

学位論文要旨

簡易懸濁法における製剤からの薬物溶出性に関する研究

平成 27 年度

北海道医療大学大学院研究科

櫻田 渉

【目的】 経口製剤は服用性、安全性、ならびに携帯性などの観点から非常に優れた製剤であるが、高齢者などの嚥下能力が低下した患者にとって、経口製剤の服用は困難である場合が少なくない。近年、嚥下が困難な患者に対しては、胃ろうを造設して経管的な栄養剤の投与が行われており、錠剤やカプセル剤の投与に際しては、医療現場では錠末あるいは脱カプセルしたものを懸濁液として投与するケースが増えている。倉田らは、胃ろうを造設した患者への簡便な薬剤投与方法として簡易懸濁法を開発した。¹⁾ 簡易懸濁法は、経口投与する錠剤やカプセル剤を粉碎や脱カプセルすることなく 55℃の温湯で崩壊・懸濁し、胃ろうチューブを介して薬剤を胃内に投与する方法で、簡便かつ特殊な器具や手順を必要しない。この簡易懸濁法の実施の可否は、調製される懸濁液の胃ろうチューブ内における通過性に基づいて判断されている。一方で医薬品の承認申請の際に行われる溶出試験や崩壊試験では、55℃の温湯で扱う条件は設定されていない。また、徐放性や腸溶性などの製剤学的工夫が施された医薬品については、簡易懸濁法の施行によってその機能を損なう恐れがあるが、簡易懸濁法施行による医薬品の溶解性や溶出性への影響に関する報告は少ない。

そこで本研究では、簡易懸濁法施行時の薬物の溶解挙動について、以下の検討を行った。まず初めに、難水溶性薬物を含む錠剤あるいはカプセル剤を用い、簡易懸濁時の溶解度の変化について、先発医薬品と後発医薬品の比較を含めて検討した。次に、溶解性が異なる種々の薬剤を用いて簡易懸濁法施行後の溶出試験を実施し、その溶出挙動を検討するとともに、オレンジブック等において公開されている既存の溶出試験結果から薬剤を分類して、各群における共通した特徴について考察した。さらに、徐放性製剤や腸溶性製剤などの製剤学的工夫がなされた医薬品の中で、簡易懸濁法の実施が可能¹⁾とされているウラピジルカプセル（エブランチル[®]カプセル）を用いて、特殊製剤の溶出に対する簡易懸濁法施行の影響について検討した。

【方法】 簡易懸濁法は常法¹⁾に従い、ディスポーザブルシリンジに薬剤を 1 錠もしくは 1 カプセルとり、55℃の精製水 20 mL を採取して室温で 10 分間静置後、シリンジを 15 回転倒混和して懸濁液を調製した。溶出試験は第 16 改正日本薬局方（JP16）溶出試験法に従い、懸濁液を溶出試験第 1 液（pH 1.2）900 mL 中に直接投入後、パドル回転速度 50 rpm、37.0±0.5℃で試験を行い、経時的に採取した試験液中の薬物濃度を測定した。薬物の定量は分光光度計あるいは HPLC を用いて行った。公開されている薬剤の溶出試験結果は、オレンジブック総合版ホームページ<<http://www.jp-orangebook.gr.jp/>>より入手した。

【結果・考察】

1. 難水溶性薬物の簡易懸濁法施行時における溶解性²⁾ 難水溶性医薬品であるフェニトイン錠、プラナルカスト水和物カプセル、及びイブプロフェン錠を用いて簡易懸濁法を実施し、懸濁液中における薬物の溶解挙動を検討した。フェニトイン錠とプラナルカスト水和物カプセルでは簡易懸濁開始 5 分後における薬物濃度が最も高く、時間の経過とともに低下した。これは、薬物が温湯中で速やかに飽和溶解度に到達した後、液温の低下とともに溶解度が低下して析出したためと考えられた。一方、イブプロフェン錠は時間の経過とともに薬物濃度が徐々に増加した。この理由として、イブプロフェン錠の崩壊速度が遅いことや、イブプロフェンの結晶状

態、錠剤中の添加物の影響などが考えられた。これらの医薬品の後発品についても同様に簡易懸濁後の溶解度を比較したところ、プラシチン水和物カプセルならびにイブプロフェン錠で先発品と有意な差が認められた。簡易懸濁した医薬品を胃ろうチューブを介して投与する際には、簡易懸濁してから投与するまでの静置時間や、同じ医薬品でも製薬会社による添加物の差異などによって溶解挙動が変化し、投与後の血中濃度推移に影響を及ぼすことが示唆された。

