後発医薬品の品目数が多く、簡易懸濁に用いられることも多い。

そこで、本研究では、本邦での使用歴が長く、後発医薬品が多く上市されているロキソプロフェンナトリウム60 mg錠とニトレンジピン5 mg錠について、先発医薬品と後発医薬品の簡

易懸濁法への適合性の比較について検討した。

さらに、簡易懸濁法は「簡便である」とは言え、一連の工程があり、懸濁液の流し込みなどにおいて、取り扱いに手間のかからない、より操作性に優れた品目を選ぶべきである。また、入院時だけでなく在宅の患者でも利用が拡大しており、簡易懸濁の手技に不慣れな人が簡易懸濁法を行う場合がある。そこで、操作上の簡便性を客観的に評価する方法を考案し、これを使った簡便性の比較、ならびに、実際、臨床で簡易懸濁を利用したことがある操作に慣れた人と、簡易懸濁法を利用したことのない不慣れな人による評価を行った。

【方法】

対象医薬品

対象は本邦で販売されているロキソプロフェンナトリウム60 mg錠(以下、ロキソプロフェン錠)とニトレンジピン5 mg錠(以下、ニトレンジピン錠)を対象とした。

ロキソプロフェン錠は先発医薬品のロキソニン60 mg錠を含む24品目を対象とし、ロキソニンをL1、ロキソプロフェン錠の後発医薬品をL2~L24とした。ニトレンジピン錠は先発医薬品のパイロテンシン5 mg錠を含む15品目を対象とし、先発医薬品のパイロテンシン5 mg錠をN1、ニトレンジピン錠の後発医薬品をN2~N15とした。(表1)

簡易懸濁操作法

(1) 懸濁崩壊性

ロキソプロフェン錠は各1錠を薬包紙に包み乳鉢に入れ、乳棒で3回破砕し、写真を撮影した。カテーテルチップシリンジ(A)(テルフィード:EDテルモカテーテルチップシリンジ50 mL:以下、シリンジ)に、破砕したロキソプロフェン錠1錠分、あるいは、ニトレンジピン錠はそのまま1錠分を入れた。ホールピペットで55℃に加温した精製水20 mLをシリンジの注入端から加え、25℃に設定した恒温器内で10分間放置した。10分後に錠剤の崩壊状態を観察

表1 簡易懸濁法の適合性・操作性の試験に用いた医薬品の品目一覧

ロキソプロフェンナトリウム (60 mg) 錠			ニトレンジピン (5 mg) 錠		
品目	製造番号	品目	製造番号	品目	製造番号
L1	THA2458	L9	801	L17	8H12
L2	M003BP4	L10	7N075	L18	LD796
L3	28714	L11	YCB-1	L19	TA011
L4	A354	L12	HB130K	L20	F06L
L5	8301	L13	822081	L21	8002
L6	T8DC03	L14	TD042	L22	TEDY
L7	04F8	L15	707203	L23	LG25
L8	8A010	L16	85B12S	L24	BU2001
				N1	P264
				N2	112K
				N3	FH300K
				N4	T8DA01
				N5	HK25C
				N6	B001
				N7	S1012
				N8	7001
				N9	KG09
				N10	CD15A1
				N11	17DM2
				N12	7E13
				N13	585201
				N14	07Y01
				N15	06H016

$$(\text{懸濁液中のロキソプロフェン含量}) = (\text{吸光度から得られた薬物濃度}) \times (\text{検体の希釈率}) \times (\text{上清の体積}) \dots\dots\dots (式1)$$

し、写真を撮影した。30秒間（1回/秒）横転振倒した後、崩壊状態を観察し、写真を撮影した。目視で崩壊が不十分と判断した場合は15秒（1回/秒）単位で完全に崩壊するまで横転振倒した後、写真を撮影した。

(2) チューブの通過性の測定

(1) で得られた懸濁液をすべて一度ビーカーに移し替え、そのうち10 mLをシリンジ(A)に吸入し、栄養セットチューブ（テルフィード：ED 栄養セットチューブ 内径3.0 mm(株)テルモ：以下、チューブ）を装着し、このチューブを通過させて新しいビーカー(2)に入れた。懸濁液を注入後、新しいシリンジ(B)に装着しなおして、チューブを通過させた懸濁液の容量と同じ10 mLの溶液により注ぎだした。なお、本研究では実験条件を統一させるために、溶液は生理食塩液とした。シリンジ(A)の注入端に残った懸濁液は、ビーカー(1)に全て戻した。次にチューブ通過前の懸濁液（ビーカー(1)）と通過後の懸濁液（ビーカー(2)）の体積をそれぞれメスシリンジを用いて測定した。このとき、ビーカーに残った粒子はマイクロピペットを用いて精製水を1 mLずつ数回洗いこんだ。チューブ通過前後の崩壊が不十分な錠剤片を含む懸濁液をvortex mixerにて十分に崩壊、懸濁、溶解させた。それぞれ遠心分離（3000 rpm, 15分）し、その上清と沈殿物に分離し、上清の体積を測定した。

