

2021 年度 博士論文

簡易懸濁時における ACE 阻害薬の安定性に
対する酸化マグネシウムの影響に関する研究

**Study on the Effect of Magnesium Oxide on the
Stability of ACE Inhibitors in Simple
Suspension Method**

高崎健康福祉大学大学院薬学研究科

臨床薬物動態学分野

学籍番号 1720102

氏名 高野 由博

指導教員 荻原 琢男

目次	
要旨	2
略語	3
キーワード	3
第1章 序論	4
第2章 簡易懸濁法に関するアンケート	7
第1節 はじめに	7
第2節 方法	7
第3節 結果	12
第4節 考察	15
第3章 簡易懸濁時における ACE 阻害薬の安定性に対する酸化マグネシウムの影響	17
第1節 はじめに	17
第2節 方法	17
第3節 結果	24
第4節 考察	34
第4章 総括	38
参考文献	40
謝 辞	42

要旨

1. はじめに

簡易懸濁法とは、投与される 1 回分の薬を脱カプセルや粉碎することなく同時に温湯に入れ、一定時間後に懸濁し投与する方法であり、主に経管投与時に用いられる。従来の粉碎法に比べて、薬剤が容易に懸濁しない場合や注入器で吸い取れない場合でも対応でき、経管チューブの閉塞や薬物のロス、崩壊中の汚染が少なく、さらには調製者の健康被害が防止できる点でも優れた手法である。

アンギオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬は、誤嚥性肺炎や脳血管障害の既往を有する高血圧治療に推奨されているため、しばしば血圧コントロールを必要とする経管投与対象患者に用いられる。一方、高齢者や脳疾患患者における生理機能低下の症状として便秘があげられ、しばしば緩下剤の酸化マグネシウムも経管投与対象患者に適用されることから、ACE 阻害薬と併用される可能性が高い。多くの ACE 阻害薬は構造中にエステル結合をもつプロドラッグであるため、酸化マグネシウムとともに簡易懸濁した際にその安定性に影響する可能性が考えられる。

本論文ではまず、薬剤師を対象に実施した、簡易懸濁法に関するアンケート結果の詳細について述べた。本論文の後半ではアンケートの結果も踏まえ、酸化マグネシウム製剤と同時に簡易懸濁させたときの ACE 阻害薬の安定性を観察することにより、両剤の同時簡易懸濁の可否を判断することを目的に検討を行った。

2. 簡易懸濁法に関するアンケート

アンケート配布は平成 28 年 6 月 11 日に実施された高崎健康福祉大学生涯研修セミナーに参加の薬剤師を対象に無記名で行われ、80 名の回答が得られた。その結果、簡易懸濁法に対する認知度は高く、実際の処方経験も半数を超えていた。簡易懸濁経験者を対象とした場合、情報の不足や手技に対する不安、医師や看護師、患者家族等の医療現場における周囲の理解を求める必要があることなどが挙げられた。これらの課題を解決するためには、簡易懸濁の可否に関する基礎データを取得・収集して公表すること、さらにその内容をハンドブックに反映させることなどの地道な活動が必要であると考えられた。

3. 簡易懸濁時における ACE 阻害薬の安定性に対する酸化マグネシウムの影響

上述のアンケート結果のなかで、酸化マグネシウム製剤と ACE 阻害薬の同時簡易懸濁の可否についての疑問が寄せられた。多くの ACE 阻害薬は構造中にエステル結合をもつプロドラッグであるため、懸濁液中で塩基性を示す酸化マグネシウム製剤とともに簡易懸濁した際に、その ACE 阻害薬の安定性に影響する可能性が考えられる。そこで ACE 阻害薬の安定性に対する酸化マグネシウムの影響を明らかにし、両剤における簡易懸濁の可否を判断することを目的とした。

調剤指針に準じて 55°C の温湯に ACE 阻害薬を 1 錠または ACE 阻害薬 1 錠と酸化マグネ

シウム錠2錠を同時に入れて室温静置した。放置開始後所定の時間に懸濁液を採取し、薬物濃度を高速液体クロマトグラフィーにて測定した。テモカプリル、デラプリル、カプトプリルおよびベナゼプリルは、酸化マグネシウムと同時に懸濁した際、単独時に比べ濃度の有意な減少が認められた。一方、エナラプリル、トランドラプリル、キナプリルおよびイミダプリルは、濃度の有意な減少は認められなかった。

テモカプリルの加水分解生成物であるテモカプリラートの濃度は、酸化マグネシウムと懸濁した際に時間依存的に増加した。よってテモカプリル濃度の減少した要因の少なくとも一部は、酸化マグネシウムにより ACE 阻害薬が加水分解されたためと考えられた。塩基性条件下において、ACE 阻害薬の種類によって分解のしやすさに差が生じる原因について、酸化マグネシウムの存在が触媒として必要となる酸-塩基反応であること、加水分解の中間過程であるマグネシウムイオンとの 5 員環構造の形成のしやすさの、エステル型薬物の構造的な要因が影響している可能性が考えられた。

4. 総括

酸化マグネシウムの他にも水溶液あるいは水との懸濁状態において塩基性を示す薬物は知られており、それらの薬物とエステル型薬物との同時懸濁時における配合変化についても、添加物の影響も考慮しつつ、詳細な検討が必要である。一方、講習会等の教育機会の充実を通じて簡易懸濁に関する啓蒙を進め、手技の個人差や実施に関する不安を可能な限り取り除くことが必要であること、薬剤師自身も簡易懸濁法に対する理解を深め、医療現場における周囲の理解に努めることが必要であると考えられた。