2. 既存の溶出試験結果による薬剤の分類と簡易懸濁法施行による影響³⁾

2015年1月現在、オレンジブック総合版ホームページには688の医薬品成分の溶出試験結果が公表されている。これらの溶出試験結果を基に、速やかに溶出する薬剤（R群）としてグリクラジド錠、ファモチジン錠、サルブタモール硫酸塩錠、カルテオロール塩酸塩錠、カルベジロール錠を、穏やかに溶出して最終的にほぼ完全に溶出する薬剤（M群）としてプロプラノロール塩酸塩錠、ピンドロール錠、メトプロロール酒石酸塩錠を、溶出が非常に遅い薬剤（S群）としてフロセミド錠、イブプロフェン錠、グリメピリド錠、グリベンクラミド錠をモデル薬物として、簡易懸濁法の施行による溶出挙動への影響を検討した。

R群では、簡易懸濁法施行時で試験開始初期（5～10分）に有意な溶出量の増大が認められたがその程度は小さく、15分以降の溶出率は非施行時とほぼ同等になった。M群では簡易懸濁法施行により試験開始初期において非施行時の2倍以上の溶出量の増大が認められたが、30分以降でほぼ完全に溶出し、非施行時との差は小さくなった。S群では、簡易懸濁法施行により初期に有意な溶出量の増大が認められたもののその差はわずかで、その後の溶出速度はほぼ同程度で、常に一定量の溶出量の増加を示す傾向にあった。

オレンジブックに溶出試験結果が公開されていないフェニトイン錠ならびにヒドロキシジンパモ酸塩カプセルについて同様に検討したところ、簡易懸濁法非実施における溶出挙動からフェニトイン錠は溶解度は低かったもののR群、ヒドロキシジンパモ酸塩カプセルはM群に属することが示された。そこで簡易懸濁法実施時における溶出挙動を比較したところ、フェニトイン錠では試験初期に有意な溶出量の増加が認められ、ヒドロキシジンパモ酸塩カプセルは試験開始60分まで有意な溶出量の増大が認められた。したがって、簡易懸濁法実施により溶出量に大きな差が見られるM群の薬剤については、投与後の吸収速度が速くなる可能性があり、患者の血中濃度推移ならびに容態に注意する必要があることが示唆された。

3. エブランチル[®]カプセルにおける簡易懸濁法施行による溶出挙動の変化

エブランチル[®]カプセルは、ウラピジルを徐放性・腸溶性顆粒をカプセルに封入した製剤である。本剤は簡易懸濁法の施行により、ウラピジルの溶出は著しく促進されることが示された。また、精製水の温度を37℃にしたところ、55℃と比べて程度は小さいものの、簡易懸濁法非施行時に比べて有意な溶出促進が認められた。一方、JP16溶出試験第1液を用いて簡易懸濁法を行ったところ、55℃及び37℃のいずれの温度においても非施行時の溶出挙動とほぼ一致した。このことは、顆粒をコーティングしている腸溶性高分子であるヒプロメロースフタル酸エステルが加温した精製水により溶解されて、ウラピジルの溶出が速まったものと考えられた。本剤は簡易懸濁法の適用可¹⁾とされているが、ウラピジルは α_1 遮断薬であり、簡易懸濁法施行による著しい溶出促進は過度の血圧低下を引き起こす可能性があり、製剤学的工夫が施された医薬品への簡易懸濁法の適用には臨床上注意が必要なケースがあることが示された。

【結論】 簡易懸濁法の施行により一部の薬物では溶出挙動が変化することが本研究により明らかとなり、簡易懸濁法の実施の可否の判断基準として溶出試験結果の重要性が示された。医療現場において使用されている全ての薬剤について簡易懸濁法施行時における溶出試験を行うことは困難であるが、オレンジブック等から得られる溶出試験結果より簡易懸濁法施行後の溶出性を予測することは可能であることが明らかとなった。今後、既存の溶出試験結果が簡易懸濁法施行の可否を判断する情報源として活用されることが期待される。

【文献】

- 1) 藤島一郎，倉田なおみ，“内服薬経管投与ハンドブック第3版”，じほう（東京），2015。
- 2) 小林道也，高倉みなみ，野田久美子，櫻田渉，唯野貢司，*薬剤学*，**74**(1)，93-98（2014）。
- 3) Sakurada W., Shimoyama T., Itoh K., Kobayashi M., *Jpn. J. Health Care Sci.*, **41**(8), 540-549 (2015)。