

医療現場における  
製剤適用の問題点とその解析

石塚 和美

## 目次

論文リスト .....	1
略語 .....	2
諸言 .....	3
第 1 章 割線入りテオフィリン徐放性製剤の分割による薬物溶出挙動への影響 .....	6
1-1 序論 .....	6
1-2 実験の部 .....	8
1-2-1 材料 .....	8
1-2-2 錠剤分割の有無による溶出試験 .....	8
1-2-3 テオフィリン徐放性製剤の similarity factor の算出 .....	8
1-2-4 錠剤分割断面からの溶出試験 .....	9
1-2-5 顕微鏡による断面観察 .....	9
1-3 結果 .....	10
1-3-1 テオフィリン製剤を用いた溶出試験 .....	10
1-3-2 テオフィリン徐放性製剤の similarity factor の算出 .....	13
1-3-3 品目および分割による薬物溶出挙動への影響 .....	13
1-3-4 錠剤分割断面からの溶出試験 .....	16
1-3-5 顕微鏡による断面観察 .....	16
1-4 考察 .....	22
1-5 小括 .....	24
第 2 章 PHT 注射剤の析出現象と機構解明 .....	25

2-1	序論	25
2-2	実験の部	27
2-2-1	材料	27
2-2-2	輸液希釈後の PHT 注射剤の観察および析出物の定量	27
2-2-3	NMR 測定	28
2-2-4	PHT 注射剤希釈液の溶解安定性評価	28
2-3	結果	30
2-3-1	グルコース輸液希釈に伴う PHT 注射剤の析出現象の特徴	30
2-3-2	NMR 測定	34
2-3-3	PHT 注射剤希釈液の溶解安定性評価	39
2-4	考察	44
2-5	小括	47
	総括	48
	謝辞	49
	引用文献	50

## 論文リスト

本論文は、以下の発表論文から構成されている。

- 1) 石塚和美, 大貫義則, 高山幸三. 割線入りテオフィリン徐放性製剤の分割による薬物溶出挙動への影響. 薬学雑誌, *in press* volume 132 number 2 (2012).

(第1章)

- 2) Onuki Y, Ikegami-Kawai M, Ishitsuka K, Hayashi Y, Takayama K. A 5% glucose infusion fluid provokes significant precipitation of phenytoin sodium injection via interruption of the cosolvent effect of propylene glycol. *Chem. Pharm. Bull.* 60, 86-93 (2012).

(第2章)

## 略語

本論文においては、以下の略語を用いた。

FDA	U.S. Food and Drug Administration
HPLC	high performance liquid chromatography
LSM	laser scanning microscope
PG	propylene glycol
PHT	phenytoin
SEM	scanning electron microscope
2D-NOESY	two-dimension nuclear overhauser effect spectroscopy

## 諸言

近年、薬物療法の高度化に伴い、薬剤の専門家である薬剤師が医師や看護師など他の医療スタッフと目的と情報を共有し、業務を分担するとともに互いに連携・補完し合い、患者の状況に的確に対応した医療を提供する「チーム医療」の実践が広まりつつある。さらに、平成22年4月30日付けで厚生労働省医政局長通知「医療スタッフ協働・連携によるチーム医療の推進について」<sup>1)</sup>が発出され、医療スタッフの一員として、薬剤師がチーム医療に参加することが求められている。医療において薬物療法は重要な位置を占めており、薬物の適用についても有効性や安全性だけでなく、利便性に関しても最も高い治療効果を与えるように検討がなされる必要がある。医薬品には様々な剤形があり、口腔内崩壊錠など利便性や服薬の向上が期待できる剤形が登場している。その中でも重要な剤形として錠剤と注射剤がある。

錠剤は、取り扱いが簡便であり、最も広く用いられる剤形である。平成21年薬事工業生産動態統計年報には、医薬品剤型分類別生産金額における構成割合の50%以上を錠剤が占めると記されている<sup>2)</sup>。調剤現場では、錠剤を分割して調剤することがしばしば行われており、そのため多くの錠剤には割線が刻まれている。この理由としては、患者の代謝能の個体差が大きいことに加え、不良在庫の回避や、規格の取り違えによる調剤ミスをなくすためのセーフティマネジメントの観点から、薬局が複数から1種類の規格を採用する傾向にあることなどが挙げられる。薬剤の中には、識別性のために割線が施されていて分割使用ができない錠剤も存在する<sup>3)</sup>が、一般的に割線は、錠剤を分割することを想定して刻まれたものであり、分割の有無に関わらず均一な溶出挙動が保証されることが望ましい。特に、溶出挙動が厳格に制御されるべき徐放性製剤にお

いては、分割による溶出挙動への影響を最小限にとどめなければならない。しかしながら、分割に伴う錠剤からの溶出挙動を検討した例は少なく<sup>4)</sup>、徐放性製剤を用いた報告例はほとんどない。

注射薬は、医薬品のもつ安定性、溶解性、使用目的等によって調製<sup>5)</sup>されており、単独使用を原則としている。しかし、実際の医療現場では、注射薬は単独で投与されることは少なく、注射回数の減少による患者の苦痛軽減、処置の省力化、水分負荷の軽減等を目的として輸液類などに混合して投与されることが多い。そのため、場合によって配合変化が問題となることがある。例えば、注射薬の配合変化によるルート閉塞等は治療の妨げとなる。注射薬の配合変化を防止し適正な投与ルートを選択することは、治療効果および安全性を確保するために不可欠であり、薬剤師が配合変化の回避方法を医療スタッフへ情報提供することは極めて重要である。

そこで、本研究では、より安全かつ確実な薬物療法を提供することを目的とし、錠剤については分割した時の溶出挙動の変化を、注射剤については配合変化に科学的根拠を与えるための検討を行った。

まず、第1章では1日1回投与型テオフィリン徐放性製剤を用いて、錠剤分割の有無による薬剤放出への影響について検討を行った。すなわち、複数の品目を用いて溶出試験を行い分割の有無による薬物溶出性の変化を評価した。続いて、溶出曲線の類似度を比較するため similarity factor:  $f_2$  を算出し  $f_2$  に及ばず品目の違い及び分割の影響を調べた。さらに、顕微鏡による錠剤分割断面の観察を行った。

第2章では臨床での汎用性が高く、配合変化が多いことが知られているフェニトイン (phenytoin、PHT) 注射液 (商品名: アレビアチン<sup>®</sup>注) を用いて、希釈による PHT の結晶析出について検討した。PHT 注射剤は製剤特性として強ア

ルカリ性で pH 低下により結晶を析出するため、他剤と配合はできないとされているが、臨床現場では経験的に希釈して点滴にて使用されることが多い。このように製剤の添付文書と医療現場における用法の隔たりがあることに着目して、PHT 注射剤の適切な用法を確立するため、様々な輸液で希釈したときの PHT の析出現象を詳細に検討し、その機構について考察を加えた。



## 第1章 割線入りテオフィリン徐放性製剤の分割による薬物溶出挙動への影響

### 1-1 序論

錠剤は利便性があり、医薬品の中で最も広く用いられている剤形である。錠剤はそのままの形で服用するのが一般的であるが、薬用量の調節のために分割投与されることがある。特に徐放性製剤においては、分割によって薬物の溶出挙動が大きく変化すると治療効果に影響を与える可能性がある。

テオフィリン（1,3-ジメチルキサンチン）は、現在臨床で徐放性製剤として使用されている代表的な薬物である。非特異的ホスホジエステラーゼ阻害作用によって気管支拡張作用を示し、気管支喘息や喘息性気管支炎などの治療に利用されている。また、呼吸中枢の刺激作用<sup>6,7)</sup>、横隔膜の収縮力増強作用<sup>8)</sup>、粘液線毛細胞の輸送能の促進作用<sup>9)</sup>、抗炎症作用<sup>10,11)</sup>などがあり、これらに関連した副作用もよく知られている。テオフィリンの有効治療域は非常に狭く、中毒症状は通常、成人で血中濃度 20 µg/mL を超えると発現することがある<sup>12-14)</sup>。軽度の中毒症状には食欲不振、悪心、嘔吐、頭痛や神経過敏症などがあり、重篤な中毒症状としては心拍数の上昇、不整脈、呼吸停止または心停止などがある。また、クリアランスは個人差が大きく、さらに、いくつかの要因によりテオフィリンの血中消失速度が変動することがある<sup>14)</sup>。例えば、血中消失速度は、肥満患者、肝疾患患者、および高炭水化物・低蛋白食事療法施行者では遅くなり、喫煙者では速くなる<sup>15)</sup>ことが知られている。すなわち、血中濃度に注意する必要がある、適切な服薬管理を行う必要がある。従って、分割の有無に関わらず、錠剤から一定の挙動でテオフィリンが溶出することを示すことは、治療上の観点から見ても非常に重要である。

以上のことから、1日1回投与型のテオフィリン徐放性製剤5品目（先発医

薬品 2 品目、ジェネリック医薬品 3 品目) について、分割の有無による薬物溶出挙動の違いについて詳細な検討を実施した。

## 1-2 実験の部

### 1-2-1 材料

先発医薬品 2 品目（製剤 A および製剤 B）およびジェネリック医薬品 3 品目（製剤 C、製剤 D および製剤 E）の合計 5 品目のテオフィリン徐放性製剤を、試料とした。

### 1-2-2 錠剤分割の有無による溶出試験

それぞれのテオフィリン徐放性製剤 1 錠を、分割せずに、あるいは、分割して溶出試験を行った。なお、錠剤の分割は市販の錠剤カッター（EZY DOZE タブレットカッター、Apothecary Products, Inc.）を用いて、割線に従って分割した。溶出試験は、日本薬局方 15 溶出試験法第 2 法（パドル法）に準じ、試験液量 900 mL、試験液温度  $37.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$  およびパドル回転数 50 rpm の条件で実施した（TMB-81、富山産業株式会社）。試験液には精製水を用いた。なお、本研究では、プラトーに達する前の薬物溶出挙動をより詳細に検討するため、パドル回転数を 50 rpm に設定した。試験開始後、サンプリング時間ごとに溶出液を採取し、直ちに同量の試験液を補充した。サンプリング時間は、実験開始後 0.25、0.5、1、2、4、6、8、12、16、20 および 24 時間に設定した。採取した溶出液は、精製水で 10 倍希釈したのち、Ubest-30 型分光光度計（日本分光株式会社）を使用して、波長 271 nm における吸光度を測定した。これとは別に、錠剤を既知量の精製水で崩壊し、テオフィリンを溶解させ、その吸光度を 100 % として、各試料のサンプリング時間ごとの放出率を計算した。

### 1-2-3 テオフィリン徐放性製剤の similarity factor の算出

溶出曲線の類似度を測定するため、次式から、similarity factor:  $f_2$  を算出した。

$$f2 = 50 \log \left\{ \left[ \left( 1 + \left( \frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (F_t - S_t)^2 \right) \right]^{-1/2} \times 100 \right\}$$

なお、 $F_t$  および  $S_t$  は、それぞれのサンプリング時間における試験製剤および標準製剤の平均溶出率を表し、 $n$  はサンプリングの回数を表している。

#### 1-2-4 錠剤分割断面からの溶出試験

分割した錠剤について、分割断面からの放出性を評価するために、シリコーン混和接着シール材 TSE3941（モメンティブ・パフォーマンス・マテリアルズ・ジャパン合同会社）で分割断面以外の部分をコーティングして溶出試験を行った。なお、溶出試験中に、錠剤が動くことで溶出挙動に影響が出ることも考えられたため、コーティングした錠剤はガラス板に固定した条件で溶出試験を行った。それ以外は 1-2-2 で行った溶出試験と同じ条件で行った。

#### 1-2-5 顕微鏡による断面観察

走査型電子顕微鏡（scanning electron microscope; SEM、JSM5600LV、日本電子株式会社）および走査型レーザー顕微鏡（laser scanning microscope; LSM、1LM21、レーザーテック株式会社）を用いて分割した断面の表面形状を観察した。試料は、割線に沿って分割し、溶出試験前と試験開始後 4 時間のものを用いた。撮影した表面性状を評価するため、日本工業規格（JIS）で輪郭曲線パラメータの粗さパラメータとして定義されている中心線平均粗さ（ $R_a$ 、平均線から絶対値偏差の平均値）、十点平均粗さ（ $R_z$ 、基準長さ毎の山頂の高い方から 5 点、谷底かの低い方から 5 点を選んだ、その平均高さ）を求めた<sup>16)</sup>。