懸濁液中の薬物含量の測定

ロキソプロフェンの定量は、得られた上清の

吸光度（223.0 nm, 340.0 nm）をマルチラベルプレートリーダー（Wallac 1420 ARVO MX, PerkinElmer Inc., MA）により測定して行った。式1により懸濁液中のロキソプロフェン含量を算出した。

ロキソプロフェン錠については、チューブ通過前後、それぞれ、理論的には30 mgが回収率100%となる。チューブ通過前後の回収量の合計は、理論的には60 mgが回収率100%となる。

ニトレンジピンの定量は高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により行った。遠心によって得られた上清を0.45 μmのフィルターを通し添加賦形剤などの不溶物を除去後した液をHPLCでの濃度測定に供した。遠心により得られた沈殿物は、80%アセトニトリル10 mLを加え超音波破碎した後に15,000 rpmで30分遠心し、得られた上清をHPLCでの濃度測定に供した。HPLCでの濃度測定にはHPLCシステム（Shimadzu LC 20A series, 解析ソフト：LabSolution LC Solution ver. 1.21, 島津製作所）を用いた。分析カラムはCosmosil 5C₁₈-MS（150×4.6 mm, I.D., ナカライテスク）を用いた。移動相は、水/テトラヒドロフラン/アセトニトリル（14:6:5）を用い、流速は0.8 mL/minとし、検出波長は254 nm、カラム温度は室温とした。懸濁液中のニトレンジピン含量は、式2～4により算出した。

表2 簡易懸濁法の操作に関わる評価項目と点数

ロキソプロフェンナトリウム (60 mg) 錠				
点数	3点		2点	1点
破碎後の分割状態	1回目の破碎 2回目の破碎 3回目の破碎	均等なサイズで 4分割以上に割れた、 粉々	分割されず圧縮、 半分以上のサイズが残る	ひびが入るだけで ほとんど分割されない、 丸い形が残っている
シリンジ内面への付着	なし		少量	多量
崩壊・懸濁性	10回横転 20回横転 30回横転	均一に混ざる	均一に混ざるが粉が 多量に浮いている	欠片が残っている
チューブの通過性	懸濁液 生食での洗い	全て通過	塊のまま流れた	シリンジの底に塊がついて 流れない
合計点	最大27点			最小9点

ニトレンジピン (5 mg) 錠				
点数	3点		2点	1点
崩壊・懸濁性	10回横転 20回横転 30回横転	均一に混ざる	均一に混ざるが粉が 多量に浮いている	欠片が残っている
チューブの通過性	懸濁液 生食での洗い	全て通過	塊のまま流れた、 コーティングだけシリンジ内に残る	シリンジの底に塊がついて 流れない
合計点	最大15点			最小5点

$$(上清中のニトレンジピン含量) = (HPLC 定量から得られた薬物濃度) \times (検体の希釈率) \times (上清の体積) \dots\dots\dots (式2)$$

$$(沈殿物中のニトレンジピン含量) = (HPLC 定量から得られた薬物濃度) \times (検体の希釈率) \times (アセトニトリルの体積: 10 mL) \dots\dots\dots (式3)$$

$$(懸濁液中のニトレンジピン含量) = (上清中のニトレンジピン含量) + (沈殿物中のニトレンジピン含量) \dots\dots\dots (式4)$$

ニトレンジピン錠については、チューブ通過前後、それぞれ、理論的には2.5 mg が回収率100%となる。チューブ通過前後の回収量の合計は、理論的には5.0 mg が回収率100%となる。

操作性の評価方法の策定と検証評価

それぞれの製剤について簡易懸濁法に適用した際に、破碎後の分割状態、シリンジへの付着、崩壊・懸濁性の点で品目間に差があることが明らかとなった。これらの項目に着目し、手技の簡便性について表2のように評価方法を策定した。

臨床で簡易懸濁を利用したことのある操作に慣れていない人（慣れた人：2名）と、簡易懸濁法を利用したことのない人（不慣れな人：5名）を選出し、簡易懸濁法適応時の操作性をみるために、策定した評価方法を用いて簡易懸濁法による操作をしてもらい、評価した。