略語

ACE : angiotensin-converting enzyme

HPLC : high-performance liquid chromatography

IR : infrared

キーワード

簡易懸濁法, 配合変化, 酸化マグネシウム, ACE 阻害薬, 安定性, 加水分解

第1章 序論

近年、薬剤の経管投与方法として簡易懸濁法が普及しつつある。従来の経管投与では、錠剤を粉砕し水やお湯に懸濁した後投与する手法が用いられてきたが、この方法は調製者に対する主薬の曝露が避けられず、乳鉢や分包紙への付着による主薬の損失を伴うなど多数の問題があった^{1,2)}。簡易懸濁法^{3,4)}とは、投与される1回分の薬を脱カプセルや粉砕することなく同時に温湯に入れ、一定時間後に懸濁し投与する方法であり、主に経管投与時に用いられる(図1)。従来の粉砕法に比べて、細粒などの薬剤が容易に懸濁しない場合や注入器で吸い取れない場合、注入器から薬物が出てこない場合、粉砕時に吸湿性が惹起される場合でも対応でき、経管チューブの閉塞や薬物のロス、崩壊中の汚染が少なく、さらには調製者の健康被害が防止できる点でも優れた手法である。そのため、粉砕法では不可の薬剤でも、簡易懸濁法により患者への適用が可能な場合も多い。その一方で、粉砕法においても問題となる投与者の手技に対する教育の必要性や配合変化などの薬剤の安定性に関する問題点は、簡易懸濁法においても完全に解決されていない。また温湯を調製する手間については、簡易懸濁法特有の短所とも考えられる(表1)。

簡易懸濁法については、第十四改訂調剤指針(日本薬剤師会編、2018年8月出版)に掲載され、さらには近年の薬剤師国家試験にも出題されており、2020年4月に「経管投薬支援料」が新たに保険点数に算定されたことも追い風となり、全国的にはその認知は広まりつつある。しかしながら、群馬県においては、簡易懸濁法を積極的に啓蒙・推進する拠点が乏しかったことから、その認知度の広がりには全国レベルのほうが先行していると考えられる。2006年、高崎健康福祉大学に薬学部が設立されたことを契機として、群馬県薬剤師会あるいは群馬県病院薬剤師会は同学薬学部と連携して、生涯研修セミナーなどの薬剤師に対する講演や教育の機会を設けた。その一環として簡易懸濁法の普及を推進する立場から複数の講習会を開催し、その手技の実演教育等を実施してきた。これらの活動によって、群馬県においても簡易懸濁法が徐々に普及してきたが、その一方でこの手法に対して薬剤師から様々な不安や疑問、問題点が示されてきたことも事実である。

そこで本研究では、まず、高崎健康福祉大学薬学部で開催された生涯研修セミナーに参加した薬剤師を対象に、簡易懸濁法に関するアンケート調査を実施した。その結果、簡易懸濁法についての認知度は比較的高いが、その処方受付の経験は約半数であること、また経験者の多くが具体的な不安や疑問、問題を抱えていることが浮き彫りとなった。本論文の第2章では、このアンケート結果の詳細について述べる。

アンケートの結果、複数の薬剤が処方されていて別包が指示されている場合でも、それらの薬剤を同時に簡易懸濁している実態が明らかとなった。問題が生じる可能性のある具体例として、懸濁状態で塩基性を示す酸化マグネシウム製剤と、塩基性条件下で不安定と考えられる薬物や、容易に崩壊すると考えられる腸溶製剤との同時懸濁が挙げられた。簡易懸濁法は多剤を同時に懸濁することがあるため、配合変化を起こす可能性がある。例えば酸化

マグネシウム製剤が レボドパやアムロジピンの主薬量の変動を惹起するなどの例が報告されている⁵⁻⁷⁾。さらに、エステル型のプロドラッグは酸化マグネシウム存在下において分解されるという報告もなされている⁸⁾。

高齢者や脳疾患患者など嚥下障害がみられる際は、一般的に経管投与が行われる⁹⁾。アンギオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬は、誤嚥性肺炎や脳血管障害の既往を有する高血圧の治療に推奨されているため¹⁰⁾、しばしば血圧コントロールを必要とする経管投与対象患者に用いられる。一方、高齢者や脳疾患患者における生理機能低下の症状として便秘があげられ、しばしば緩下剤の酸化マグネシウムも経管投与対象患者に適用されることから、ACE阻害薬と併用される可能性が高い。多くの ACE 阻害薬は構造中にエステル結合をもつプロドラッグであるため、酸化マグネシウムとともに簡易懸濁した際にその安定性に影響する可能性が考えられる。しかし、酸化マグネシウムと ACE 阻害薬を用いた簡易懸濁時の配合変化について検討した例は乏しい。そこで第3章においては、酸化マグネシウム製剤と同時に簡易懸濁させたときの ACE 阻害薬の安定性を観察することにより、両剤の同時簡易懸濁の可否を判断することを目的に検討を行った。また、その ACE 阻害薬の濃度変化における作用機序に対する考察を行った。



図1 標準的な簡易懸濁投与法の手技

表1 投与時の問題点に対する粉碎法と簡易懸濁法の比較

問題点	粉碎法	簡易懸濁法
疎水性の高い薬剤の懸濁	懸濁困難なためシリンジに取る際ロス有り	シリンジ内で懸濁させるためロス無し
注入器に吸い取れない	添加物由来の凝集がおこる	製剤によってはチューブに詰まることもある
注入器から出ない	凝集により閉塞	製剤によっては詰まることもある
チューブ閉塞	凝集により閉塞	製剤によっては詰まることもある
投与量のロス	乳棒・乳鉢、分包機、分包紙に残存	手技によるが、正しく行えばロスは少ない
健康被害	投与者の被曝あり	注入器の中で崩壊させるためほとんどなし
薬剤の安定性	吸湿性、光耐性の懸念、配合変化	配合変化により影響の可能性あり
投与者の手技	こぼすなどの事故	手技により懸濁時間に差がある
手技の教育	必要	必要
温湯の調製	不要	必要

第2章 簡易懸濁法に関するアンケート

第1節 はじめに

近年の高齢化の進展に伴って、嚥下困難な患者が急増している。このような患者の服薬方法として、これまでは薬剤を粉砕する手法が中心となっていたが、手間がかかる、経管チューブの閉塞や薬剤のロスが発生し投与量が一定にならないなどの問題点が挙げられた。そこで粉砕法に代わって簡易懸濁法への移行が進められている。本法は操作が容易で薬のロスが少ないと考えられるが、そのようなメリットの情報が先行してしまい、現場で生じている問題・疑問は抽出されずにいるのが現状である。そこで、簡易懸濁法施行時における疑問あるいは問題点を調査するため、群馬県の薬剤師を対象にアンケート調査を実施した。