### 1-3 結果

#### 1-3-1 テオフィリン製剤を用いた溶出試験

本研究ではまず、テオフィリン徐放性製剤 5 品目について、分割の有無による薬物溶出性の変化を評価した。結果を Fig. 1 に示す。分割をしないで溶出試験を行った場合、24 時間後のテオフィリンの溶出率は、製剤 A、製剤 B、製剤 C、製剤 D および製剤 E で、それぞれ  $76.5 \pm 1.3$  %、 $76.2 \pm 0.2$  %、 $57.7 \pm 0.2$  %、 $65.4 \pm 2.8$  % および  $68.6 \pm 0.4$  % となった。各品目の性状について各添付文書より調べ比較した結果を Table 1 に示す。表面積は、添付文書の直径と厚さから円柱として近似的に算出した。分割面積も添付文書の直径と厚さから平面として算出した。分割なしで錠剤の表面積が最も広いのは製剤 A および製剤 B であり、製剤 D および製剤 E、製剤 C と続く。この順序は分割をしない錠剤からの薬物溶出率と極めてよく一致していた。

続いて、それぞれの品目について分割前後で 24 時間後のテオフィリン溶出率を比較した。その結果、いずれの品目においても試験開始直後からテオフィリン溶出率は顕著に増大していた。24 時間後の溶出率を比較したところ、最も大きな変化が見られたのは、製剤 C で、分割前に比べ 38.4 % 増加した。続いて、製剤 D (20.4 %)、製剤 E (18.0 %)、製剤 B (15.3 %)、製剤 A (14.8 %) の順で変化した。製剤 C は分割した断面の面積が最も広く、分割することによってテオフィリンの溶出率が著しく増大した。製剤 C からのテオフィリン溶出率は他の品目に比べて依然低かったものの、その差は、分割なしに比べて小さくなっていた (Fig. 1)。品目を区別せずに分割の有無による 24 時間後の溶出率を比較した結果では、分割した場合の標準偏差 ( $83.1 \pm 4.2$  %) は、分割なしのもの ( $68.9 \pm 7.4$  %) に比べて小さい値を示した。このことから、今回の検討では、錠剤を分割することによって、品目間での薬物溶出挙動のばらつきが減少する

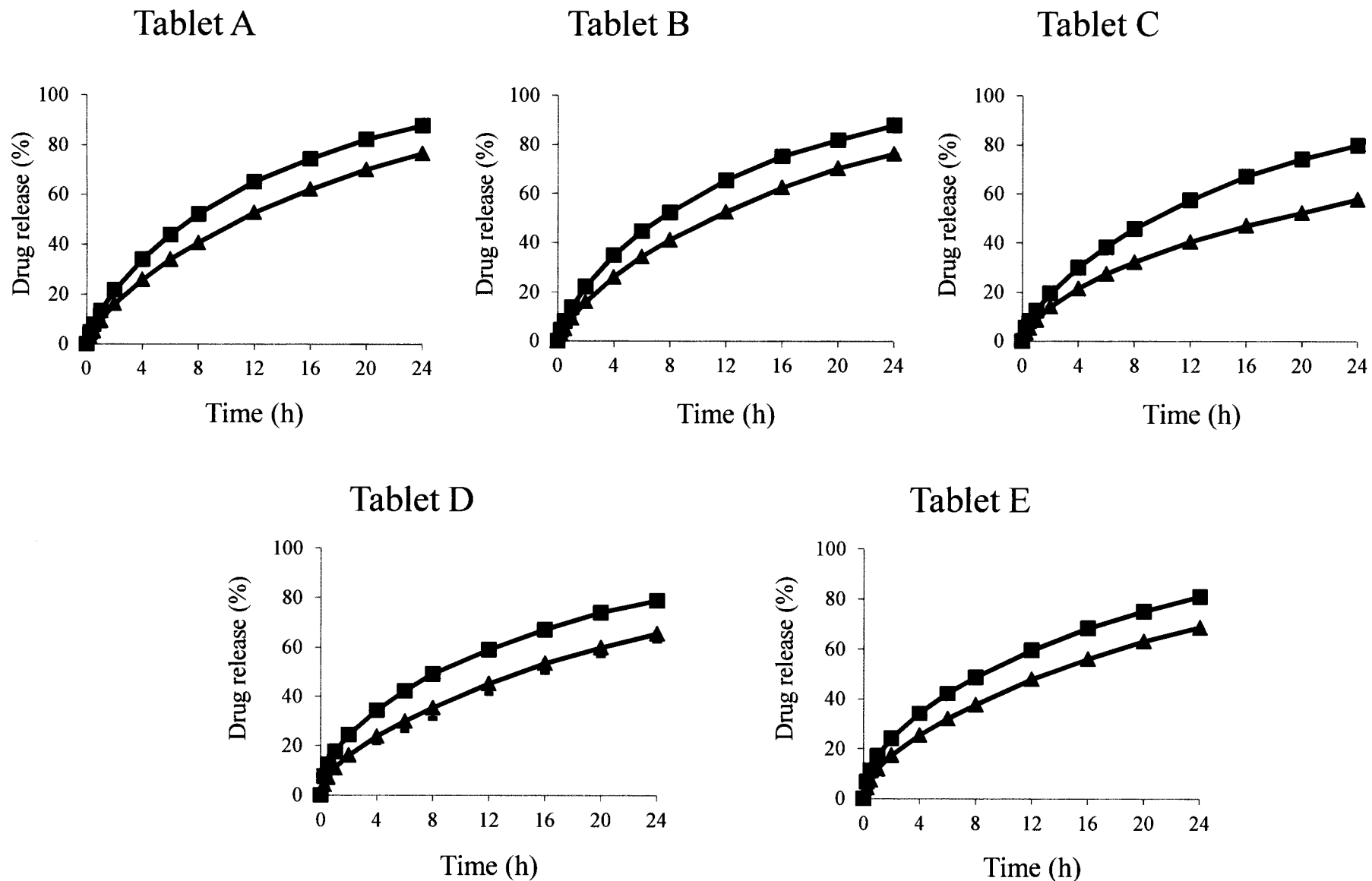


Fig. 1. Drug release profiles of theophylline sustained-release tablets in water. Each data point represents the mean  $\pm$  S.D. of three measurements. Whole tablet ( $\blacktriangle$ ) and divided two half tablets ( $\blacksquare$ ).

Table 1 Characteristics of theophylline sustained-release tablets tested

	Tablet A	Tablet B	Tablet C	Tablet D	Tablet E
Diameter (mm)	9.50	9.50	9.00	9.50	9.50
Thickness (mm)	2.80	2.80	3.10	2.70	2.70
Ingredient amount (mg)	200.00	200.00	200.00	200.00	200.00
Cross section (mm <sup>2</sup> )	26.60	26.60	27.90	25.65	25.65
Surface area (mm <sup>2</sup> )	225.22	225.22	214.78	222.23	222.23

Tablet A and B are original products, whereas Tablet C, D and E are generic drugs.

との結果が得られた。

### 1-3-2 テオフィリン徐放性製剤の similarity factor の算出

溶出曲線の類似度を検討するため、 $f_2$  関数の値を算出し、Table 2 に各品目の溶出プロファイルの  $f_2$  関数の値をまとめた。今回、錠剤を分割することによる放出への影響を客観的に検討する指標として  $f_2$  関数を用いた。 $f_2$  関数は Moore らによって紹介され、2つの溶出曲線の間の平均二乗差に反比例する<sup>17-20)</sup>。試験製剤と標準製剤の溶出率の差の平均が 2 %、5 %および 10 %である時、 $f_2$  関数の値はそれぞれ 82.5、65 および 50 になる。U.S. Food and Drug Administration (FDA) は、 $f_2$  関数の値が 50 から 100 にあるとき、2つの溶出プロファイルは同等であると定義している<sup>21)</sup>。それぞれの品目について、分割前後の溶出プロファイルを  $f_2$  関数の値によって評価した。その結果、製剤 C と製剤 D では、 $f_2$  関数の値が 50 以下となり、錠剤を分割することでその薬物溶出挙動が著しく変化することが明らかになった。

### 1-3-3 品目および分割による薬物溶出挙動への影響

品目の違いおよび分割の有無による薬物溶出挙動への影響の度合いをより明確にするため二元配置分散分析を行った。なお、この検討では、品目と分割の有無を要因とし、4、12 および 24 時間後の薬物溶出率を従属変数として解析を行った。結果を Table 3 に示す。解析結果より、どちらの要因も溶出試験の初期から終了にかけて、溶出率に高度に影響すること ( $p < 0.001$ ) が明らかになった。また、各要因の  $F$  値は時間の経過とともに増大し、さらに両者の交互作用にも有意差がみられるようになった。これらのことから、いずれの要因による影響も時間の経過とともに顕著に表れることが明らかになった。さらに、 $F$  値



Table 2 Similarity factor ( $f_2$ ) of theophylline sustained-release tablets.

Tablets	$f_2^a$
A	51.6
B	51.0
C	42.9
D	47.6
E	51.1

<sup>a</sup>Whole and divided tablets were employed as reference and test tablet, respectively.

Table 3 Two-way layout ANOVA tables for accumulative release amount of theophylline at designated intervals.

**4h**

		Degrees of freedom	Mean square	Observed <i>F</i> value	<i>p</i> value
<b>A</b>	Effect of difference in test tablets	4	87.1	17.8	<0.001
<b>B</b>	Effect of dividing process	1	606.0	496.3	<0.001
<b>AxB</b>		4	5.1	1.0	0.407

**12h**

		Degrees of freedom	Mean square	Observed <i>F</i> value	<i>p</i> value
<b>A</b>	Effect of difference in test tablets	4	454.2	49.0	<0.001
<b>B</b>	Effect of dividing process	1	1379.2	594.8	<0.001
<b>AxB</b>		4	26.5	2.9	0.051

**24h**

		Degrees of freedom	Mean square	Observed <i>F</i> value	<i>p</i> value
<b>A</b>	Effect of difference in test tablets	4	856.3	161.5	<0.001
<b>B</b>	Effect of dividing process	1	1510.1	1138.9	<0.001
<b>AxB</b>		4	123.8	23.3	<0.001

により要因同士の溶出率への寄与を比較したところ、いずれの実験点においても、分割による効果の方が品目の違いによるものよりも著しく高い値を示した。このため、錠剤からの薬物溶出挙動には、分割による効果の方が品目の違いによるものよりも強いことが明らかになった。

#### 1-3-4 錠剤分割断面からの溶出試験

Table 2 において、分割前後の溶出曲線の類似性が最も高かった製剤 A ( $f_2=51.6$ ) と最も低かった製剤 C ( $f_2=42.9$ ) を用いて、分割断面からの放出プロファイルを評価した。なお、この検討では、錠剤を分割後、分割面以外の部分をシリコーン混和接着シール材でコーティングし、試料とした。錠剤はガラス板に固定して、動きを抑えることで、断面以外から薬物溶出が起こらず、断面からの溶出を評価できるものと仮定した。それらの薬物溶出挙動を Fig. 2 に示す。製剤 A および製剤 C の分割断面からの溶出挙動は極めてよく一致しており、24 時間後のテオフィリン溶出率はそれぞれ 23.4 % および 22.8 % であった。この結果を Fig.1 と比較したところ、製剤 C では、分割の有無による 24 時間後のテオフィリン溶出率の差は 22.2 % と、Fig. 2 で示された分割断面からの溶出率とほぼ一致した。これに対し、製剤 A の分割の有無に伴う 24 時間後の溶出率の差 (11.3 %) は、Fig. 2 で見られた分割断面からのものよりも低い値であった。

#### 1-3-5 顕微鏡による断面観察

分割面のミクロな形状の違いについて検討した。溶出試験開始から 4 時間後の製剤 A と製剤 C の分割面を、SEM および LSM によって観察した。本研究ではさらに、表面粗さの指標である Ra および Rz を算出して比較を行った。SEM

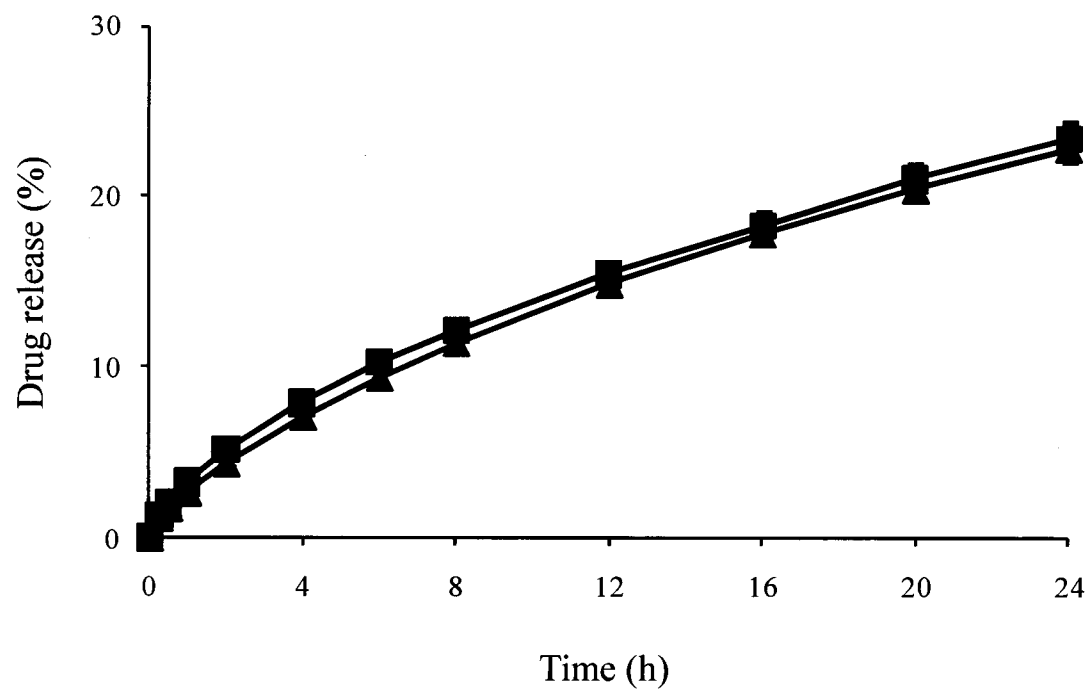


Fig. 2. Drug release profiles of tablets A and C coated with silicon seal material. Each data point represents the mean  $\pm$  S.D. of six measurements. Tablet A (■) and Tablet C (▲).