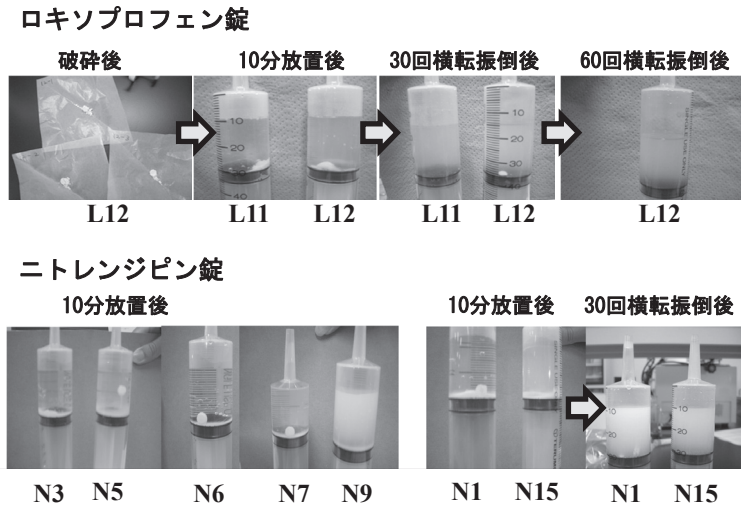
【結果】

懸濁崩壊性の観察

ロキソプロフェン錠（各 n=3）については、全ての品目において、乳鉢・乳棒で破碎した錠剤と温水をシリンジに入れ、10分間放置した後ではほとんど崩壊しなかったが、横転振倒することで十分に崩壊し懸濁液となった。しかし、30秒（1回/秒）横転振倒しても崩壊不十分と判断したものが4品目（L9, L12, L15, L23）あり、30～60回の横転振倒の追加が必要であった。

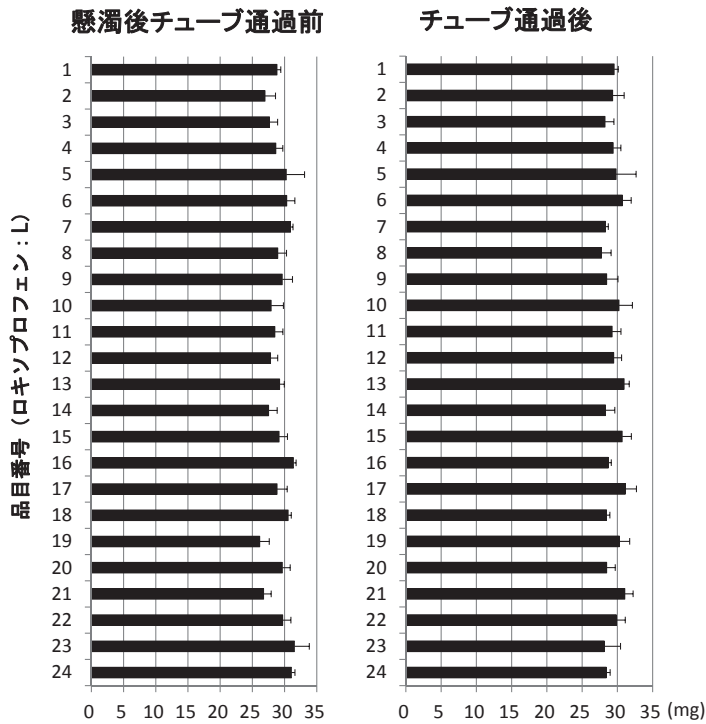
ニトレンジピン錠（各 n=3）については、錠剤と温水をシリンジに入れ、10分間放置した後では N1, N2, N4, N9, N10, N12, N13, N14, N15は自然に崩壊がかなり進み、30秒（1回/秒）横転振倒で懸濁となった。N3, N5, N6, N7, N8, N11は10分間放置した後でも錠剤の形が確認でき、30秒（1回/秒）横転振倒しても崩壊が不十分であったが、30～60回の横転振倒の追加でほぼ崩壊し懸濁液となった。

図1 簡易懸濁における錠剤の崩壊・懸濁



本研究で用いたロキソプロフェン錠、ニトレンジピン錠で代表的なもの。
 アルファベット・番号は各品目の記号番号を示す。

図2 ロキソプロフェン錠を簡易懸濁に供した後の懸濁液中の含量



それぞれ30 mg が^a回収率100%
 各データは平均±平均誤差 (n=5)

N8はフィルムコーティングの部分がシリンジ内壁に貼り付いていた。

代表的なものの写真を図1に示した。

簡易懸濁への適合性

各製剤・各品目が簡易懸濁へ適合しているかどうか、シリンジ内で錠剤1錠を30回横転振倒により懸濁させた後、さらにその懸濁液をチューブ内通過させた後の回収量を測定し検討した。多くの品目では懸濁後（チューブ通過前）と、チューブ通過後の回収率は、それぞれ30 mgに近かった。チューブ通過前後において、有意な差がなかった（t検定）ため、チューブ自体への吸着はないと考えられる。回収量が57 mg（回収率95%）以下のものが5品目あったが、55 mg（回収率91.7%）以上であり、ロキソプロフェン錠はすべての品目が簡易懸濁に適合していると判定できた。ばらつきが大きいものが1品目存在した。なお、この製品は回収率も低