第2節 方法

この研究は、高崎健康福祉大学臨床研究倫理審査委員会の承認のもとに行われた。薬剤師業務に従事している薬剤師を対象にアンケート用紙を配布し、研究協力同意説明書に明記されている内容を十分理解し、回答を戴いた方のみを協力者とした。まず、(1) 所属機関の属性について尋ね、(2) 簡易懸濁法の認知度、(3) 簡易懸濁法についての詳細な記載がなされている内服薬・経管投与ハンドブックを施設内においてあるか、を質問した。また、(4) 簡易懸濁法の処方受付の経験、(5) その際の投与経路を質問した。さらに、(6) 簡易懸濁法をおこなった際に（あるいは今後おこなうにあたって）不安、疑問に感じたこと、あるいは直面した問題の有無、(7) その内容、(8) 薬剤の名称について、記述を求めた。さらにまた、(9) 複数の薬剤が処方されている場合の簡易懸濁の経験、(10) (9) で「別々に懸濁することもある」とお答え頂いた方に、その薬剤の組み合わせを記入頂いた。また、(11) 別包処方時の各薬剤の簡易懸濁の方法、(12) 内服薬経管投与ハンドブックなどに掲載されていない薬剤を簡易懸濁した経験、(13) その薬剤の名称を記入頂いた。最後に(14) 簡易懸濁法について学んでいきたい内容（勉強会や講演会でおこなってほしい簡易懸濁に関するテーマ）や簡易懸濁に関して調べて欲しい薬剤などを、自由にご記入頂いた。アンケート配布および回収は平成28年6月11日に実施された高崎健康福祉大学生涯研修セミナーを利用して無記名で行われ、80名の回答が得られた（次ページアンケート参照）。

薬剤師の先生方へ

アンケート調査へのご協力をお願い

「簡易懸濁法の施行時に発生する問題点の抽出と改善方法 の検討に関する研究」

別紙のアンケートにご回答いただく前に、よくお読みください。

これは、研究への協力についての説明文書です。
本研究についてわかりやすく説明しますので、内容を十分ご理解されたうえで、
協力するかどうか研究に協力される方ご自身の意思でお決めください。
また、ご不明な点などがありましたら遠慮なく質問して下さい。

研究責任者

高崎健康福祉大学 大学院薬学研究科 臨床薬物動態学分野
・群馬薬学ネットワーク
教授 荻原 琢男

共同研究者

中泉薬局・薬剤師会副会長・群馬薬学ネットワーク
武智 洋一郎
つばさ薬局・薬剤師会常務理事・群馬薬学ネットワーク
高野 由博
高崎健康福祉大学 薬学部薬学科薬理学系 生物薬剤学研究室
助手 矢野 健太郎
研究員 井戸田 陽子

第 1 版 作成年月日 平成 28 年 5 月 11 日

1. 研究の目的

近年の高齢化の進展に伴って、嚥下困難な患者が急増しています。そのような患者の服薬方法として、これまでの粉碎法から簡易懸濁法への移行が進められています。本法は操作が容易で薬のロスが少ないと考えられていますが、それらのメリットばかりが先行してしまい、現場で生じている問題・疑問は抽出されずにいます。そこで、**簡易懸濁法施行時における不安や疑問あるいは問題点を調べるため、アンケートにご協力いただきたく**よろしくお願い申し上げます。

2. 研究方法および協力者要件

薬剤師業務に従事している薬剤師を対象とし、別紙アンケート用紙を配布いたします。この研究協力同意説明書に明記されている内容を十分理解し、回答戴いた方のみを協力者と致します。

3. 研究協力予定期間・協力予定人数

アンケート配布および回収は平成 28 年 6 月 11 日および 7 月 21 日に行い、150 名程度。

4. 本研究協力により予想される利益（効果）および不利益

また、協力者がこの研究に協力することで発生する利益、不利益はありません。

5. 自由意思による協力

この研究への協力の可否は、あなたの自由な意思で決めることができます。

6. プライバシーの保護

本アンケートは無記名のアンケートであり、個人は特定できません。研究成果が学術目的のために学会にて発表、公表されることがあります。データの公表については、別紙のアンケートにあなたが回答をすることによって、あなたの同意が得られたこととなります。収集されたデータは、研究終了後速やかにシュレッダー処理します。

7. 費用負担がある場合とその内容

本研究に参加することにより生じる侵襲はないため、医療費等の負担はありません。

8. 研究責任者の氏名および連絡先

高崎健康福祉大学 大学院薬学研究科 臨床薬物動態学分野 教授 荻原 琢男

〒370-0033 群馬県高崎市中大類町60

TEL 027-352-1180 (教授室内線 8311)

FAX 027-352-1118

mailto: togihara@takasaki-u.ac.jp

結果については公開データベースにおいて開示し、問い合わせに直接対応は致しません。

9. 知的財産の帰属

この研究から知的財産が生じた場合、研究に協力された方への帰属はありません。

10. 研究費の拠出元

研究責任者を荻原琢男とする高崎健康福祉大学生物薬剤学研究室の講座研究費および群馬薬学ネットワーク健大研究助成金を充てます。特記すべき利益相反はありません。

(9) 複数の薬剤が処方されている場合、簡易懸濁はどのようにされていますか

1. 別々に懸濁することもある
2. 同時に1つの容器あるいはシリンジで懸濁
3. その他 ()

(10) (9) で「1.別々に懸濁することもある」とお答え頂いた方へ その薬剤の組み合わせをご記入ください

()

(11) 別包処方時、各薬剤の簡易懸濁はどのようにされていますか

1. 別々に懸濁する
2. 同時に1つの容器あるいはシリンジで懸濁
3. その他 ()

(12) 内服薬経管投与ハンドブックなどに掲載されていない薬剤を、簡易懸濁されたことはありますか

1. ある
2. ない

(13) (12) で「1.ある」とお答え頂いた方へ その薬剤の名称をご記入ください

例：キックリン、レナジェル、ホスレノール、ピートル（リン結合剤）、タリビット、グレースビット（ニューキノロン系抗菌薬）、ベネット（アクトネル）、ボノテオ（リカルボン）（ビスホスホネート系薬剤）

()

(14) 簡易懸濁法について学んでいきたい内容（勉強会や講演会でおこなってほしい簡易懸濁に関するテーマ）や簡易懸濁に関して調べて欲しい薬剤など、自由にご記入ください