による画像を Fig. 3 に、LSM による画像を Fig. 4 に、表面粗さの値を Table 4 に示す。SEM および LSM 画像より、4 時間溶出試験を行った後では、製剤 A、製剤 C ともに断面に空洞が認められた。Ra および Rz の値の変化を見ると、溶出試験前では、いずれの値も製剤 A の方が製剤 C よりも大きく、断面がより粗いことが分かる。一方、溶出試験 4 時間後では、製剤 C の値が大きく増大し、製剤 A よりも粗い断面へと変化した。

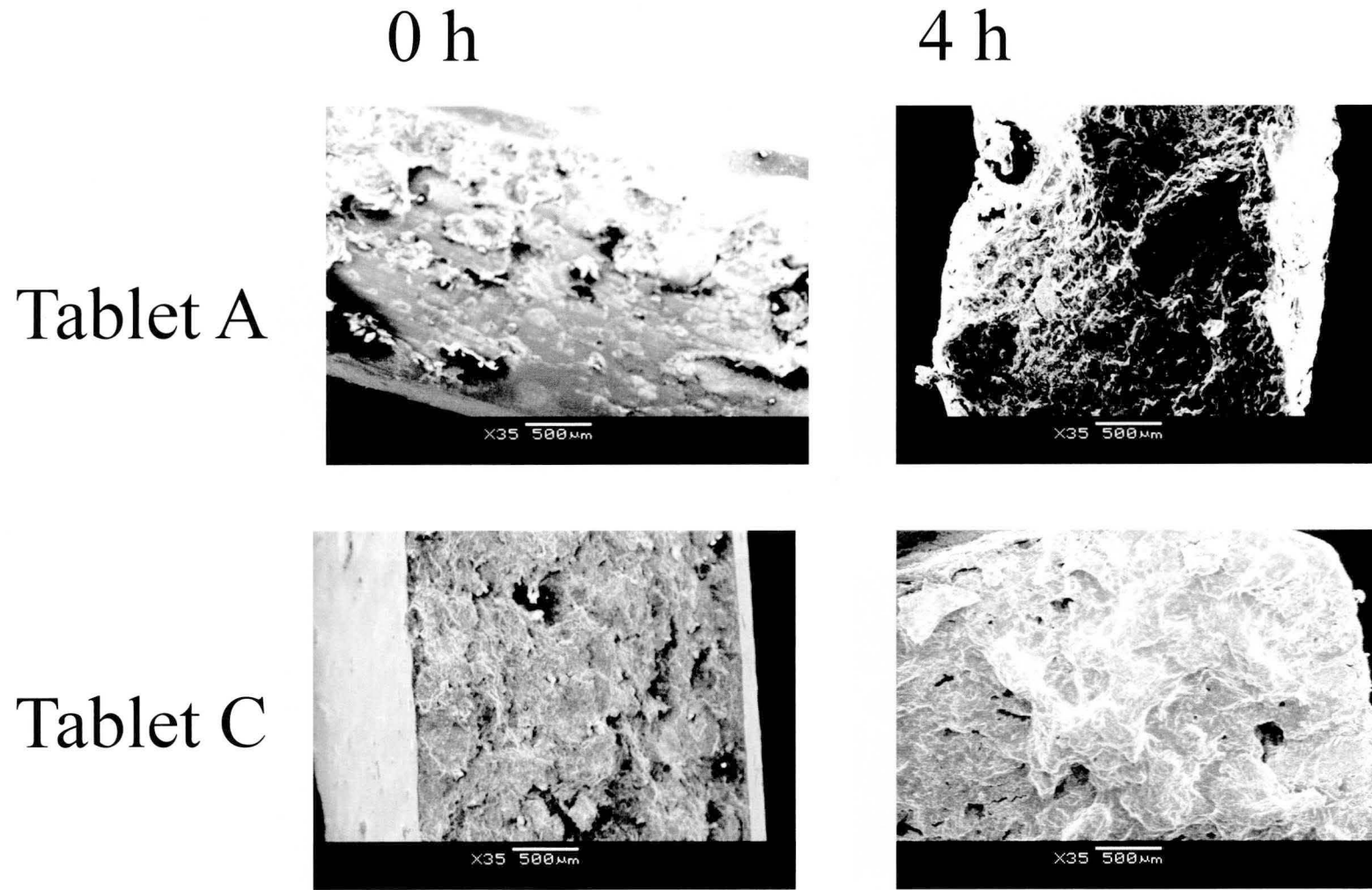
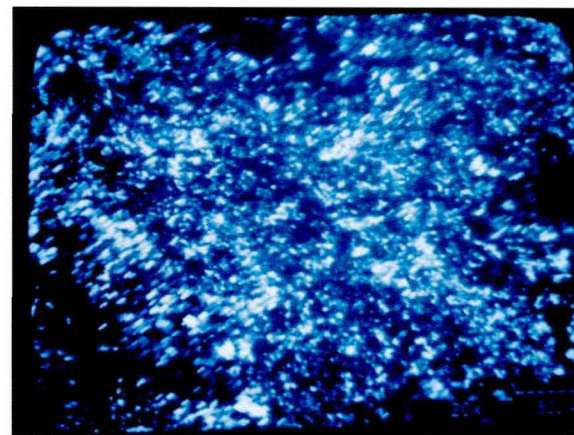
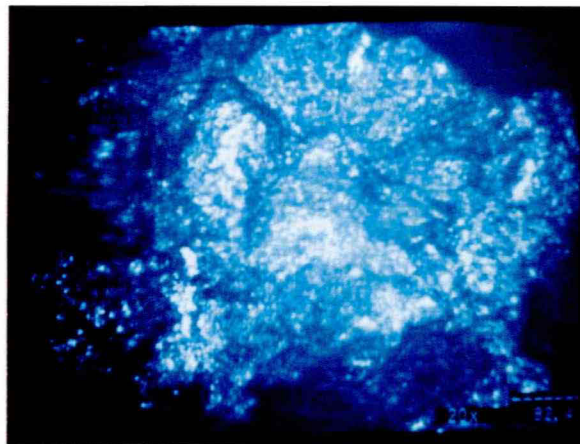


Fig. 3. SEM images of cross sectioning the surface of test tablets after dissolution test.

0 h

4 h

Tablet A



Tablet C

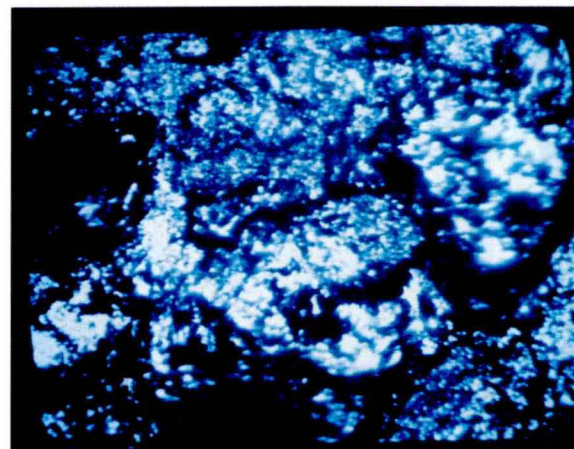
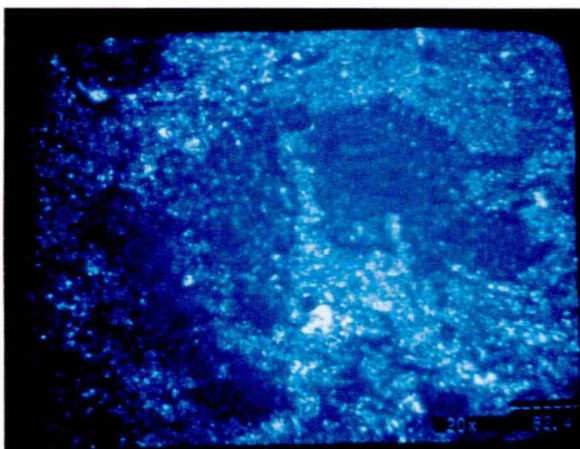


Fig. 4. LSM images of cross sectioning the surface of test tablets after dissolution test.

Table 4 Change in the roughness of the cross sectioning the surface of the tablets by 4h dissolution test.

	Tablet A		Tablet C	
	0 h	4 h	0 h	4 h
10-Point average roughness, Rz ( $\mu\text{m}$ )	515.12	607.95	422.98	632.82
Calculated average roughness, Ra ( $\mu\text{m}$ )	42.63	50.55	26.94	86.67



#### 1-4 考察

臨床の現場では **personalized medication** が行われており、半錠に分割して調剤することは少なくない。理想は錠剤の分割の有無に関わらず同じような薬物放出を示すことである。半錠にした際の溶出挙動を明らかにしておくことは、患者の薬効発現や薬物有害反応を把握する上で重要である。

溶出試験の結果から、分割なしの場合、錠剤の表面積の大きい順に薬物溶出率が多かった。このことは、表面積が薬物溶出に影響している可能性を示している。一方、分割を行った場合、いずれの品目においても試験開始直後からテオフィリン溶出率は顕著に増大していた。溶出試験開始 24 時間後の溶出率において最も大きな変化が見られた製剤 C においては、分割した断面の面積が 5 品目中最も広がった。また、分割した断面は、元の錠剤の表面積の 11-13 %であり、増加した溶出率とほぼ一致している。このことから、錠剤を分割することで溶出性が増大したことにも、表面積の増大が深く関わっていると考えられる。この他の理由としては、分割することで質量が減り、溶出試験液中で攪拌により動き易くなり溶出が促進されたことなども考えられる。

分割前後における溶出曲線の類似度を検討するために  $f_2$  値を算出したところ、製剤 C と製剤 D では値が 50 以下であった。分割によって薬物溶出挙動が変化した可能性があると考えられる。分割前後の溶出曲線の類似性が最も高かった製剤 A ( $f_2=51.6$ ) と最も低かった製剤 C ( $f_2=42.9$ ) を用いて、分割断面以外をシリコーン混和接着シール材でコーティングして溶出プロファイルを検討した。単に断面からだけでも 24 時間で約 20 %の溶出が認められた。製剤 C では、分割の有無による 24 時間後のテオフィリン溶出率の差と、Fig. 2 に示した分割断面からの溶出率とほぼ一致した。これに対し、製剤 A の分割の有無に伴う 24 時間後の溶出率の差は、Fig. 2 で見られた分割断面からのものよりも低い

値であった。製剤 A の場合、分割していない錠剤でも 24 時間後の溶出率は、76.5 %とすでに高値を示しており、このため、分割により増大した表面積の影響が現れにくかったことが考えられる。これらのことは、分割によって薬物溶出が影響を受けている可能性があることを支持している。

顕微鏡による断面観察では、溶出試験後の製剤 A、製剤 C はともに断面に空洞が認められた。これは、時間とともに表面が崩壊し、細孔が生じて、断面積の増加が起きたことを示唆している。今回の検討では、直接的な関与を示す結果は得られなかったものの、このような断面の形状変化も分割に伴う溶出挙動の変化の一つの要因になり得ると考えられる。

## 1-5 小括

臨床では分割して処方することが頻繁に行われている。本研究により、テオフィリン徐放性製剤のように溶出挙動が厳格に制御されるべき製剤においても錠剤を分割することで、その薬物溶出挙動が大きく変化することが明らかになった。様々なテオフィリン徐放性製剤について、分割に伴う薬物溶出挙動を詳細に検討した本研究は、効果や副作用発現の予測、ジェネリック医薬品や同効薬への薬剤の切り替え時期を考慮する上で、有意義な知見になると考えられる。