かった。（図2）

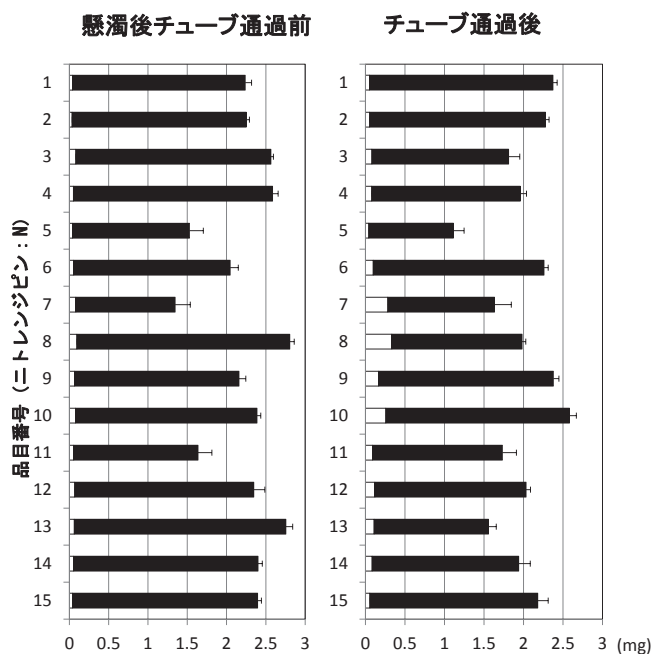
ニトレンジピンは水溶性が低い薬物である。簡易懸濁には水性溶液（精製水、ならびにチューブ洗浄用に使用した生理食塩水）を用いており、懸濁液の遠心により得られた上清中のニトレンジピン量と、沈殿物中のニトレンジピン量をそれぞれ測定した。多くの品目ではシリンジ内懸濁後（チューブ通過前）の回収量は2.5 mgに近かった。シリンジ内懸濁後（チューブ通過前）の回収量が2.0 mg（回収率80%）を下回ったもの（N5, N7, N11）はシリンジ内への錠剤断片あるいは懸濁粉末の付着により回収量が少なかった。（図3）

