

氏名（本籍）	石塚和美	（栃木県）
学位の種類	博士(薬学)	
学位記番号	甲第154号	
学位授与年月日	平成24年3月15日	
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当者	
学位論文の題名	医療現場における製剤適用の問題点とその解析	

論文審査委員	主査	教授	高山幸三
	副査	教授	杉山清
	副査	教授	大西啓

## 論文内容の要旨

### 1. 諸言

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、汎用される剤形として錠剤と注射剤がある。

錠剤の多くは割線が刻まれており、調剤現場では、薬用量の調節を目的として錠剤を分割することがしばしば行われている。一般的に割線は、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。また、注射薬は単独使用を原則としているが、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、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。

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、錠剤についてはテオフィリン錠剤の分割の有無による薬物溶出挙動の変化を、注射剤については、フェニトイン（PHT）注射剤の配合変化について詳細に検討した。

### 2. 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

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、患者の疾患や年齢、薬用量の調節などの理由により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。テオフィリンは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（製剤 A-E）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。

テオフィリン徐放性製剤を、分割せずに、あるいは、分割して溶出試験を行ったところ、全ての品目は分割することで、24時間後のテオフィリン溶出率が増大した。また、溶出曲線の類似度を測定するため、similarity factor:  $f_2$  を算出した。その結果、一部の製剤では、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。続いて、4、12および24時間後における薬物溶出率について二元配置分散分析を行った。解析の結果、品目の違いおよび分割の有無による有意な薬物溶出挙動への影響が明らかになった。さらに、これら2つの要因による薬物溶出挙動への影響を比較したところ、溶出試験の初期から終了にかけて、品目の違いよりも、分割の有無が溶出挙動に強く影響することが明らかになった。錠剤を分割することで薬物溶出率が著しく増大する理由としては、分割に伴う表面積の増大のほか、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が考えられる。

続いて、分割前後の溶出曲線の類似性が最も高かった製剤（製剤 A）と最も低かった製剤（製剤 C）を用いて、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。その結果、両製剤とも分割断面からの溶出挙動は極めてよく一致した。さらに、錠剤の分割した断面の形状を走査型電子顕微鏡および走査型レーザー顕微鏡を用いて観察した。その結果、溶出試験後に断面に空洞が認められ粗い断面へと変化した。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。

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と

なった。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ついては、分割により血中濃度が高くなる可能性があるため注意が必要である。

### 3. PHT 注射剤の希釈に伴う析出現象の機構解明

PHT は弱酸性の難溶解性薬物であるため、その注射剤は強アルカリ性 (pH 12) に調整され、可溶化剤として大量のプロピレングリコール (PG) とエタノールが配合されている。患者への投与は、副作用の危険性から急速静注を行うことができず、また、他剤と混合して投与することも薬剤の pH が低下して PHT が析出する恐れがあるために避けることが望ましい。しかし、臨床では、経験的に生理食塩液などの輸液で希釈され、点滴投与されることが多い。そこで、本研究では、PHT 注射剤の適切な使用方法を確立するため、様々な輸液で希釈したときの PHT の析出現象について検討し、その機構について考察を加えた。

生理食塩液、注射用水、または 5% グルコース輸液で、PHT 注射剤を希釈し、析出物を偏光顕微鏡で観察した。PHT 注射剤を生理食塩液または注射用水で希釈しても析出は見られなかったが、グルコース輸液で希釈すると、PHT の著しい析出が観察された。また、塩酸水溶液を用いて同様の検討を行い、pH による PHT 析出への影響を評価した。その結果、グルコース輸液の希釈に伴う PHT の析出は、単純に試料の pH が低下して生じたものではないことが示唆された。グルコース輸液で希釈した PHT 注射剤の 2D-NOESY (two-dimension nuclear overhauser effect spectroscopy) スペクトル測定を行った。混合液中では、PHT 注射剤に可溶化剤として配合されている PG がグルコースと特異的に相互作用していることが明らかになった。

PHT 注射剤を生理食塩液、注射用水、またはグルコース輸液により任意の割合で希釈したのち、pH を測定した。また、水または 10% PG 水溶液を溶媒として、PHT の pH-溶解度曲線を算出し、PHT 注射剤希釈液の安定性を検討した。その結果、グルコース輸液で 4 倍希釈した場合、試料中の 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が示された。一方、生理食塩液または注射用水を希釈液として PHT 注射剤を 4~50 倍希釈した場合、いずれも試料中の PHT は PG による可溶化作用なしで溶解することが明らかになった。

PHT 注射剤をグルコース輸液で希釈すると、グルコースが PHT 注射剤に可溶化剤として配合された PG と相互作用する。この相互作用は、PG による PHT の可溶化作用を減弱させ、結果として、PHT の析出を促進すると考えられる。