ご協力ありがとうございました。

第3節 結果

アンケート結果を図2および表2に示した。対象薬剤師の所属は病院が50%、保険薬局が49%、その他が1%であった。簡易懸濁法については84%の薬剤師が「よく知っている」あるいは「知っている」と答え、粉碎法からの変更も含め54%の薬剤師が処方を受け付けた経験があると回答した。処方経験のある場合での簡易懸濁を行った投与経路については、経口が24%、経鼻が28%、胃（胃ろう）と腸を合わせた消化器が47%であった。また複数の薬剤が処方された場合の対応については、46%が別々に懸濁していると回答したが、33%が同時に懸濁しており、ケースバイケースの対応などのその他が21%であった。別包の指示がある処方においても、31%の薬剤師が同時に懸濁していると回答した。また、内服薬経管投与ハンドブック（以下ハンドブック）に掲載されていない薬剤の経験も31%に上った。

簡易懸濁経験者の61%がなんらかの不安、疑問、問題を抱えているとの回答が提示された。自由記述欄には34名から具体的回答（複数回答）があり、情報の不足に関する不安、手法およびその遵守の疑問・不安、周囲の理解に関する課題およびその他に大別された。「情報の不足に関する不安」では、そもそも簡易懸濁の可否に関する当該薬剤の情報の不足（複数）が挙げられ、具体的には、新薬、ジェネリック製剤、ハンドブックに記載のない薬剤の簡易懸濁の可否に関するものが多く挙げられた。また、簡易懸濁が不適であるとされた薬剤で代替薬のない場合の対処、多剤懸濁時の配合変化などの情報の不足が挙げられた。具体的な薬剤としては、「酸化マグネシウム製剤（マグミット）とACE阻害薬と一緒に簡易懸濁して投与しているが、降圧作用が弱くなった気がする。分解しているのではないか」、あるいは「腸溶顆粒剤はマグミットと一緒に簡易懸濁しても大丈夫なのか」等の疑問が抽出された。「手法およびその遵守の疑問、不安」としては、「果たして60°C前後の湯で、錠剤が確実に溶けてくれるものか」、あるいは「温度のばらつきがあり、溶解に不安」、さらには（在宅看護時における）家族による手技のばらつき等、医療現場における手技の確認や管理が困難な様子が示唆された。「周囲の理解に関する課題」としては、「簡易懸濁法の認知度が医師・看護師によって違う（複数）」、「施設内で関心が低く、必要性の理解に至っていない」、「粉碎の依頼があり（何度か）簡易懸濁法を提案したが、なかなか導入できずにいる」等の具体例が示された。さらに「その他」として、「粉碎法との大きな違いが判らない」が挙げられた。

最後に「簡易懸濁法について学んでいきたい内容」を尋ねたところ、在室での指導、簡易懸濁研究会との連携を取りながらの実技・実習、繰り返しの講習会の実施、などが挙げられた。

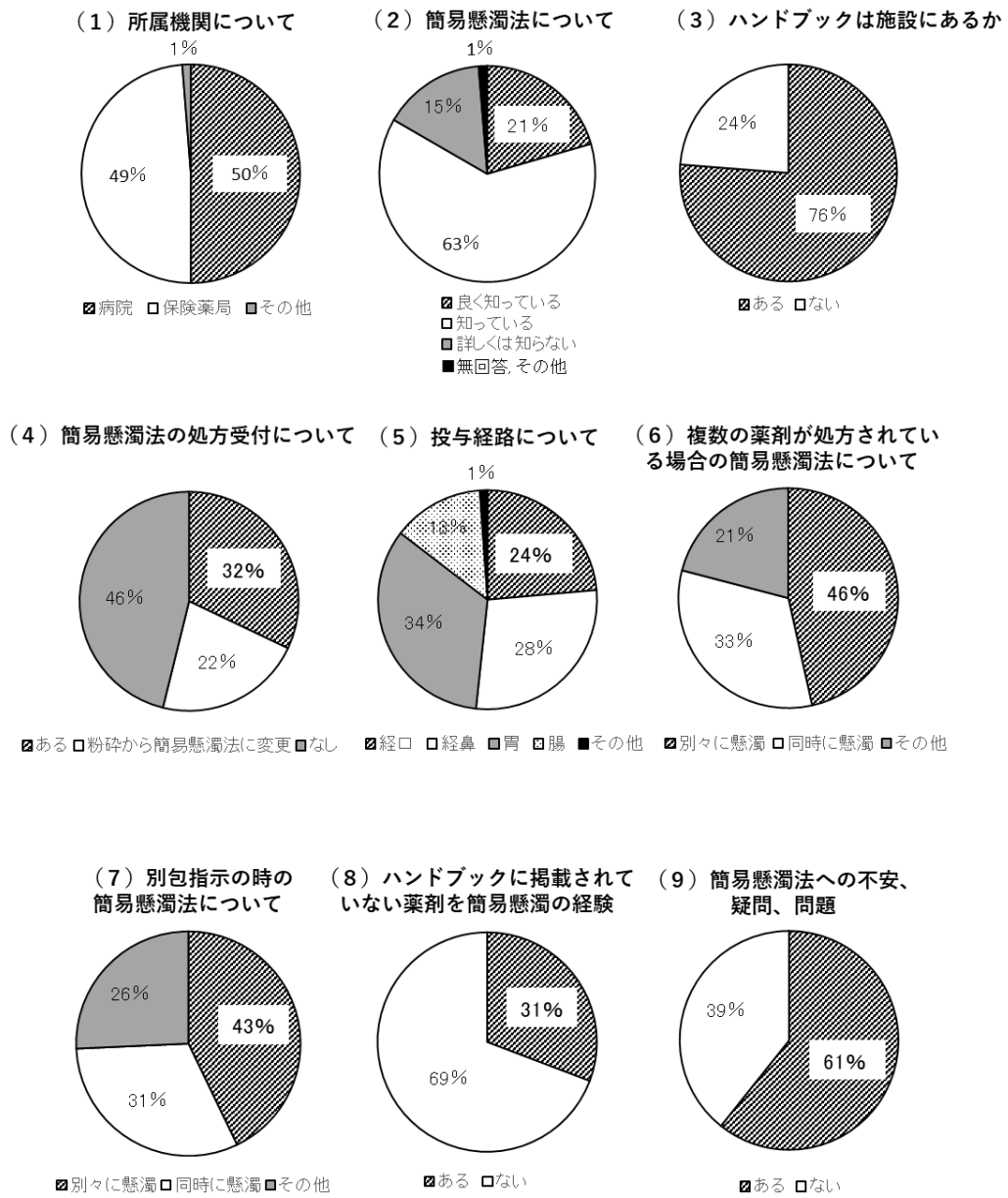


図2 群馬県の薬剤師を対象とした簡易懸濁法に対するアンケート結果

表2 群馬県の薬剤師を対象とした簡易懸濁法に対するアンケート(自由記述, 回答者34名)