## 第 2 章 PHT 注射剤の析出現象と機構解明

### 2-1 序論

PHT は古くから使用されている抗てんかん薬であり、定型欠神発作を除くてんかん発作の各型に効果を示し、最も広範に使用されている抗てんかん薬の 1 つである。PHT は、難溶性の弱酸性薬物 ( $pK_a=8.3$  <sup>22)</sup>) であるために、大量の可溶化剤が配合され、pH は約 12 と強アルカリに調整されている。アレビアチン<sup>®</sup>注の添付文書を見ると、1 アンプル (5 mL) に、有効成分である PHT をナトリウム塩として 250 mg 配合している他、添加物として水酸化ナトリウム 36.5 mg、プロピレングリコール (propylene glycol, PG) 2 mL、エタノール 0.525 mL、pH 調節剤適量が配合されている <sup>23)</sup>。

PHT 注射剤は急速に静注すると、心停止、一過性の血圧降下、呼吸抑制等の循環・呼吸障害を起こすことがある <sup>24-26)</sup>。そのため、アレビアチン<sup>®</sup>注の添付文書 <sup>23)</sup>には、『1 分間に 1 mL (=50 mg/mL) を超えない速度で徐々に注射すること』と記載されている。また、『本剤は強アルカリ性であるので、他剤とは配合できない。また、pH が低下するとフェニトインの結晶を析出する。』とも記載されている。したがって、添付文書に記載された用法を順守してアレビアチン<sup>®</sup>注を投与しようとする場合、1 アンプル 5 mL は、5 分以上かけてゆっくりと静注しなければならない。しかしながら、このような用法は、医療現場ではあまり現実的とは言えない。また一方では、インタビューフォーム <sup>27)</sup>に、『ただし、生理食塩液、注射用水による 4 倍希釈までであれば、希釈後 1 時間まで外観変化が認められていない。』との記述がある。実際の医療現場では、こうした記述やこれまでの経験を踏まえて、1 アンプル 5 mL を 100 mL の生理食塩液で希釈し、点滴投与されることが多い。

PHT 注射液の希釈に伴う析出現象については、これまで多くの文献で報告されている<sup>28-35)</sup>。この機構については、一般的に希釈に伴う pH の変化が主な原因だと考えられてきた。すなわち、PHT 注射液が過量の輸液で希釈されて、混合液の pH が低下すると、弱酸性薬物である PHT の溶解度は減少するため析出が起きるといった一連の機構がこの析出現象の原因だと考えられてきた<sup>36,37)</sup>。しかしながら、この析出現象を pH の変化だけで説明することは難しく、pH 以外の要因が関与することが考えられている<sup>29-31,34,38,39)</sup>。これまでに検討されてきた pH 以外の因子には、希釈による PHT 注射液中の可溶化剤の希釈<sup>29,30,34)</sup>、注射液中の粒状物質の存在<sup>29)</sup>、希釈してからの時間経過<sup>34,38)</sup>、溶液が空気中に触れることで起こる溶媒の蒸発や二酸化炭素の吸収<sup>31,39)</sup>などがある。このような様々な検討にも関わらず、現時点でも PHT 注射剤の希釈に伴う析出現象の機構が解明されていない。

そこで、本研究では、PHT 注射剤の適切な用法を明確にするため、輸液で希釈したときの PHT の析出現象について詳細に検討した。

## 2-2 実験の部

### 2-2-1 材料

PHT 注射液（アレピアチン<sup>®</sup>注）は、大日本住友製薬株式会社より購入した。  
5,5-ジフェニルヒダントインナトリウム（フェニトインナトリウム）は、東京化成工業より購入した。生理食塩液と 5 %グルコース輸液は、大塚製薬株式会社からより購入した。重水（D、99.9 %）、D-グルコース、アセトニトリル、塩酸（HCl）と水酸化ナトリウム（NaOH）は、和光純薬工業株式会社より購入した。PG は、ナカライテスク社からより購入した。その他試薬は全て特級品を用いた。

### 2-2-2 輸液希釈後の PHT 注射剤の観察および析出物の定量

PHT 注射剤を希釈液（生理食塩液、注射用水、5 %グルコース輸液）で希釈し、12 時間室温（～21℃）に放置した。沈殿物を回収し、偏光顕微鏡（CX41、オリンパス株式会社）を使って観察した。沈殿物の PHT の定量化は Li らのプロトコルを参考に、High performance liquid chromatography（HPLC）を用いて行った<sup>40</sup>。混合液中に存在する沈殿物は、遠心性濾過装置（Nanosep 3K Omega、ポールライフサイエンス社）を使用して 15,400g で遠心分離によって分取した。  
測定における HPLC の条件は、以下の通りである。

カラム：octadecyl（C18）reversed phase column

（YMC-pack A-302 S-5 A、ワイエムシィ株式会社）

カラムサイズ：150 x 4.6 mm i.d.

ポンプ：LC-20AT（島津製作所株式会社）

移動相：acetonitrile-0.1% phosphoric acid solution in water（50:50、v/v）

流速：1.0 mL/min

温度：室温

検出器：SPA-20A UV/VIS

検出：254 nm

収集および解析のソフトウェアとして LC Solution version 1.24 SP1（島津製作所株式会社）を用いた。混合液の pH は室温（21.6 °C）で pH メーター（Horiba Navi F52、堀場製作所株式会社）を使用して測定した。

また、乾燥させた沈殿物の粉末 X 線回折スペクトルも取得した。X 線回折スペクトルは RINT-1400 X-ray diffractometer（XRD、リガク株式会社）を用いて記録した。これらの測定は、ステップスキャンモードで毎分 2.0°のスキャンスピードで 5° から 35° 2θ の間で、X 線は Cu K-ALPHA/40KV/40mA の条件で行った。

### 2-2-3 NMR 測定

全ての NMR 測定は 30 °C で JEOL JMN-LA500 spectrometer ( $^1\text{H}$ :500MHz、11.7T) を使用して行った。テトラメチルシランは化学シフトの内部基準物質として用いた。PHT 末と 5% グルコース輸液の混合液から集めた沈殿物は、1M NaOH 重水溶液に溶解して試料とした。加えて、重水で希釈した PHT 注射剤と 5% グルコース輸液/重水混合液から回収した上澄み液を分析した。

### 2-2-4 PHT 注射剤希釈液の溶解安定性評価

異なる pH 値で PHT の飽和水溶液を準備するために、注射用水に過剰量の PHT 末を加えて飽和溶液を作成し、HCl または NaOH 水溶液で pH を調節した。そ

これらの pH 値を測定した後、上澄み液を遠心分離して分取し、PHT 濃度を HPLC で測定した。HPLC の分析条件は 2-2-2 と同様で行った。

また、本研究では 10 %PG 水溶液の飽和溶液についても同様の検討を行った。異なる pH 値の PHT 飽和水溶液を上記と同じように作成し、pH 値を測定した後、上澄み液 5.4 mL を遠心分離して分取し PG 0.6 mL と混合した。なお、この 10 % という濃度は、4 倍希釈した PHT 注射液中の PG 濃度に相当する。続いて、輸液で希釈した際の PHT 溶解安定性を評価した。希釈液には、生理食塩液、注射用水、およびグルコース輸液を用い、任意の割合で PHT 注射剤を希釈したのちに、それらの pH を測定し、溶解度との関係を考察した。



## 2-3 結果

### 2-3-1 グルコース輸液希釈に伴う PHT 注射剤の析出現象の特徴

PHT 注射液希釈液の外観を観察した。試料調製のため、PHT 注射剤は各注射液（生理食塩液、注射用水、5 %グルコース輸液）で 4 倍希釈して、一晚室温に放置した。その結果、5 %グルコース輸液では相当量の沈殿物が観察されたが、生理食塩液と注射用水を用いた希釈液では析出が観察されなかった（Fig. 5a）。5 %グルコース輸液混合液の pH は 10.68 で、生理食塩液（pH=11.08）や注射用水（pH=11.00）と比べて非常に低かった（Table 5）。

序論で述べた通り、PHT の析出現象の主な理由は、希釈に伴う PHT 注射剤の pH の低下によると考えられている。そこで、本研究では、PHT 注射剤の pH の低下に伴う析出現象を理解するため、HCl 水溶液を希釈液として同様の検討を行った。すなわち、本研究では、HCl 水溶液希釈液で観察される析出現象を、単純な pH 低下によって生じた現象と見なした。検討の結果、HCl 水溶液 3.3 mM 以上で顕著な沈殿が認められ（Fig. 5b、Table 5）、沈殿物の量は HCl 水溶液濃度に比例して増加した。また、この検討によって、5 %グルコース輸液希釈液の析出様式が HCl 水溶液混合液で観察されたものと異なることが示唆された。例えば、HCl 水溶液で希釈した PHT 注射剤は直ちに白濁し、短時間内で沈殿物が生じたのに対し、5 %グルコース輸液で希釈した PHT 注射剤では、少なくとも 30 分かけてゆっくりと沈殿物が形成される様子が観察された。また、形成した沈殿物の質感も異なっており、5 %グルコース輸液希釈液の沈殿物は、HCl 水溶液希釈液で観察されるものよりかさ高かった（Fig. 5）。顕微鏡観察で、5 %グルコース輸液希釈液中の結晶は、HCl 水溶液希釈液中のものよりも長くて太い（5 %グルコース輸液希釈液は 300  $\mu\text{m}$  以上、HCl 水溶液希釈液は 100-200  $\mu\text{m}$ ）ことが明らかとなった（Fig. 6）。

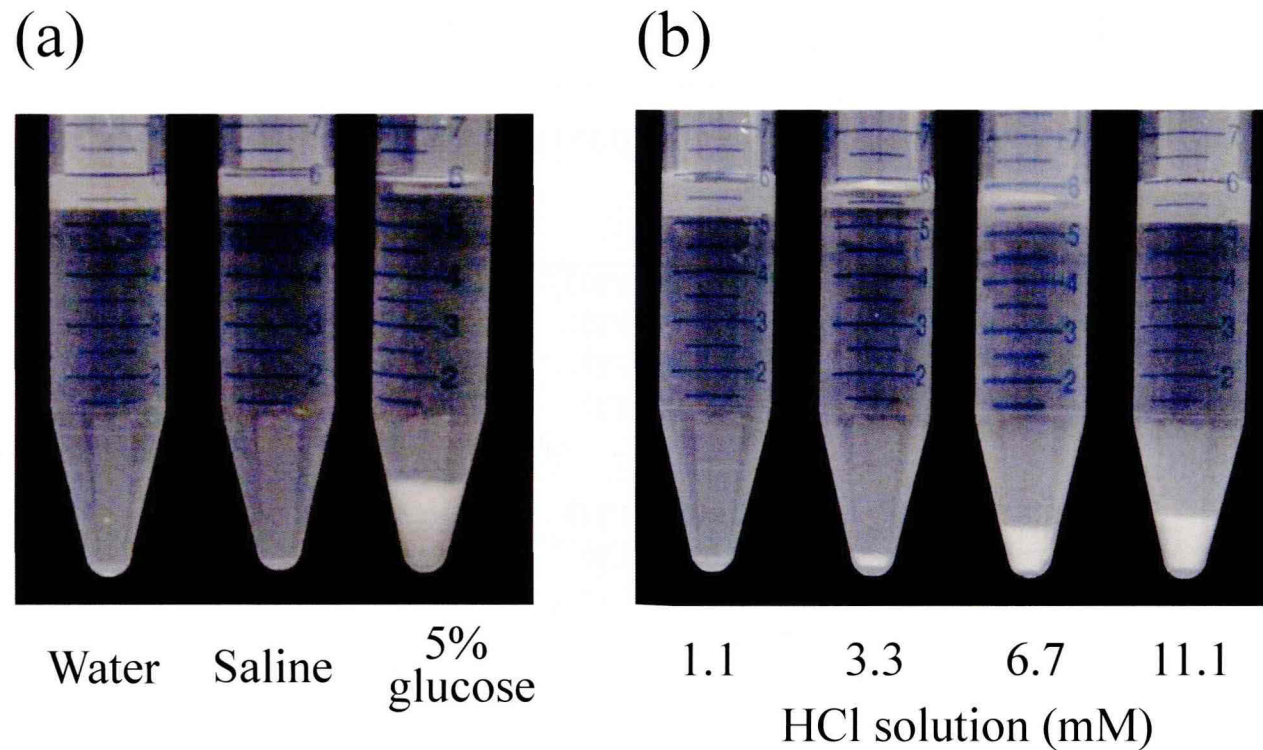


Fig. 5. Visual aspects of phenytoin sodium injection admixtures. (a) Purified water, saline, and 5% glucose infusion fluid; (b) HCl aqueous solutions with different concentrations (1.1-11.1 mM). The dilution ratio of admixtures was 4× (1:3 ratio of injectable phenytoin to dilution fluids).