各品目の客観的評価

本研究で策定した評価法で、それぞれの製剤の各品目に関する客観的評価を行った。

ロキソプロフェン錠の簡易懸濁法における操作の簡便性について点数化した。評価は、最大

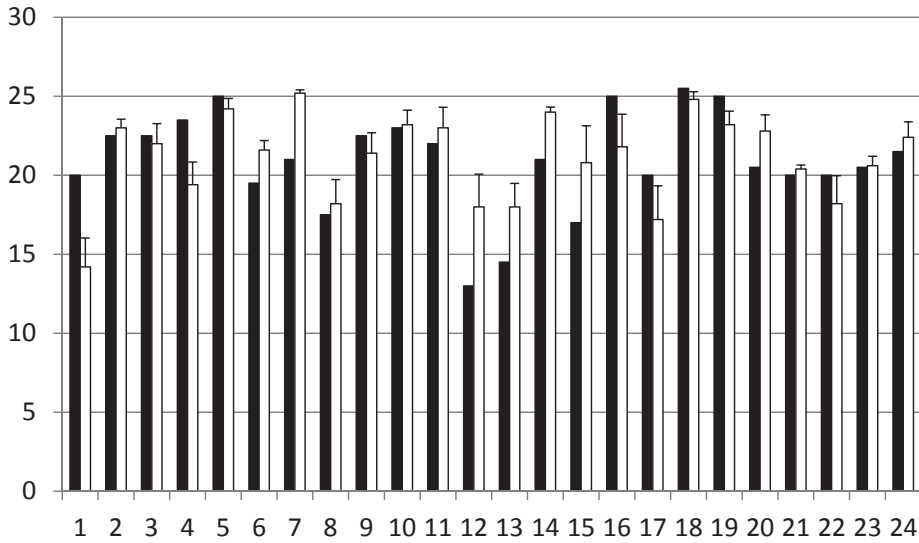
図3 ニトレンジピンを簡易懸濁に供した後の懸濁液中の含量



□：上清に含まれるニトレンジピン含量，■：沈殿物から抽出したニトレンジピン含量
 それぞれ2.5 mgが回収率100%
 各データは平均±平均誤差（n=5）

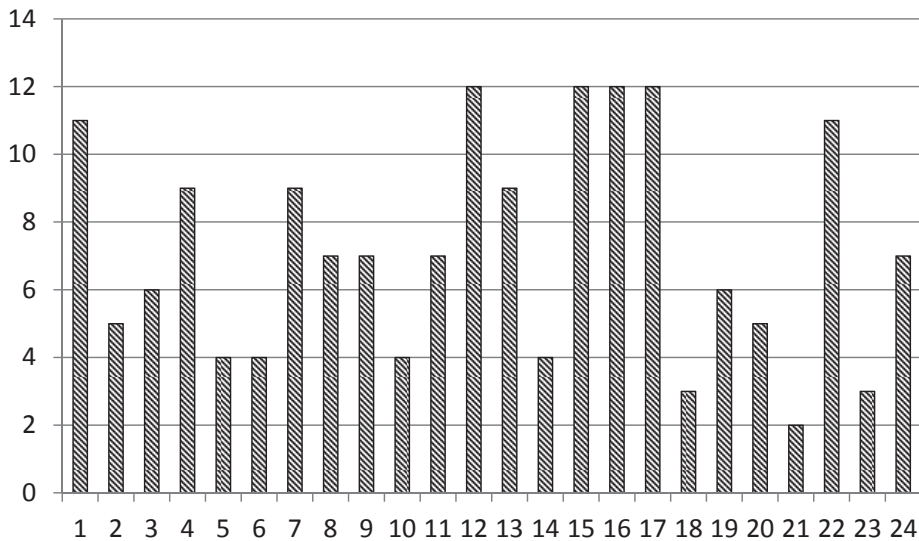
図4 ロキソプロフェン錠での簡易懸濁法の操作の客観的評価

(A) 評価得点



品目番号 (ロキソプロフェン錠 : L)

(B) 得点差



品目番号 (ロキソプロフェン錠 : L)

(A) 評価点数

■：慣れた人での評価 (平均, n=2)

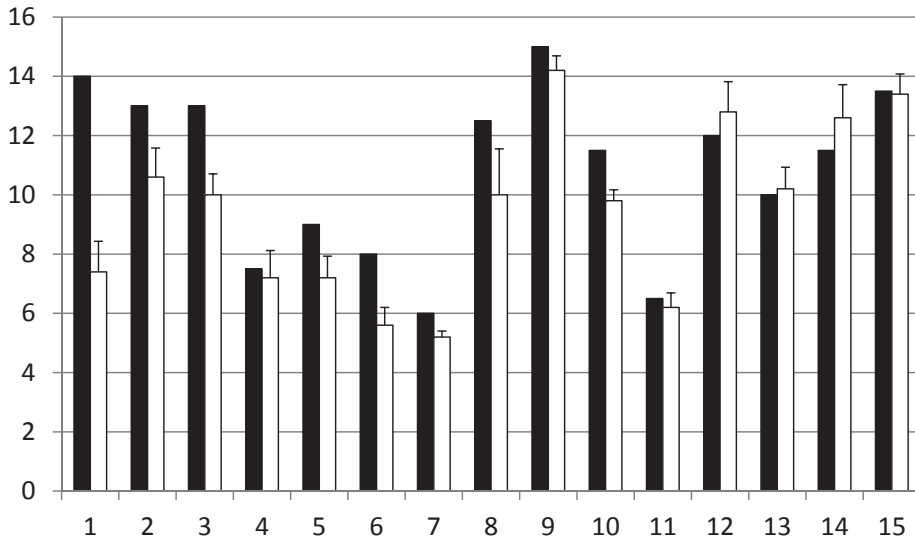
□：不慣れた人での評価 (平均±平均誤差, n=5)

(B) 各品目における最高得点と最低得点の差

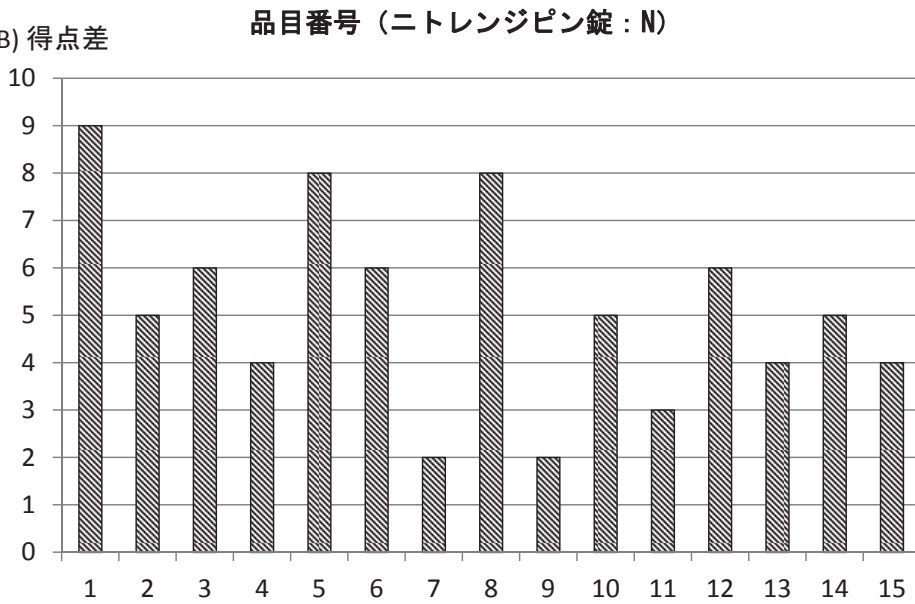
慣れた人 (n=2) と不慣れた人 (n=5) の最高得点と最低得点の差を示した。