情報の不足	<p>新薬など懸濁法の有効性が不明な時の対処法 当該薬物のデータがない(複数) 懸濁の可否がわからないものが多い 簡易懸濁不適で代替薬のない場合 多剤懸濁時の配合変化 ジェネリック医薬品の可否 マグミットとACE阻害薬と一緒に簡易懸濁して投与しているが、降圧作用が弱くなった気がする 不可、データがない薬がある 腸溶処理した顆粒剤(タケプロンOD錠)は、マグミットと一緒に簡易懸濁しても大丈夫なのか</p>
手法およびその遵守 に対する疑問・不安	<p>果たして60°C前後の湯で、錠剤が確実にとけてくれるものか 温度のばらつきがあり、溶解に不安 家族による手技のばらつき等 手技やその教育が現場では困難 チューブの閉塞、通過障害 10分で懸濁しない 溶解時間を守っているか等 抗がん剤や麻薬の曝露 相談を受ければ紹介まではするが、なかなか自信を持って言えない ナースステーションがどこまで確実に実施できているか ハンドブックを使用しなかった時はその薬品が懸濁に向いているのか不安</p>
周囲の理解に関する課題	<p>簡易懸濁法の認知度が医師・看護師によって違う(複数) 施設内で関心が低く、必要性の理解に至っていない 粉碎の依頼があり、簡易懸濁法を提案したが(何度か)なかなか導入できずにいる</p>
その他	<p>粉碎との大きな違いがよく分からない</p>

第4節 考察

薬剤師に対するアンケート結果から、簡易懸濁法に対する認知度は高く、実際の処方経験も半数を超えており、その投与経路も多様であることが明らかとなった。一方、認知度に比較して処方経験はやや低く、これには、簡易懸濁法に踏み切れない不安や疑問が背景にあるものと考えられた。また、実際に簡易懸濁法を実施する場合、病棟においては薬剤師だけでなく看護師が実際の操作を携わることが多い。また、近年増加している在宅看護においては、患者の家族が操作に携わることが想定される。それらの場合、簡易懸濁法のメリットやデメリットを含めた操作手法の指導がなされる必要があるが、それらは看護師や患者家族に負担を強いることにもなりかねない。そのような医療現場における業務量の増加に対する懸念や遠慮も、簡易懸濁の普及を妨げている要因であると考えられた。

簡易懸濁経験者を対象とした場合にも、ハンドブックに掲載されていない製剤の経験が33%に上り、簡易懸濁経験者の多くがなんらかの不安、疑問を抱えながらも簡易懸濁を実施していることが明らかとなった。不安や疑問の内容は、自由記述に挙げられたように、情報の不足（ハンドブックに記載がない、懸濁の可否がわからない）や手技に対する不安、医師や看護師、患者家族等の医療現場における周囲の理解を求める必要があること、などが背景にあるものと考えられた。アンケートの「簡易懸濁法について学んでいきたい内容」にも反映されているように、これらの課題を解決するためには、簡易懸濁の可否に関する基礎データを取得・収集して公表すること、さらにその内容をハンドブックに反映させることなどの地道な活動が必要であると考えられた。また、講習会等の教育機会の充実を通じて簡易懸濁に関する啓蒙を進め、手技の個人差や実施に関する不安を可能な限り取り除くことが必要であること、薬剤師自身も簡易懸濁法に対する理解を深め、医療現場における周囲の理解に努めることが必要であると考えられた。

複数の薬剤が処方された場合の対応については、33%が同時に懸濁していると回答した。実際の医療現場においては多剤処方がほとんどであり、複数製剤の処方時には、患者への便宜を図って1回に服用する製剤をひとつにまとめて一包化することがある。しかしながら配合変化を起こす可能性があるなどの理由で、処方上あえて別包を指示する場合がある。今回のアンケート結果から、そのような別包指示の薬剤どうしの場合でも、同時に簡易懸濁が実施されている実態があることが明らかとなった。この際、26%の薬剤師が「その他」を選択したが、これは、ケースバイケースの対応（添付文書やハンドブックで確認、医師への疑義照会など）をしているものと考えられた。また複数の製剤の同時簡易懸濁する場合の疑問として、薬剤の配合変化、すなわち液性の変化による薬物の分解が挙げられた。実際に挙げられた具体例として懸濁状態で塩基性を示す酸化マグネシウム製剤と、エステル型のプロドラッグ製剤や腸溶性加工を施した製剤との同時の簡易懸濁についての懸念が示された。ACE 阻害薬のようなカルボン酸エステル構造を有する薬物は、塩基性条件で加水分解する可能性がある。またタケプロン OD 錠に代表される腸溶加工された微粒子を含む薬剤は塩

基性条件で溶出する可能性があるため、酸化マグネシウム製剤と同時に懸濁して投与すると、腸溶作用が減弱される可能性がある。しかしながら、これらの同時懸濁の可否について、論文による断片的な情報は入手できるものの⁵⁻⁸⁾、ハンドブックでは具体的な記述は乏しく、基礎データの取得を充実する必要があるものと考えられた。