Table 5 pH values of phenytoin sodium injection with various fluids.

Dilution fluids <sup>a</sup>	pH
<b>5% glucose infusion fluid</b> (Otsuka glucose injection 5%)	10.68
<b>Saline</b>	11.08
<b>Water</b>	11.00
<b>HCl aqueous solution</b>	
(1.1 mM)	10.76
(3.3 mM)	10.70
(6.7 mM)	10.64
(11.1 mM)	10.61
<b>Glucose aqueous solution<sup>b</sup></b>	
(1.0 %)	10.92
(2.5 %)	11.02
(5.0 %)	10.98
(10.0 %)	10.93

<sup>a</sup>Phenytoin sodium injection was mixed with infusion fluids at a dilution ratio of 1:3 (injectable phenytoin to glucose aqueous solutions).

<sup>b</sup>Glucose solutions with different concentrations were prepared by dissolving the designated amount of glucose in purified water.

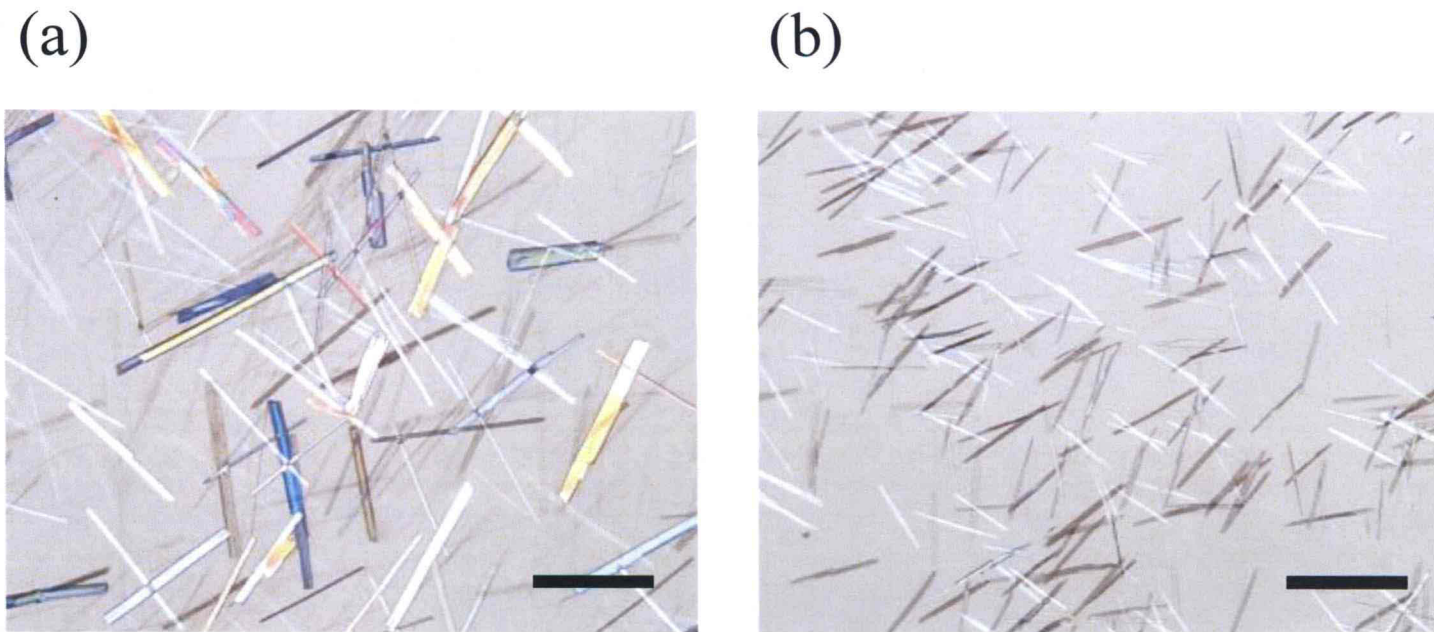


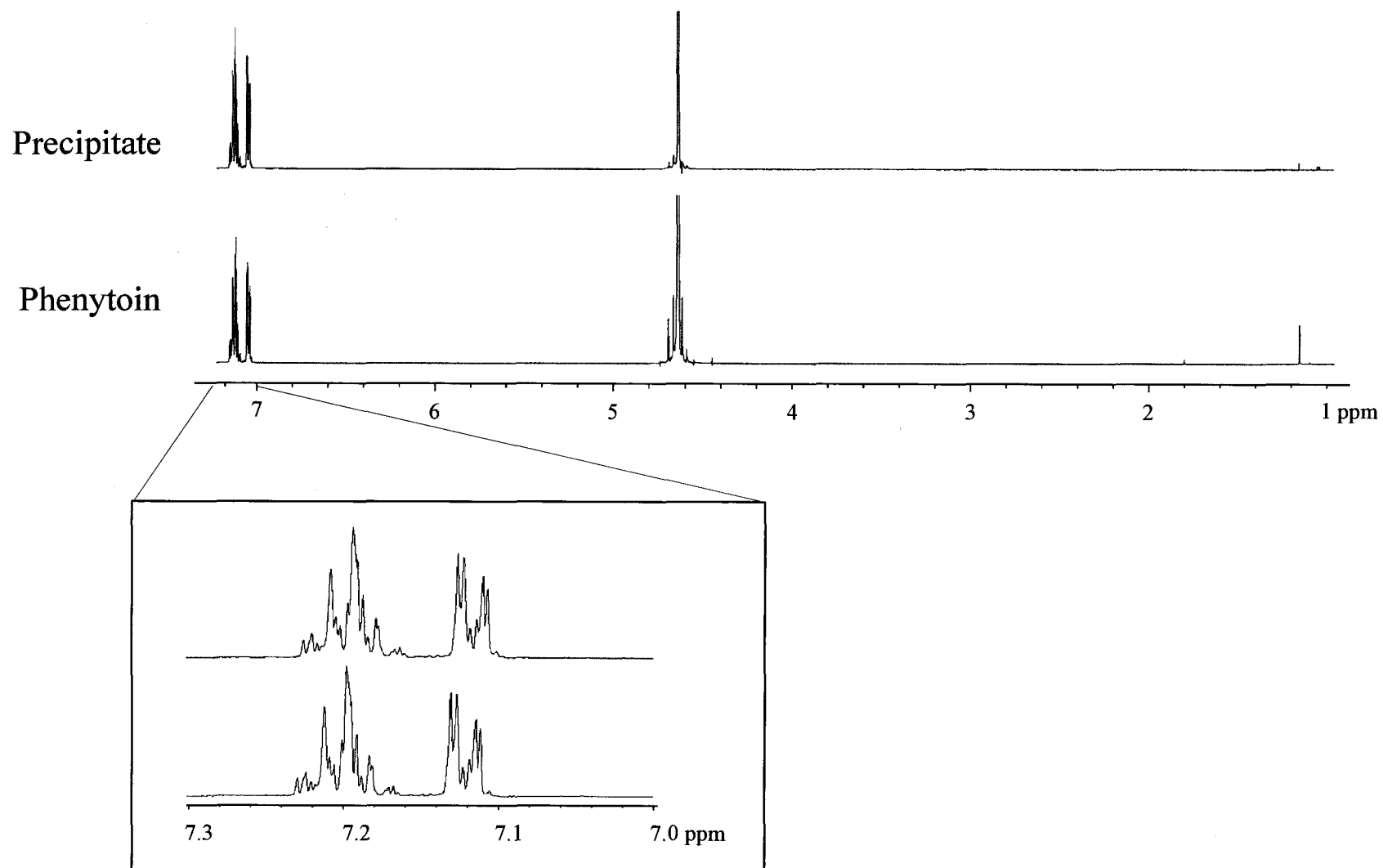
Fig. 6. Micrographs of phenytoin crystals from (a) a 5% glucose infusion fluid admixture and (b) an HCl aqueous solution admixture. The dilution ratio of admixtures was  $4\times$  (1:3 ratio of injectable phenytoin to dilution fluids). Each scale bar represents 200  $\mu\text{m}$ .

5 %グルコース輸液希釈液から集めた沈殿物の NMR スペクトルを取得した。Fig. 7 に示すように、沈殿物のスペクトルパターンは純粋な PHT のものとよく合致していた。そして、他の成分（例えば、グルコース、PG、エタノール）に由来するピークは観察されなかった。よって、沈殿物は大部分が PHT から成ることが明らかとなった。さらに、結晶形が同じであることを確認するために、HCl 水溶液希釈液とグルコース輸液希釈液から集めた沈殿物の X 線回折スペクトルを比較した。Fig. 8 に示すように、X 線回折スペクトルのピークはともによく合致しており、同じ結晶形であることが明らかになった。

希釈液中のグルコース濃度の変化に伴う沈殿量の変化を検討するために、1.0-10.0 %のグルコース輸液を調製して PHT 注射液を希釈した。集めた沈殿物の量は、グルコースの濃度に比例して増加した (Fig. 9)。より長く太い結晶は Fig. 6a に示したものと類似しているように見えた。そして、結晶は HCl 水溶液希釈液で形成される結晶 (データ不掲載) と異なった。1.0、2.5、5.0、10.0 %のグルコース輸液希釈液はそれぞれ pH 10.92、11.02、10.98、10.93 となり、HCl 水溶液で希釈した時に析出が起こり始める pH より少し高くなった (Table 5)。このことから、グルコース輸液と混合することによって誘発される析出現象の一部が、pH の変化とは無関係であることを示唆している。

### 2-3-2 NMR 測定

希釈した PHT 注射液の NMR スペクトルを Fig. 10 に示す。PHT 注射液に含まれる PG に対応しているピーク (3.2-3.8 と 1 ppm) は、希釈液を重水から 5 %グルコース/重水に変えることによってより高磁場へ変化した (Fig. 10)。同様に、グルコースのピーク (およそ 5.1 と 4.5 ppm) は PHT 注射液と混合することによってより高磁場へ変化した (データ不掲載)。したがって、グルコースが混



35

Fig. 7.  $^1\text{H-NMR}$  spectra of the precipitate from a 5% glucose infusion fluid admixture. The precipitate that was separated was dissolved in 1 M NaOH deuterium oxide solution. Phenytoin sodium powder was also dissolved in the solution.

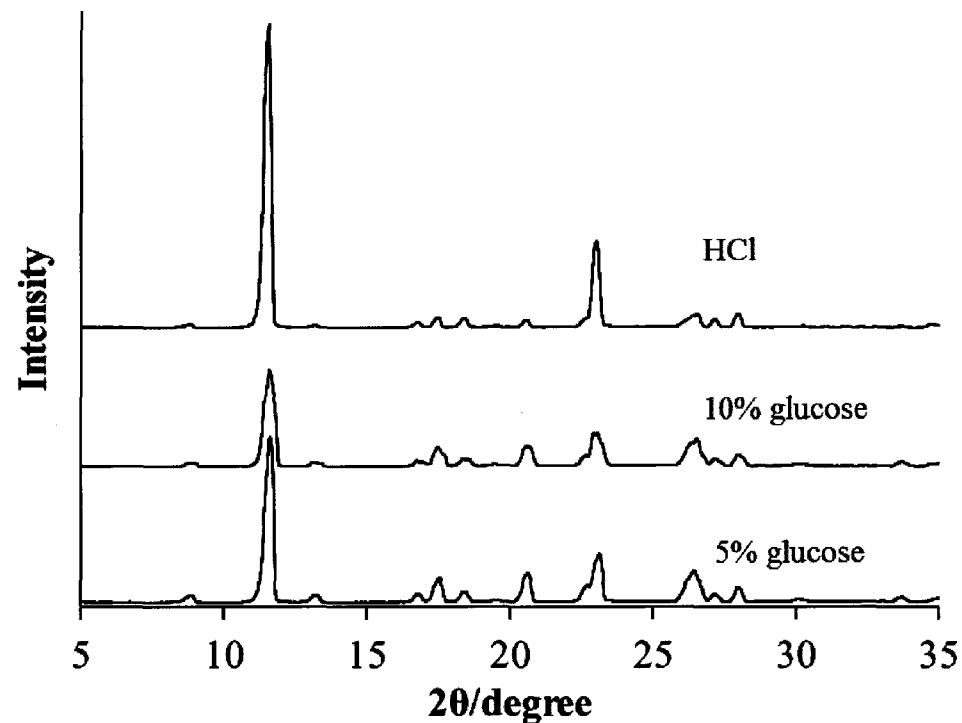


Fig. 8. XRD spectra of phenytoin crystals collected from glucose infusion fluid and HCl aqueous solution admixtures. The phenytoin sodium injection was mixed with 5% and 10% aqueous glucose solutions and HCl aqueous solution (11.1 mM) at a dilution ratio of 1:3 (injectable phenytoin to aqueous glucose solutions. 5% aqueous glucose solution is the commercial product (Otsuka glucose injection 5%). The XRD spectra were acquired after drying the collected crystals.