図5 ニトレンジピン錠での簡易懸濁法の操作の客観的評価

(A) 評価得点



(B) 得点差



品目番号 (ニトレンジピン錠 : N)

(A) 評価点数

■ : 慣れた人での評価 (平均, n=2)

□ : 不慣れな人での評価 (平均 ± 平均誤差, n=5)

(B) 各品目における最高得点と最低得点の差

慣れた人 (n=2) と不慣れな人 (n=5) の最高得点と最低得点の差を示した。

で27点、最小で9点となる。

慣れた人2名で行った評価では、最高得点はL18の平均25.5点で、次いでL5, L16, L19が平均25.0点、最低得点はL12の平均13.0点だった。先発医薬品(L1)は20.0点、全製品の平均点は21.0点だった。不慣れな人5名で行った評価では、最高得点はL7の平均25.2点、最低得点は先発医薬品であるL1の平均14.2点だった。全製品の平均点は21.2点だった。(図4A)

ニトレンジピピン錠の簡易懸濁法における操作の簡便性についても点数化した。評価は、最大で15点、最小で5点となる。

慣れた人2名で行った評価では、最高得点はN9の平均15.0点、最低得点はN7の平均6.0点だった。先発医薬品(N1)は14.0点、全製品の平均点は10.9点だった。不慣れな人5名で行った評価では、最高得点はN9で平均14.2点、最低得点はN7の5.2点だった。先発医薬品(N1)は7.4点、全製品の平均点は9.5点だった。(図5A)

ロキソプロフェン錠、ニトレンジピピン錠ともに、品目間の得点のばらつきは、慣れた人と不慣れな人とで大きな差はなく、概ね同様な傾向があった。しかし、各品目における最高点と最低点との差は、ロキソプロフェン錠では最大12点(図4B)、ニトレンジピピン錠で最大9点(図5B)であった。

【考察】

ロキソプロフェンナトリウム、ニトレンジピピンは古くから錠剤として使用されており、多くの後発医薬品が上市されている。これらの医薬品の先発医薬品・後発医薬品のすべての品目において簡易懸濁法による懸濁崩壊性、懸濁液のチューブ内通過性、回収率の観点から適合性を比較し、操作性に関する客観的評価法を策定、各品目の評価を行った。

ロキソプロフェン錠とニトレンジピピン錠を簡易懸濁法へ適応させたときに注意しなければならないのは崩壊性の違いであった。

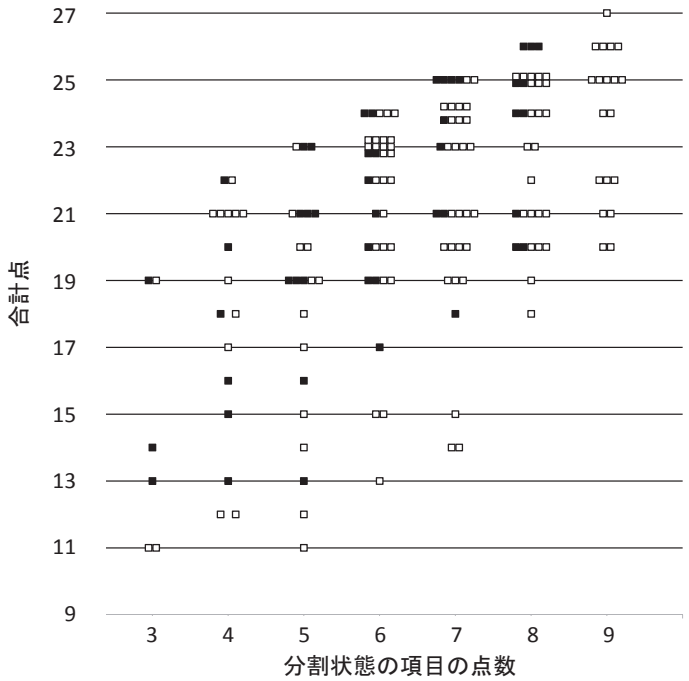
ロキソプロフェン錠はいずれの品目も硬度の高い錠剤である。簡易懸濁法において、硬度の