第3章 簡易懸濁時における ACE 阻害薬の安定性に対する酸化マグネシウムの影響

第1節 はじめに

前章では、群馬県の薬剤師を対象に実施した簡易懸濁法に関するアンケートの結果、簡易懸濁法の認知度は高く処方経験も半数に上るが、経験者の多くがなんらかの不安、疑問、問題を抱えていることを述べた。自由記述欄には具体的な回答が寄せられ、情報の不足に関する不安、手法およびその遵守の疑問・不安、周囲の理解に関する問題などが寄せられた。その中で、「酸化マグネシウム製剤（マグミット）と ACE 阻害薬と一緒に簡易懸濁して投与しているが、降圧作用が弱くなった気がする。分解しているのではないか」という疑問が寄せられた。多剤を同時に懸濁する簡易懸濁法の配合変化の例として、しばしば懸濁液中で塩基性を示す酸化マグネシウム製剤が挙げられる。一方、多くの ACE 阻害薬は構造中にエステル結合をもつプロドラッグであるため、塩基性条件で簡易懸濁した際に、その ACE 阻害薬の安定性に影響する可能性が考えられる¹¹⁾。そこで本章においては、ACE 阻害薬と酸化マグネシウム製剤とともに簡易懸濁し、ACE 阻害薬の懸濁液中の残存率を経時的に測定することで、ACE 阻害薬の安定性に対する酸化マグネシウムの影響を明らかにし、両剤における簡易懸濁の可否を判断することを目的とした。さらに ACE 阻害薬の安定性に与える要因を明らかにするために、その温度変化や pH を測定した。

第2節 方法

2-1. 試薬

本検討で使用した 8 種類の ACE 阻害薬の構造式を図 3 に示した。試験に供した酸化マグネシウム、ACE 阻害薬の原薬およびテモカプリラートの詳細を表 3 に示した。また各薬剤の添加物を表 4 に示した。

2-2. 簡易懸濁法

調剤指針（第十四改訂）に記載されている方法⁴⁾に準じて簡易懸濁をおこなった。プラスチック製の遠心チューブ（容量 50 mL）に純水 20 mL を入れ 55°C の温浴で温めた後、実際の 1 回分の服用量の処方に合わせて ACE 阻害薬を 1 錠または ACE 阻害薬 1 錠と酸化マグネシウム錠 2 錠を同時に入れて室温静置した。放置開始後 10 分、30 分、1 時間、2 時間および 5 時間後に、テモカプリル、テモカプリラートの濃度推移の検討においては、放置開始後 10 分、20 分、30 分、1 時間、2 時間、3 時間および 5 時間後に、転倒混和を 15 回繰り返し、懸濁液 500 μ L をサンプルとして採取し、直ちにドライアイス中にて凍結させ、定量に供するまで冷凍庫において - 30°C にて保存した。さらに、テモカプリル塩酸塩錠の分解における pH の検討では、100 mmol/L の炭酸塩緩衝液（pH 10.6）⁶⁾を用いた。なお、簡易懸濁法は懸濁後の静置時間を 10 分以内としている⁴⁾が、平成 25 年度学術委員会学術第 6 小委員会の経管投与患者への安全で適正な薬物療法に関する調査・研究

(<https://www.jshp.or.jp/gakujuutu/houkoku/h25gaku6.pdf>, 2019/09/02) では、80%以上の病院が懸濁後に10分以上静置していると報告している。さらに、最近急速に普及している在宅看護においては、例えば朝に患者の家族が調製した懸濁液を、昼食時に介護職員が患者に投与する場合など、簡易懸濁された薬剤が比較的長時間放置された後に患者に投与される場合も想定される。そこで、長時間静置時の配合変化を想定し、酸化マグネシウムと簡易懸濁後5時間静置した。

2-3. ACE 阻害薬の定量

移動相を用いて表5に示した希釈倍率に従い各サンプルを希釈し、遠心分離(900×g, 4°C, 5分間)した後、その上清を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いて測定した。使用した機器を以下に示した。

データ処理装置 : Chromatopac C-R7A plus (島津, 京都)

システムコントローラー : SCL-10A System Controller (島津, 京都)

送液ポンプ : LC-10AT Liquid Chromatograph (島津, 京都)

デガッサー : DGU-14A (島津, 京都)

インジェクター : SIL-10A Auto Injector (島津, 京都)

カラムオーブン : CTO-10AC Column Oven (島津, 京都)

検出器 : SPD-10A UV-VIS Detector (島津, 京都)

カラムは Mightysil RP-18 GP Aqua 250-4.6 (関東化学, 東京) を用いた。流速は 1.0 mL/min, カラム温度は 40°C, 測定波長は 215 nm とした。移動相として 20 mM リン酸緩衝液 (pH 2.1)/MeOH を表5に示す割合で用いた。ACE 阻害薬の定量は表5に示した保持時間におけるピーク面積から絶対検量線法によりおこなった。さらにテモカプリル塩酸塩錠の分解においては、ジカルボン酸体であるテモカプリラートについても定量した。簡易懸濁後経過時間を通して最も高い定量値を残存率 100%として設定し、テモカプリラートの場合は、テモカプリルが完全に分解し、すべてテモカプリラートになったと仮定したときの値を 100%とした。

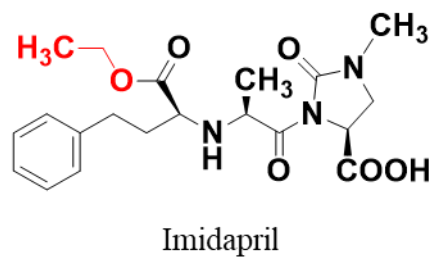
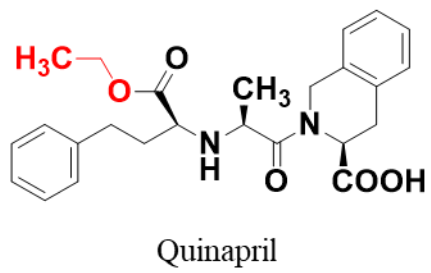
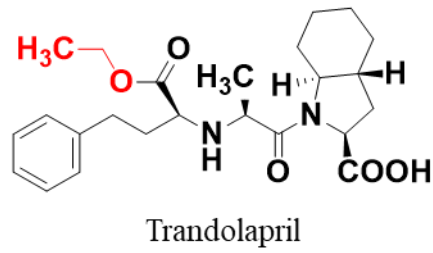
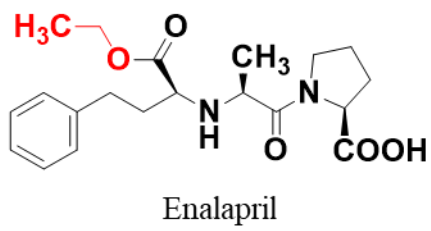
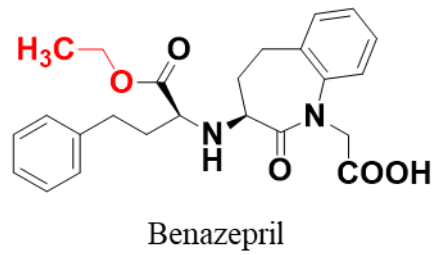
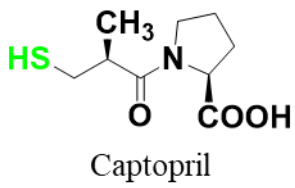
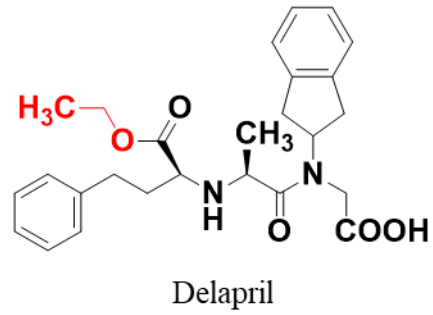
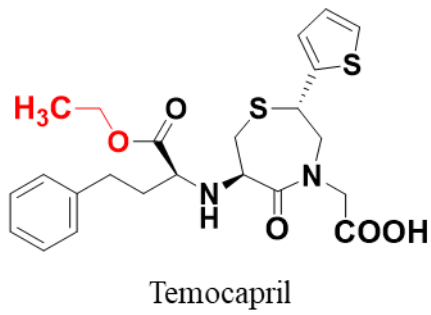