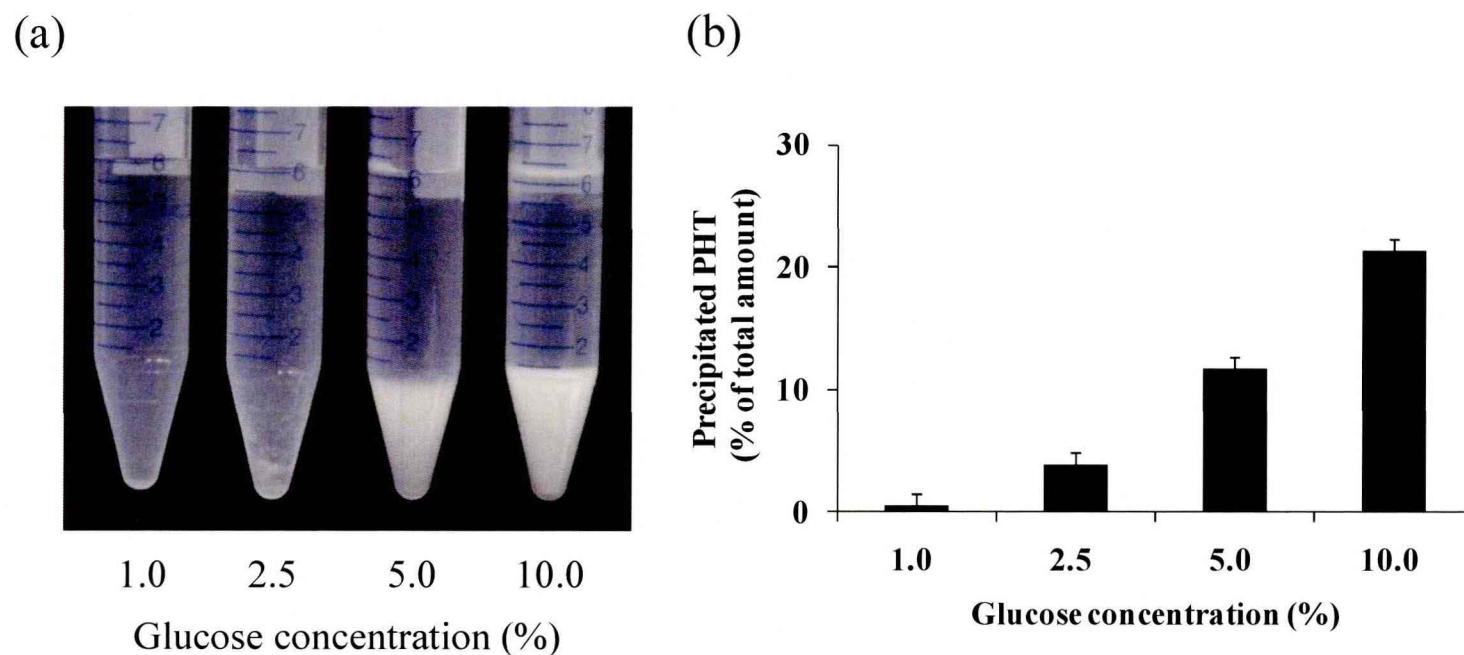


Fig. 9. Effect of glucose concentration in dilution media on the precipitation of phenytoin. (a) Visual aspects of glucose aqueous solution admixtures. Phenytoin sodium injection solution was mixed with glucose aqueous solutions prepared to different concentrations, ranging from 1.0 to 10.0% at a dilution ratio of 1:3 (injectable phenytoin to glucose aqueous solutions), and then the admixtures were left at room temperature for one night. (b) The amount of phenytoin precipitated in the admixtures as a function of glucose concentration. Each value represents the mean  $\pm$  S.D. ( $n = 3$ ).



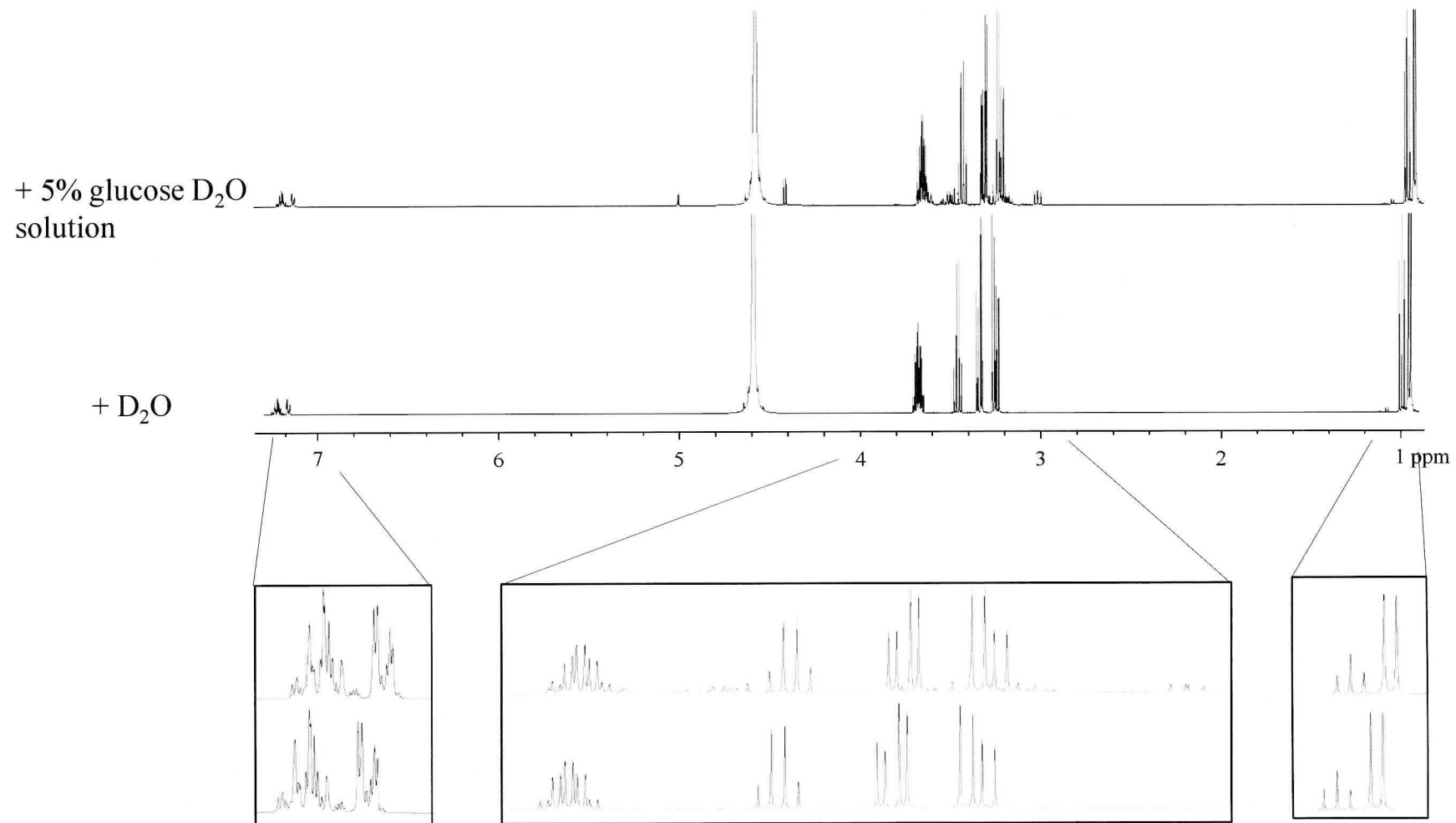


Fig. 10.  $^1\text{H-NMR}$  spectra of phenytoin sodium injection diluted with 5% glucose/deuterium oxide or deuterium oxide.

合液中の PG に影響を及ぼしていることが示唆された。

さらに、5 %グルコース/重水で希釈後の PHT 注射液の two-dimension nuclear overhauser effect spectroscopy (2D-NOESY) スペクトルを取得した。2D-NOESY のクロスピークは、空間的に近接する 2 つの水素原子を表わす。PG の水素に  $\alpha$  グルコースと  $\beta$  グルコースの水素の近接を示すクロスピークが観察された (Fig. 11)。

### 2-3-3 PHT 注射剤希釈液の溶解安定性評価

様々な輸液で PHT の pH-溶解度曲線を測定した。その結果、pH は 9.5-11.1 の範囲で、注射用水、10 %PG 水溶液いずれも非常に良好な相関性のある pH-溶解度曲線が得られた (Fig. 12a)。それぞれの水溶液において、溶解度曲線以下の濃度であれば、PHT は安定に溶解できるといえる。10 %PG の pH-溶解度曲線の方が注射用水のものよりも上に位置しているため、この部分が PG によって上昇した PHT の溶解度だと考えることができる。また、5 %グルコース輸液の pH-溶解度曲線を測定した結果、注射用水で得られる pH-溶解度曲線と一致した (Fig. 12b)。よって、PHT の溶解度にグルコースの添加の有無は影響しないことが明らかとなった。

注射用水および 10 %PG 水溶液を溶媒として PHT の pH-溶解度曲線を求めた。その結果、pH 9.5-11.1 の範囲で、注射用水、10 %PG 水溶液いずれも非常に良好な相関性のある pH-溶解度曲線が得られた (Fig. 12a)。それぞれの水溶液において、溶解度曲線以下の濃度であれば、PHT は安定に溶解していると言える。10 % PG の pH-溶解度曲線の方が注射用水のものよりも上に位置しているため、この部分が PG の可溶化能によって上昇した PHT の溶解度だと言える。また、5 %グルコース輸液の pH と溶解度との関係をプロットしたところ、注射用水で

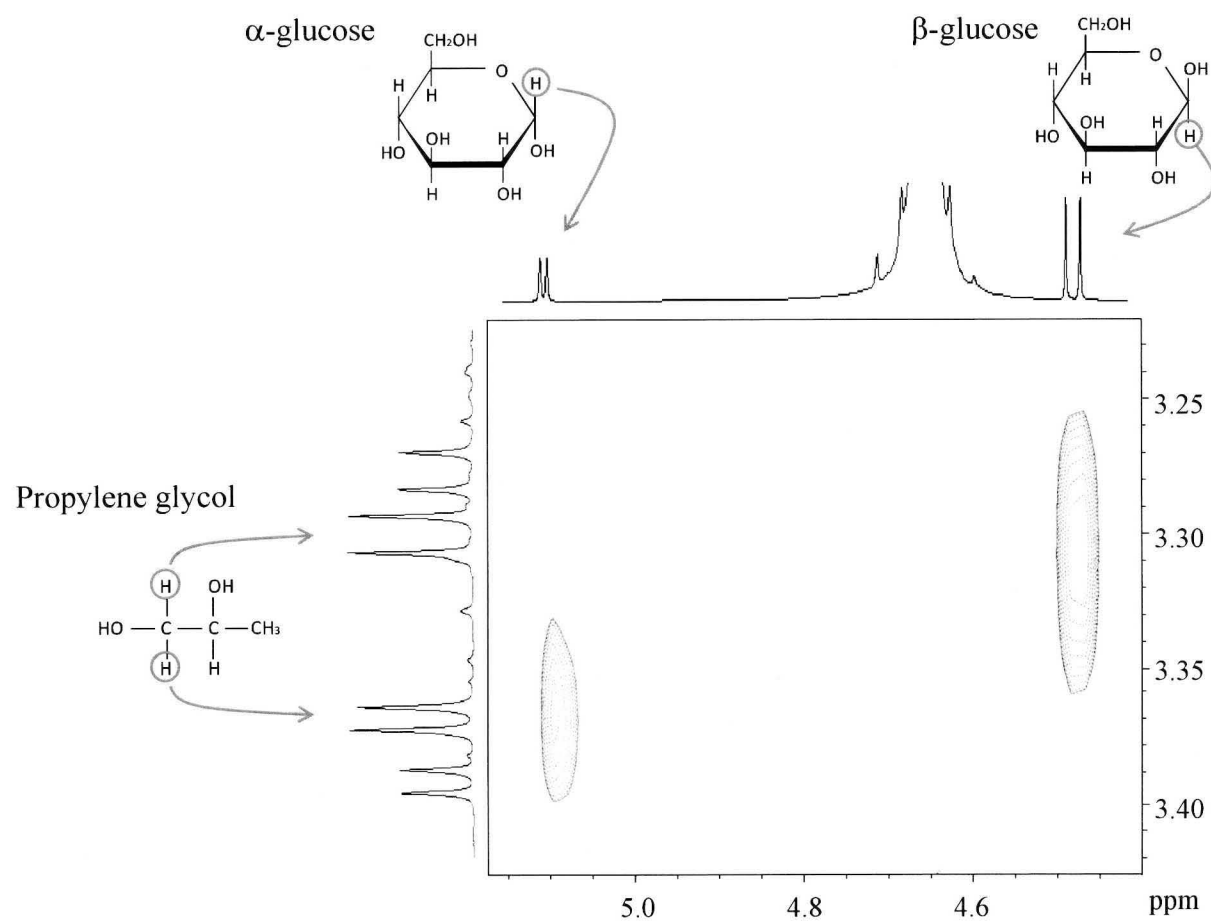


Fig. 11. 2D-NOESY spectrum of phenytoin sodium injection diluted with 5% glucose/deuterium oxide.