以上の結果から、(i) グルコース輸液は PHT 注射剤の希釈液には適さないこと、(ii) 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ことが明らかになった。

#### 4. 結論

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り、本研究では、医療現場で汎用される剤形である錠剤及び注射剤について問題点の一例を示した。

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 注射液の配合変化に関する研究では、グルコースによる特異的な PHT 析出促進作用を明らかにし、さらに、生理食塩液や注射用水を希釈液として用いる限り、PHT 注射剤は安定であることを証明した。

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。

## 論文審査の結果の要旨

調剤現場では、薬用量の調節を目的として錠剤の分割がしばしば行われる。一般に、錠剤の割線は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性が保証されることが望ましい。とく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。また、注射薬は単独使用を原則としているが、実際の医療現場では、単独で投与されることは少なく、輸液などに混合して投与されることが多い。その結果、配合変化が問題となることがある。

本研究では、より安全かつ確実な薬物療法の提供を目的とし、錠剤についてはテオフィリン錠剤の分割の有無による薬物溶出挙動の変化を、また、注射剤についてはフェニトイン注射剤の配合変化について詳細に検討した。以下に研究成果を要約する。

### 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

テオフィリンは、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。テオフィリンは血中濃度に注意し、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、治療上の観点からもきわめて重要である。本研究では、1日1回投与型のテオフィリン徐放性製剤5品目を選び、分割の有無による薬物溶出挙動の違いについてJP15 溶出試験法第2法（パドル法）により、詳細な検討を実施した。テオフィリン徐放性製剤を、分割せずに、あるいは、分割して溶出試験を行ったところ、全ての品目で分割により、24時間後のテオフィリン溶出率が增大した。また、溶出曲線の類似度を比較するため、similarity factor ( $f_2$ ) を算出した結果、一部の製剤では、錠剤を分割することで、薬物溶出性の著しい増大が見られた。また、分散分析の結果から、品目の違いよりも分割の有無の方が溶出挙動に強く影響することが明らかになった。溶出前後の分割断面の形状を走査型電子顕微鏡および走査型レーザー顕微鏡を用いて観察した。その結果、溶出試験後に断面に空洞が認められ、全体に粗な断面状態へと変化することが確認された。このような断面の形状変化は分割に伴う溶出挙動の変化の要因になるものと考えられる。

### フェニトイン注射剤の希釈に伴う析出現象の機構解明

フェニトインは弱酸性の難溶解性薬物であるため、その注射剤は強アルカリ性(pH12)に調整され、可溶化剤として大量のプロピレングリコールとエタノールが配合されている。患者への投与は、副作用の危険性から急速静注を行うことができず、また、他剤と混合して投与することも避けることが望ましい。しかし、臨床では経験的に生理食塩液などの輸液で希釈され、点滴投与されることが多い。本研究では、フェニトイン注射剤の適切な使用方法を確立するため、様々な輸液で希釈したときのフェニトインの析出現象について検討し、その機構について考察した。フェニトイン注射剤を生理食塩液または注射用水で希釈しても析出は見られなかったが、グルコース輸液で希釈すると、フェニトインの著しい析出が観察された。また、塩酸水溶液を用いて同様の検討を行い、pHによるフェニトイン析出への影響を評価した。その結果、グルコース輸液の希釈に伴うフェニトインの析出は、単に試料のpHが低下して生じたものではないことが示唆された。グルコース輸液で希釈したフェニトイン注射剤の2D-NOESYスペクトルよりフェニトイン注射剤に可溶化剤として配合されているプロピレングリコールがグルコースと特異的に相互作用していることが明らかになった。グルコース輸液で4倍希釈した場合、試料中のフェニトインを溶解するためにはプロピレングリコールの可溶化作用が必要であるが、生理食塩液または注射用水を希釈液として希釈した場合には、プロピレングリコールによる可溶化作用を必要とせずに溶解することが明らかになった。フェニトイン注射剤をグルコース輸液で希釈すると、グルコースがプロピレングリコールと相互作用する。この相互作用は、プロピレングリコールによるフェニトインの可溶化作用を減弱させ、フェニトインの析出を促進すると考えられる。これよりグルコース輸液はフェニトイン注射剤の希釈液には適さないこと、また生理食塩液や注射用水で希釈されたフェニトイン注射液は安定であり、析出を心配すること無く点滴静注に使用可能であることが明らかになった。

以上より、テオフィリン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が起こり、分割後の薬物溶出挙動が変化することが明らかとなった。また、フェニトイン注射液の配合変化では、グルコースによる特異的なフェニトインの析出促進を見だし、生理食塩液や注射用水を希釈液として用いる限り、フェニトイン注射剤は安定であることが証明された。本研究で得られた知見は、効果や副作用発現の予測、患者の負担軽減など日常の医療現場で有益な情報であり、博士(薬学)の学位にふさわしい内容である。