高い錠剤は予め破碎してから簡易懸濁に用いられている。したがって、本研究においても乳鉢・乳棒を用いて破碎するという操作を加えることとし、予試験の検討から、その回数を3回と設定した。その後の温水中での静置における崩壊性はほとんどなく横転振倒の操作は必須であり、より多くの回数を必要とする品目もあった。臨床で使用するには、より多数回の破碎もしくは横転振倒の必要があると考えられ、より手間がかかる品目が存在することが明らかになった。製剤の破碎や懸濁液の取り扱いに手間のかかる品目はあったが、経管チューブ内を通過できない品目はなかった。また、チューブ通過前後で回収率が低下することもなく、チューブへの化合物のロキソプロフェンナトリウム自体の吸着はないと思われる。

医薬品の規格の相違により簡易懸濁適合性に差が生じるかを検討し、差がなかったことの報告がある¹⁶⁾。この報告での比較は多種類の医薬品の同一メーカーの錠剤(2規格)の比較である。同一メーカーであれば、規格違いでも同一あるいは類似の添加物を用いた製剤設計である場合が多く、簡易懸濁適合性に差がなかったことは特に驚くべきものではない。一方で、プラバスタチン錠の先発医薬品と後発医薬品についての簡易懸濁への安定性を含む適応性に関する報告があるが、簡易懸濁へは適応するものの、崩壊性に差があることが示されている¹⁷⁾。また、本研究でも、ロキソプロフェンナトリウム60 mg錠という同一規格医薬品の全ての市販医薬品を比較した。全24品目が簡易懸濁法に適應できることが示されたが、簡易懸濁における手間が随分と異なることが示された。

一方、ニトレンジピピンは水溶性の低い物質でありフィルムコーティング錠として製品化されており、簡易懸濁法に適應させるに際して錠剤の破碎の操作は必要なかった。ニトレンジピピン錠の崩壊性は品目間で異なっており、温水中での静置における崩壊性に製剤間で差があり(図1)、コーティング剤や賦形剤によると思われるが、錠剤破片や懸濁粉末がシリンジ内にくっ

図6 ロキソプロフェン錠での簡易懸濁法の操作の客観的評価における分割状態の項目の点数と合計点との関連性



分割状態の項目の点数（最大9点、最小3点）、合計点（最大27点、最小9点）

■：慣れた人での評価（n=2, 24品目）

□：不慣れた人での評価（n=5, 24品目）

各シンボルはそれぞれ整数値を示すが、シンボルが重ならないように表示している。

ついてしまうものがあり、これら（N5, N7, N11）では回収率が低く、簡易懸濁において十分量の薬剤を投与できない可能性が示唆された。シリンジから出た懸濁液は生理食塩水によってチューブを閉塞させず流し込めた。チューブ通過後で回収率に有意な差がない（t検定）ものがある一方で、10%以上低下したものもあった（N3, N4, N5, N8, N13）。以上の結果を踏まえると、前者からは、化合物のニトレンジピンとしてはチューブへの吸着は生じないと考えられ、後者からは、機序は不明であるが、添加物等を含む化合物と塩類を含む懸濁液とした場合には何らかの理由により、チューブへの付着等が生じていた可能性も考えられた。

フィルムコーティング錠について、医薬品ごとのコーティングの目的（副作用の軽減や遮光・防湿・臭味の隠蔽）の違いにより、簡易懸濁適応性が異なることが報告されている¹⁸⁾が、

本研究の結果からは、コーティングの目的が同じであっても、簡易懸濁適合性に差があることが示され、この点は医薬品の品目選択において注意すべき点である。

以上の2製剤の簡易懸濁法への適用で注意すべき点を踏まえて、錠剤の破碎の状態や、崩壊・懸濁性の目視での観察を評価項目とした簡易懸濁法への操作性の良否を評価する方法を策定（表2）し、各製剤の客観的評価を行った。（ただし、錠剤の破碎の状態については、破碎の手技が必要となるロキソプロフェン錠のみに適応）

慣れた人2名での評価において、ロキソプロフェン錠における簡易懸濁法への操作性については、破碎後の分割状態の項目において点数の低い品目は全体での評価得点が低くなり（図6）、聞き取りによる実施者の主観（操作しにくいと感じた品目）と一致していた（L12, L13）。ニトレンジピン錠では、慣れた人2名

での評価において、評価得点はN9で15点と15点、N15で15点と12点と高く、これらは温水を入れて静置しているだけで、懸濁状態になった品目であり、また、聞き取りによる実施者の主観（操作しやすいと感じた品目）と一致していた。しかし、慣れた人2名において、評価に個人差が大きい品目があった。ロキソプロフェン錠ではL7とL2での個人差がそれぞれ8点と5点（その他の品目では0～2点）、ニトレンジピン錠ではN5とN6での個人差がそれぞれ8点と6点（その他の品目では0～3点）であった。すなわち、病院で医療従事者が行う場合でも、在宅で家族が行う場合においてはなおさら操作者による手技の違いがあり、簡便性に差が生じる可能性が考えられた。