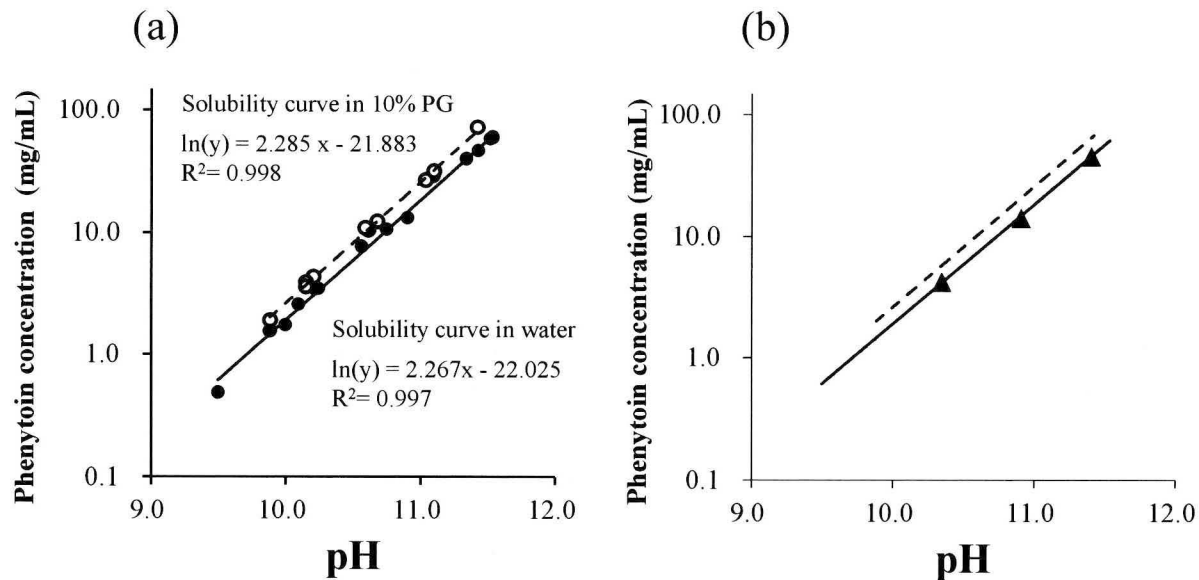


Fig. 12. (a) Solubility of phenytoin in (●) water and (○) 10% (v/v) PG aqueous solution at different pH values. Saturated aqueous solutions of phenytoin at different pH values were prepared by suspending an excess amount of phenytoin sodium powder (not phenytoin sodium injection solution), and their pH and the solubility of phenytoin were measured at 21.6 °C. The solid and dotted lines in (a) and (b) represent the pH–solubility curves of phenytoin in water and in 10% (v/v) PG aqueous solution, respectively. (b) Solubility of phenytoin in (▲) 5% glucose infusion fluids.

得られる pH-溶解度曲線に一致していた (Fig. 12b)。このことから、グルコースは PHT の溶解度に直接影響しないことが明らかとなった。

PHT 注射剤を各種希釈液で希釈したときの pH と PHT 濃度との関係を Fig. 13 に示す。様々な輸液で 4 倍希釈した PHT 注射剤の pH を比較したところ、従来からの知見通り、5 %グルコース輸液で希釈した場合の pH は、生理食塩液や注射用水の時と比べ低い値を示した。また、生理食塩液や注射用水については、希釈率を 50 倍まで変化させながら pH を測定した (4 倍、10 倍、20 倍、50 倍希釈後の PHT の濃度はそれぞれ、11.5、4.60、2.30、0.92 mg/mL を示す)。Fig. 13 に示すように、生理食塩液と注射用水で希釈倍率が上がるほど pH は低下していった。生理食塩液や注射用水を希釈液として用いた場合、50 倍希釈までのいずれの実験点も注射用水の pH-溶解度曲線より下の領域に位置しており、希釈液に含まれる PHT は、PG の可溶化作用なしで、十分に溶解できることが明らかとなった。5 %グルコース輸液で 4 倍希釈した実験点は、10 %PG 水溶液と注射用水の pH-溶解度曲線の間位置した。よって、PG の可溶化作用が完全に作用している限り、PHT は完全に溶解できることが明らかとなった。

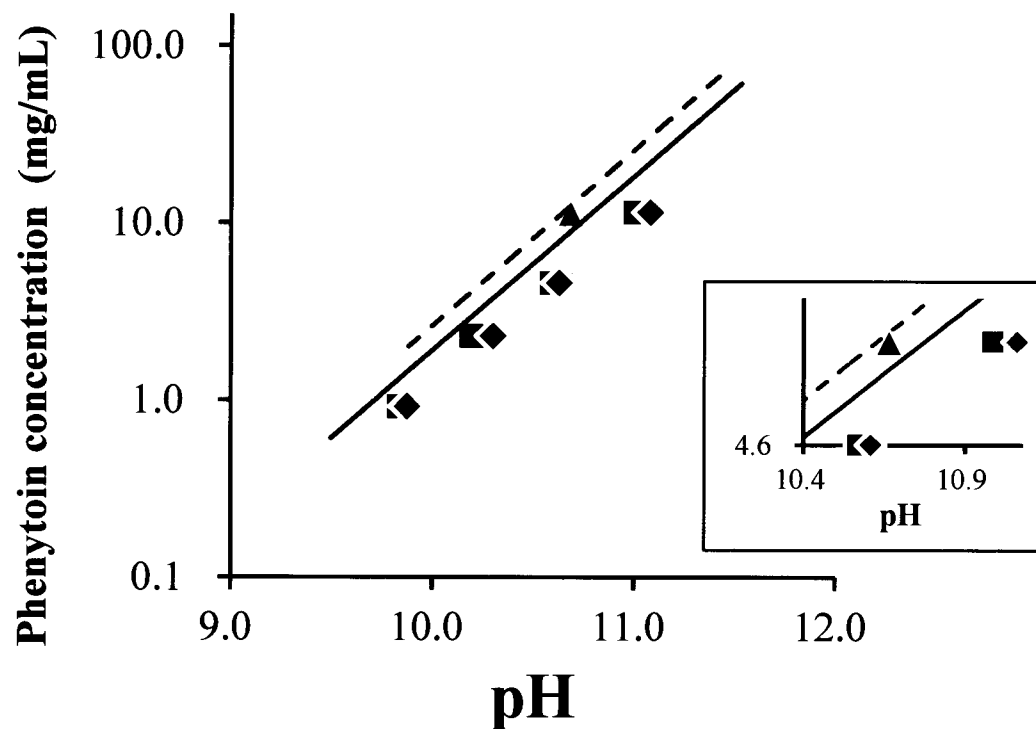


Fig. 13. Change in pH values of the phenytoin sodium injection after dilution with (▲) 5% glucose infusion fluid, (◆) saline, and (■) purified water. The concentration of phenytoin in the injection after 4×, 10×, 20×, and 50× dilution was 11.5, 4.60, 2.30, and 0.92 mg/mL, respectively. The solid and the dotted lines represent the pH-solubility curves of phenytoin in water and 10% (v/v) PG aqueous solution shown in Fig. 12a.

## 2-4 考察

実験結果より、5 %グルコース輸液によって起こる PHT の析出現象には、輸液との混合に伴う pH 低下以外の要因が存在していることが強く示された。HCl 水溶液を用いた場合と比較して、5 %グルコース輸液で希釈した場合には、沈殿物の形成はゆっくり起こり、そして、生じた沈殿物はより長くて太い形状をしていた (Fig. 6)。また、NMR 測定によって、沈殿物が PHT の結晶であることが明らかとなった (Fig. 7)。なお、PHT の晶癖は形態や成長速度のような物理的条件によってかなり影響されることが知られている<sup>41)</sup>。一方で、これまでに PHT が結晶多形を持っているという報告はない。グルコース輸液希釈液から集めた沈殿物の X 線回折スペクトルパターンは HCl 水溶液希釈液のものと同じであり、このことは、これまでの知見と一致している。グルコース輸液中での、PHT 結晶化は非常に穏やかに進行し、成長反応が終了するまでに時間がかかるため、より長く太い結晶が形成されると考えられる。また、結晶の形成量にグルコース濃度は大きく影響し、析出現象の一部は pH とは無関係であることなどが特徴として挙げられる。

グルコース輸液希釈液中の成分間の分子間相互作用を検討するために、<sup>1</sup>H-NMR と 2D-NOESY スペクトルを取得した。NMR 測定の結果、希釈液中でグルコースと PG が相互作用することが示唆された。PG は可溶化剤として PHT 注射剤に配合されており、この相互作用はグルコース輸液希釈によって生じる特徴的な PHT 析出現象に深く関与していると考えられる。すなわち、希釈液としてグルコース輸液を用いた場合、グルコースが PHT 注射剤中の PG と特異的に相互作用することで PG の可溶化能を減弱させ、結果として、PHT の析出を促進するといった機序が考えられる。なお、実験結果を考え合わせると、この相互作用は pH とは無関係に徐々に進行すると考えられる。

続いて、本研究では、注射用水と 10 %PG 水溶液を溶媒として、PHT の pH-溶解度曲線を測定した。なお、PG の濃度 10 %は、PHT 注射剤を 4 倍希釈した時の希釈液中の PG 濃度に相当する。実験の結果、いずれの溶解度曲線も、非常に良好な相関性が得られた (Fig. 12)。なお、Dill らは、25°C における PHT の溶解度を pH 1-7 の範囲では 14  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、pH 9.1(ホウ酸緩衝液)では 165  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、pH 10.0 (水酸化ナトリウム)では 1.52  $\text{mg}/\text{mL}$  と報告している<sup>42)</sup>。我々の pH-溶解度曲線では、pH 10.0 で水への溶解度は 1.90  $\text{mg}/\text{mL}$  と算出され、得られた値は Dill らと同程度であり、この実験手法の妥当性を示している。

pH-溶解度曲線を用いて、PHT 注射剤に含まれる PHT が希釈後完全に溶解されているかを調査した。興味深いことに、5 %グルコース輸液で 4 倍希釈した実験点は、10 %PG 水溶液と注射用水の溶解度曲線の間に位置した (Fig. 13)。このことは、5 %グルコース輸液で希釈した場合、全ての PHT を溶解するためには PG の可溶化作用が必要であることを表している。しかしながら、実際のところ、グルコース輸液希釈液中では相当量の沈殿物が観察された (Fig. 5)。この結果より、グルコース輸液希釈液中では、多くの PG は可溶化剤として作用していないと考えられる。また、5 %グルコース輸液希釈液中の PHT 溶解度は注射用水中で観察されたのとよく一致しており (Fig. 12b)、グルコース自体は PHT の溶解度に影響を及ぼさないことから、上記の PHT 析出現象への間接的なグルコース輸液の関与は、妥当な機構であると考えられる。

5 %グルコース輸液希釈液と対照的に、注射用水や生理食塩液を希釈液として用いた場合、50 倍希釈までのいずれの実験点も注射用水の pH-溶解度曲線より下の領域に位置しており、希釈液に含まれる PHT は、PG の可溶化作用なしで、十分に溶解できることが示された (Fig. 13)。事実、密閉管に保存した試験液からは、少なくとも 24 時間までは PHT の析出は観察されなかった (データ



不掲載)。また、予試験として、さらに 100 倍の希釈率でも同様に検討を行った。その結果、pH が不安定なため正確な pH が測定されなかったが、少なくとも 24 時間までは析出が観察されなかった（データ不掲載）。多くの著者は生理食塩液中で PHT ナトリウム注射液は 5 % グルコース輸液中と異なり数時間は安定であると述べている<sup>28,30,34,35,38</sup>。我々の結果はこれらの報告を支持している。