図3 検討に用いた ACE 阻害薬の構造式

表3 使用した試薬の詳細

	一般名	商品名	製造販売会社	製造番号
ACE阻害薬	テモカプリル塩酸塩	テモカプリル塩酸塩錠 2 mg	沢井製薬, 大阪	16401
	デラプリル塩酸塩	アデカット錠 15 mg	武田テバ薬品, 大阪	AA1801
	カプトプリル	カプトプリル錠 25 mg	沢井製薬, 大阪	15201
	ベナゼプリル塩酸塩	ベナゼプリル塩酸塩錠 5 mg	沢井製薬, 大阪	16401
	エナラプリルマレイン酸塩	エナラプリル マレイン酸塩錠 5 mg	サンノーバ, 群馬	5ZA68S
	トランドラプリル	トランドラプリル錠 1 mg	沢井製薬, 大阪	16701
	キナプリル塩酸塩	コナン錠 10 mg	田辺三菱製薬, 大阪	A395
	イミダプリル塩酸塩	イミダプリル塩酸塩錠 5 mg	沢井製薬, 大阪	16603
	酸化マグネシウム	マグミット錠 330 mg	協和化学工業, 香川	17A310
ACE阻害薬の原薬	テモカプリル塩酸塩		Cayman Chemical, MI	0472864-2
	デラプリル塩酸塩		東京化成工業, 東京	GL2YJ-SK
	カプトプリル		Tocris Bioscience, Bristol	2A/192157
	ベナゼプリル塩酸塩		和光純薬, 大阪	CKG 7446
	エナラプリルマレイン酸塩		和光純薬, 大阪	CDM1618
	トランドラプリル		LKT Laboratories, MN	2597378
	キナプリル塩酸塩		LKT Laboratories, MN	2395105
	イミダプリル塩酸塩		東京化成工業, 東京	5W5BJ- HQ
	テモカプリラート		Toronto Research Chemicals, North York	5-RIT- 156-3

表4 使用した医薬品の添加物一覧

添加物	医薬品名	テモカプリル塩酸塩錠 2 mg	アデカット錠 15mg	カプトプリル錠 25 mg	ベナゼプリル塩酸塩錠 5 mg	エナラプリルマレイン酸塩錠 5 mg	トランドラプリル錠 1 mg	コナン錠 10 mg	イミダプリル塩酸塩錠 5 mg	マグミット錠 330 mg
	原薬	テモカプリル塩酸塩	テラプリル塩酸塩	カプトプリル	ベナゼプリル塩酸塩	エナラプリルマレイン酸塩	トランドラプリル	キナプリル塩酸塩	イミダプリル塩酸塩	酸化マグネシウム
	製造販売	沢井	武田テバ	沢井	沢井	サンノーバ	沢井	田辺三菱	沢井	協和化学
乳糖水和物			○	○				○		
乳糖		○		○	○		○		○	
ヒドロキシプロピルセルロース		○	○	○	○		○			
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース			○							
ステアリン酸		○								
ステアリン酸マグネシウム			○	○				○	○	
黄色五号			○							
トウモロコシデンプン				○		○			○	
セルロース				○						
硬化油							○			
ショ糖脂肪酸エステル					○		○			
黄色三酸化鉄						○				
三酸化鉄						○		○		
軽質無水ケイ酸						○				
ジメチルポリシロキサン(内服用)						○				
濃グリセリン						○				
ポリビニルアルコール(部分けん化物)						○			○	
D-マンニトール						○				
部分アルファー化デンプン						○				
ポビドン						○				
炭酸マグネシウム								○		
ゼラチン								○		
ロスポビドン								○		
ヒプロメロース								○		
酸化チタン								○		
タルク								○		
マクロゴール6000								○		
カルナウバロウ								○		
結晶セルロース										○
クロスカルメロースナトリウム										○
ステアリン酸カルシウム										○

表5 ACE阻害薬のHPLC測定条件

ACE阻害薬	サンプル希釈倍率 (倍)	移動相割合 20 mM リン酸緩衝液(pH 2.1) / MeOH	保持時間 (分)
テモカプリル塩酸塩	2	2/3	12.2
デラプリル塩酸塩	15	2/3	21.2
カプトプリル	29	1/1	9.5
ベナゼプリル塩酸塩	5	1/1	24.5
エナラプリルマレイン酸塩	5	1/1	14.1
トランドラプリル	1	2/3	23.3
キナプリル塩酸塩	10	1/1	15.8
イミダプリル塩酸塩	5	1/1	13.6
テモカプリラート	2	2/3	4.6

2-4. 温度および pH の測定

50 mL の遠心チューブに超純水 20 mL を入れ約 55°C に加温し、1 回の通常投与量であるテモカプリル錠 1 錠と酸化マグネシウム 2 錠懸濁後室温に静置し、経時的に 10 時間まで温度の変化を測定した。また、ACE 阻害薬 1 錠単独もしくは ACE 阻害薬 1 錠と酸化マグネシウム 2 錠を懸濁後室温に静置し、懸濁液内が一定の温度となった時点（簡易懸濁開始後 5 時間、25-26°C）における懸濁液の pH を、卓上型 pH メーター（LAQUA, 堀場, 京都）を用いて測定した。