そこで、不慣れた人5名に簡易懸濁法を行ってもらい、評価してもらった。各品目における最高点と最低点の得点差をとったところ、ロキソプロフェン錠ではL12, L15, L16, L17が最大で12点（図4B）、ニトレンジピン錠ではL1が最大で9点（図5B）となり、個人差が大きく出る品目もあり、簡易懸濁法で使用する場合、扱う人により差が表れる可能性がより強く示唆された。今回策定した簡易懸濁法の操作性の評価法を使用して操作の適合性を比較することが出来た。

先発医薬品の経管投与を受けている患者において、後発医薬品に変更になる場合には、情報提供時に注意が必要であり、本研究の結果は有用な情報となることが示唆される。また、本研究で作成した評価法を利用することで、簡易懸濁法への適応性や操作性の良否の判定を迅速に行えるものと考えられた。

【引用文献】

- 1) 倉田なおみ. 簡易懸濁法 誕生から課題まで. 医薬ジャーナル (2006) 42: 961-968
- 2) 倉田なおみ. 簡易懸濁法の誕生から今後の課題まで. 月刊薬事 (2006) 48: 255-261
- 3) 竹下光弘, 千葉貴志, 上井幸司, 久道周彦, 佐々木直子, 浜谷孝郎. ナフトビジル製剤の光安定性. 医療薬学 (2005) 31: 464-469
- 4) 平川雅章, 吉川学, 大坪健司, 片岡泰文, 大石了三. 混合散剤中の塩酸トルペリゾンとダントロレンナトリウムの配合変化. 病院薬学 (1996) 22: 521-526
- 5) 緒方映子, 山田安彦, 伊賀立二. 製剤の粉碎、脱カプセルの問題点と対策. 薬局 (2000) 51: 1342-1349
- 6) Hofsetter J, Allen LV Jr. Causes of non-medication-induced nasogastric tube occlusion. Am J Hosp Pharm (1992) 49: 603-607
- 7) 倉田なおみ執筆, 藤島一郎監修. “内服薬経管投与ハンドブック：投与可能薬品一覧表”. じほう. 東京 (2001)
- 8) 日本薬剤師会編. “調剤指針. 第12改訂”. 薬事日報社. 東京 (2006)
- 9) 新宮とし子, 三上宥希, 中西弘和. 当院における簡易懸濁法導入後の経過と問題点. 薬事新報 (2007) 2469, 9-13
- 10) 西園憲郎. 簡易懸濁法の普及に関するアンケート調査. 薬局 (2009) 60: 60-67
- 11) 箕原豪人, 塩塚昭一, 今村健, 池内忠宏, 鷺山厚司, 二神幸次郎. 薬の経管投与に関する現状と問題点の検討. 医療薬学 (2012) 38: 299-303
- 12) 宮本悦子. 簡易懸濁法の応用と問題点 - 先発医薬品と後発品の比較を通して -. 月刊薬事 (2006) 48, 583-588
- 13) 後発医薬品の市場シェア【新目標】 <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10800000-Iseikyoku/0000114903.pdf> (2017年2月28日現在)
- 14) 成橋和正. 先発品・後発品情報の内容、利用可能性、入手難易度の比較と評価～ニトレンジピン錠～. 同志社女子大学総合文化研究所紀要 (2012) 29: 132-142
- 15) 渡邊政博, 田井達也, 辻繁子, 田中裕章, 元木貴大, 山口佳津騎, 住吉健太, 野崎孝徒, 加地雅人, 朝倉正登, 小坂信二, 芳地一. 簡易懸濁法に関わる情報提供の迅速化と適正化を支援するデータベースの構築. 医薬品情報学 (2015) 17: 69-76
- 16) 比知屋寛之, 川崎奏, 大重吉俊, 加藤輝隆. 医薬品の規格の相違による簡易懸濁適応性に顕著な差異はない. 薬事新報 (2015) 2905: 35-37
- 17) 矢野勝子, 五十嵐信智, 伊藤清美, 折井孝男, 倉田なおみ, 飯田純一, 杉山清. 簡易懸濁法におけるプラバスタチン製剤の先発医薬品と後発医薬品の比較検討. 医療薬学 (2008) 34: 699-704
- 18) 比知屋寛之, 松澤大樹, 大重吉俊, 加藤輝隆. フィルムコーティング錠の簡易懸濁法による経管投与に対する適応性. 薬事新報 (2015) 2915: 30-32