以上の結果より、生理食塩液や注射用水で希釈される PHT 注射剤が安定で、PHT の析出を心配することなく、点滴静注に供することができるといえる。しかしながら、この結論を下す前に、生理食塩液や乳酸添加リンゲル液で希釈した場合でも著明な PHT の析出が起きると、一部の著者が報告していること<sup>31,32</sup>についても検討する必要がある。文献によるとこれらの実験はいずれも開放系で行われており、溶媒の蒸発や空気中の二酸化炭素の吸収による pH の低下によって PHT が析出している可能性が考えられる。そこで、同じような条件で PHT 析出が生じるか否かを確認した。すなわち、生理食塩液希釈液をスライドガラス（開放系）に置くことによって観察した。その結果、密閉管では、析出の見られなかった試料からも、2 時間以内に著しい PHT の析出が生じることが明らかになった（データ不掲載）。この結果より、我々は、どのような希釈液からも PHT が析出する恐れがあることを念頭に置く必要がある。しかしながら、静脈注射で投与される PHT 注射剤は空気にほとんどさらされず、開放系よりも密閉管の状況に近いと考えられる。したがって、開放系で起きる著明な析出現象が臨床において重大な問題とはならないと考える。事実、点滴ラインに生理食塩液や注射用水の希釈液を流して、実験全体を通じて析出が点滴ラインとバッグに観察されないことを確認している（データ不掲載）。以上の結果より、生理食塩液や注射用水が希釈液として使われる限り、PHT の析出を心配することなく、点滴静注することができると考えられる。

## 2-5 小括

PHT 注射液をグルコース輸液で希釈した時に生じる著しい PHT 析出現象の機構を明らかにした。グルコース輸液による希釈は、PHT 注射剤の pH を低下させるだけではなく、グルコースが注射剤中の PG と特異的に相互作用することで PG の可溶化能を減弱させ、その結果として、PHT の析出を促進する。したがって、グルコース輸液は、PHT 注射剤の希釈液としては適さない。一方、グルコースを含まない生理食塩液や注射用水で希釈された PHT 注射液は安定であり、析出を心配せずに点滴静注に供することができると考えられる。以上、本研究は、PHT 注射剤の臨床使用に対して有意義に知見になると考えられる。

## 総括

医師や看護師、薬剤師など、さまざまなコメディカル、専門職が一体となったチーム医療が進む中、薬剤師の果たす役割も大きく変化してきた。医薬品の適正使用の責務を果たすには、薬剤師の専門性、専門職としての資質の担保が不可欠である。また、後発医薬品の種類が増加するなど、薬剤に関する幅広い知識が必要とされている。そのような状況の中、薬剤師が専門とする分野として剤形や配合変化がある。

本研究では、より安全かつ確実な薬物療法を提供することを目的に剤形に着目して、医療現場で汎用される剤形である錠剤・注射剤について検討を行った。

錠剤を分割することで、断面積の増加や断面の形状変化などにより、分割後の薬剤溶出が増えて、薬物溶出挙動が変化することが明らかとなった。

PHT 注射液の希釈液としてグルコース輸液を用いた場合、pH は生理食塩液や注射用水よりも著しく低下するだけでなく、グルコースが注射剤中の PG と特異的に相互作用することを明らかにした。また、生理食塩液と注射用水で希釈される PHT 注射液が安定溶液であることを証明した。

近年は、チーム医療や **personalized medication** が行われており、きめ細かな薬物治療を行うため病棟での薬剤師の活動も活発になってきている。実際に使用する患者の話を聴くことで、薬剤の剤形などについて問題点を抽出していくことは重要であり、医療現場のニーズに応じた適切な剤形や投与方法を検討していくことが必要である。本研究で得られた知見は効果や副作用発現の予測や患者の負担軽減など日常の医療現場で有益な情報になるものと考えられる。

## 謝辞

本研究に際し、終始御指導、御鞭撻を賜りました星薬科大学 薬剤学教室 教授 高山幸三先生に深く感謝いたします。

本研究の推進および実施にあたり、終始御指導と御協力を賜りました星薬科大学 薬剤学教室 助教 大貫義則先生に謹んで深く御礼申し上げます。

本研究において御助言、御協力を頂きました星薬科大学 薬学部 池上眞由美先生に心より御礼申し上げます。

本研究の遂行にあたり、多大な御協力を頂きました星薬科大学 薬剤学教室 林祥弘氏に心より御礼申し上げます。

本研究において御助言、ご協力を頂きました星薬科大学 薬剤学教室の諸氏に感謝致します。

## 引用文献

- 1) 厚生労働省医政局長通知：医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について (医政発 0430 第 1 号), (2010).
- 2) Ministry of Health, Labour and Welfare, Annual Report on the Survey of Pharmaceutical Industry Productions, (2009).
- 3) 伊東明彦, 福室憲治, 三浦重三, 早川栄治, 新規な割線入りフィルムコーティング錠の分割性評価, 病院薬学, 25, 231-238 (1999).
- 4) 由井則之, 松村久男, 早勢伸正, 大滝康一, 原千恵子, 栗屋敏雄, 松野至洋, 藤沢芳則, 松原和夫, トリアゾラム 0.25mg 錠の半分割錠とトリアゾラム 0.125mg 錠における溶出挙動の違い, Prog. Med. 29, 3061-3066 (2009).
- 5) 松本茂, 斎藤彌, 輸液製剤調製におけるチェックの実際, 薬局, 47, 989-994 (1996).
- 6) Peabody JL, Neese AL, Philip AG, Lucey JF, Soyka LF, Transcutaneous oxygen monitoring in aminophylline-treated apneic infants. Pediatrics, 62, 698-701 (1978).
- 7) Hedner T, Hedner J, Jonason J, Wessberg P, Effects of theophylline on adenosine-induced respiratory depression in the preterm rabbit, Eur J Respir Dis., 65, 153-156 (1984).
- 8) Heyman E, Ohlsson A, Heyman Z, Fong K, The effect of aminophylline on the excursions of the diaphragm in preterm neonates. A randomized double-blind controlled study, 80, 308-315 (1991).
- 9) Sutton PP, Pavia D, Bateman JR, Clarke SW, The effect of oral aminophylline on lung mucociliary clearance in man. Chest, 80, 889-892 (1981).

- 10)Tohda Y, Kubo H, Iwanaga T, Fukuoka M, Nakajima S, Influence of theophylline on activated lymphocytes and eosinophils in peripheral blood and sputum, *J Int Med Res.*, 29, 528-536 (2001).
- 11)Iiboshi H, Ashitani J, Katoh S, Sano A, Matsumoto N, Mukae H, Nakazato M, Long-term treatment with theophylline reduces neutrophils, interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in the sputum of patients with chronic obstructive pulmonary disease, *Pulm Pharmacol Ther.*, 20, 46-51, (2007).
- 12)Sullivan P, Bekir S, Jaffar Z, Page C, Jeffery P, Costello J, Anti-inflammatory effects of low-dose oral theophylline in atopic asthma, *Lancet*, 343, 1006-1008 (1994).
- 13)Lim S, Tomita K, Caramori G, Jatakanon A, Oliver B, Keller A, Adcock I, Chung KF, Barnes PJ, Low-dose theophylline reduces eosinophilic inflammation but not exhaled nitric oxide in mild asthma, *Am J Respir Crit Care Med.*, 164, 273-276, (2001).
- 14)洞井由紀夫, 石崎高志, 薬物濃度モニタリングの最新動向 臨床医・薬剤師と TDM 血中薬物濃度測定の意義と臨床応用 6 テオフィリン: *Pharma Medica*, 6, 55-61 (1988).
- 15)Hendeles L, Weinberger MM, *Individualizing Drug Therapy: Practical Applications of Drug Monitoring, I.* New York, NY: Gross Townsend Frank Inc, 31-66 (1981).
- 16)JIS B 0601: (1994).
- 17)Moore JW, Flanner HH, Mathematical comparison of curves with an emphasis on in-vitro dissolution profiles. *Pharm. Tech.* 20, 64-74 (1996).
- 18)Polli JE, Rekhi GS, Augsburger LL, Shah VP, Methods to compare dissolution

- profiles and a rationale for wide dissolution specifications for metoprolol tartrate tablets, *J Pharm Sci.*, 86, 690-700 (1997).
- 19)Shah VP, Tsong Y, Sathe P, Liu JP, In vitro dissolution profile comparison--statistics and analysis of the similarity factor, *f2*, *Pharm Res.*, 15, 889-896 (1998).
- 20)Kikuchi S, Takayama K, Multivariate statistical approach to optimizing sustained-release tablet formulations containing diltiazem hydrochloride as a model highly water-soluble drug, *Int J Pharm.*, 386, 149-155 (2010).
- 21)FDA guidance for industry : Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms, August, 1997.
- 22)Agarwal SP, Blake MI, Determination of the pKa' value for 5,5-diphenylhydantoin, *J Pharm Sci.*, 57, 1434-1435 (1968).
- 23)大日本住友製薬株式会社, アレビアチン注 250mg 添付文書, 2010年7月改訂(第12版).
- 24)Unger AH, Sklaroff HJ, Fatalities following intravenous use of sodium diphenylhydantoin for cardiac arrhythmias. Report of two cases, *JAMA*, 200, 335-336 (1967).
- 25)Gellerman GL, Martinez C, Fatal ventricular fibrillation following intravenous sodium diphenylhydantoin therapy, *JAMA*, 200, 337-338 (1967).
- 26)Louis S, Kutt H, McDowell F, The cardiocirculatory changes caused by intravenous Dilantin and its solvent, *Am Heart J.*, 74, 523-529 (1967).
- 27)大日本住友製薬株式会社, アレビアチン注 250mg インタビューフォーム, 改訂15版, (2010).
- 28)Pfeifle CE, Adler DS, Gannaway WL, Phenytoin sodium solubility in three

- intravenous solutions, *Am J Hosp Pharm.*, 38, 358-362 (1981).
- 29) Bauman JL, Siepler JK, Fitzloff J, Phenytoin Crystallization in Intravenous Fluids, *Drug Intell. Clin. Pharm.*, 11, 646-649 (1977).
- 30) Cloyd JC, Bosch DE, Sawchuk RJ, Concentration-time profile of phenytoin after admixture with small volumes of intravenous fluids, *Am. J. Hosp. Pharm.*, 35, 45-48 (1978).
- 31) Giacona N, Bauman JL, Siepler JK, Crystallization of three phenytoin preparations in intravenous solutions, *Am. J. Hosp. Pharm.*, 39, 630-634 (1982).
- 32) Allen LV Jr, Levinson RS, Phisutsinthop D, Compatibility of various admixtures with secondary additives at Y-injection sites of intravenous administration sets, *Am. J. Hosp. Pharm.*, 34, 939-943 (1977).
- 33) Schroeder HG, DeLuca PP, A study on the in vitro precipitation of poorly soluble drugs from nonaqueous vehicles in human plasma, *Bull. Parenter. Drug Assoc.*, 28, 1-14 (1974).
- 34) Carmichael RR, Mahoney CD, Jeffrey LP, Solubility and stability of phenytoin sodium when mixed with intravenous solutions, *Am. J. Hosp. Pharm.*, 37, 95-98 (1980).
- 35) Biberdorf RI, Spurbeck GH, Phenytoin in IV fluids: results endorsed, *Drug Intell. Clin. Pharm.*, 12, 300-301 (1978).
- 36) Newton DW, Kluza RB, Prediction of phenytoin solubility in intravenous admixtures: physicochemical theory, *Am. J. Hosp. Pharm.*, 37, 1647-1651 (1980).
- 37) Yalkowsky SH, Valvani SC, Precipitation of Solubilized Drugs Due to Injection or Dilution. *Drug Intell. Clin. Pharm.*, 11, 417-419 (1977).
- 38) Salem RB, Yost RL, Torosian G, Davis FT, Wilder BJ, Investigation of the



- crystallization of phenytoin in normal saline, *Drug Intell. Clin. Pharm.*, 14, 605-608 (1980).
- 39) Bauman JL, Siepler JK, Phenytoin crystallization in intravenous fluids, *Am. J. Hosp. Pharm.*, 35, 20-21 (1978).
- 40) Li Z, Li Q, Simon S, Guven N, Borges K, Youan BB, Formulation of spray-dried phenytoin loaded poly(epsilon-caprolactone) microcarrier intended for brain delivery to treat epilepsy, *J. Pharm. Sci.*, 96, 1018-1030 (2007).
- 41) Nokhodchi A, Bolourtchian N, Dinarvand R, Crystal modification of phenytoin using different solvents and crystallization conditions, *Int. J. Pharm.*, 250, 85-97 (2003).
- 42) Dill WA, Glazko AJ, Kazenko A, Wolf LM, Studies on 5, 5'-diphenylhydantoin (dilantin) in animals and man, *J. Pharmacol. Exper. Ther.*, 118, 270-279 (1956).