2-5. 赤外分光法（IR）

ACE 阻害薬が酸化マグネシウムと複合体を形成して不溶性粒子として沈降したために、見かけ上濃度の低下が観察される可能性があるため、最も濃度の低下が著しかったテモカプリルを例として、懸濁液の沈殿物の赤外線スペクトルを測定した。上述の方法でテモカプリル塩酸塩錠 1 錠と酸化マグネシウム錠 2 錠を同時に懸濁させ、5 時間放置後の沈殿物をろ紙（ADVANTEC 5B, 東洋濾紙, 東京）を用いて吸引ろ過して取得し、赤外線スペクトル分析器（FTIR-8400S, 島津製作所, 京都）を用いて臭化カリウム錠剤法にて赤外線スペクトルを測定した。また、懸濁させない未処置のテモカプリル塩酸塩錠、酸化マグネシウム錠および原薬のテモカプリル塩酸塩についても分析を行った。

2-6. 懸濁液上清と沈殿物のジメチルスルホキシド抽出液の紫外線吸収

赤外分光法の結果を補完するため、テモカプリル塩酸塩錠 1 錠、酸化マグネシウム錠 2 錠、あるいはテモカプリル塩酸塩錠 1 錠と酸化マグネシウム錠 2 錠を同時に懸濁させ 5 時間放置後の懸濁液上清と沈殿物のジメチルスルホキシド（DMSO）抽出液を TLC プレート上にスポットし、その紫外線吸収を観察した。

2-7. 統計解析

二群間の比較には non paired Student's *t*-test を、多重比較には Williams test を適用し、いずれも *p* 値が 0.05 未満の場合を有意差有りとした。すべての統計解析には Pharmaco Basic Ver.16（サイエンティスト社）を用いた。

第3節 結果

3-1. 懸濁後の ACE 阻害薬の濃度推移

検討した ACE 阻害薬の中で最も濃度の低下が著しかったテモカプリルを典型例として、テモカプリル単独および酸化マグネシウムとの同時懸濁 5 時間後の HPLC のクロマトグラムを図 4 に示した。また、テモカプリル標品およびその加水分解産物であるテモカプリラートの標品のクロマトグラムも図 4 に示した。さらに、検討した 8 種の ACE 阻害薬単独あるいは ACE 阻害薬と酸化マグネシウムを簡易懸濁した時の、ACE 阻害薬の経時的な濃度推移を図 5 に示した。ACE 阻害薬を単独で懸濁した場合、すべての場合で時間の経過にともなう濃度の変化はみられなかった。酸化マグネシウムと同時に懸濁した場合において、テモカプリル、デラプリル、カプトプリルおよびベナゼプリルは一定時間後、ACE 阻害薬単独時に比べ濃度の有意な減少 ($P < 0.05$) がみられた。懸濁 5 時間後の残存率は、テモカプリルが 69 %、デラプリルが 80 %、カプトプリルが 82 %、およびベナゼプリルが 81 %であった。エナラプリルは有意ではないものの残存率は 93 %であり、わずかに濃度の減少が認められた。一方、トランドラプリル、キナプリルおよびイミダプリルは、単独時と比較し酸化マグネシウムとの、懸濁時における濃度の減少はみられなかった。なお、イミダプリルは時間の経過に伴い 2 時間まで濃度が上昇し、それ以降は一定の値を示した。濃度の減少がみられた ACE 阻害薬のなかで、テモカプリルの消失が最も速かった。

テモカプリルの加水分解生成物であるテモカプリラートを定量したとき、酸化マグネシウム非存在下において、テモカプリラートは定量限界以下であった。一方、酸化マグネシウム共存下においては、時間の経過とともにテモカプリラートの濃度が有意に増加した (図 6)。また、酸化マグネシウムを同時に懸濁した場合と炭酸塩緩衝液 (pH 10.6) に懸濁した場合のテモカプリルの安定性を比較した。炭酸塩緩衝液に懸濁した時は、酸化マグネシウム存在下と比較して、テモカプリル濃度の減少は抑制されていた (図 6)。

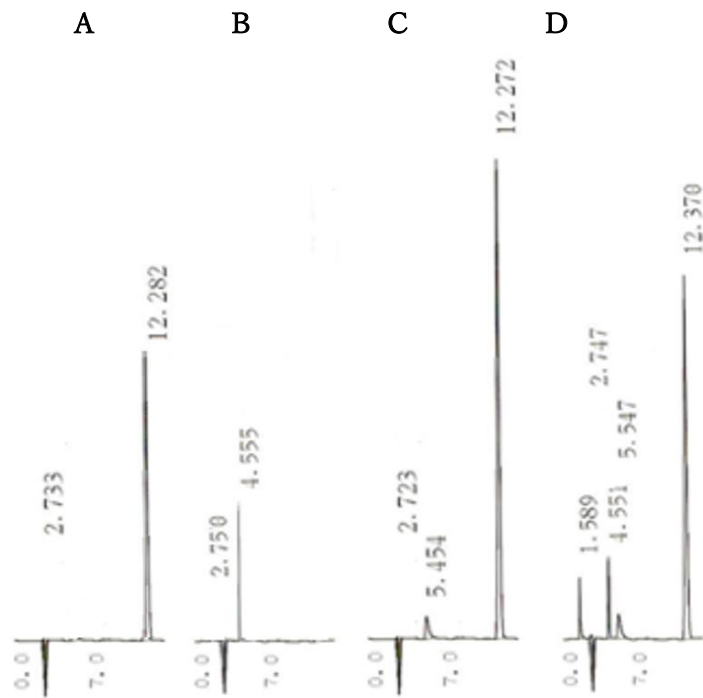


図4 簡易懸濁後5時間静置における懸濁液のHPLCクロマトグラム
 数値はピークの保持時間を示す。
 A：テモカプリル塩酸塩標品，B：テモカプリラート標品，C：テモカプリル塩酸塩錠 2 mg「サワイ」1錠を単独で懸濁，D：テモカプリル塩酸塩錠 2 mg「サワイ」1錠 + マグミット錠 330 mg 2錠を同時に懸濁

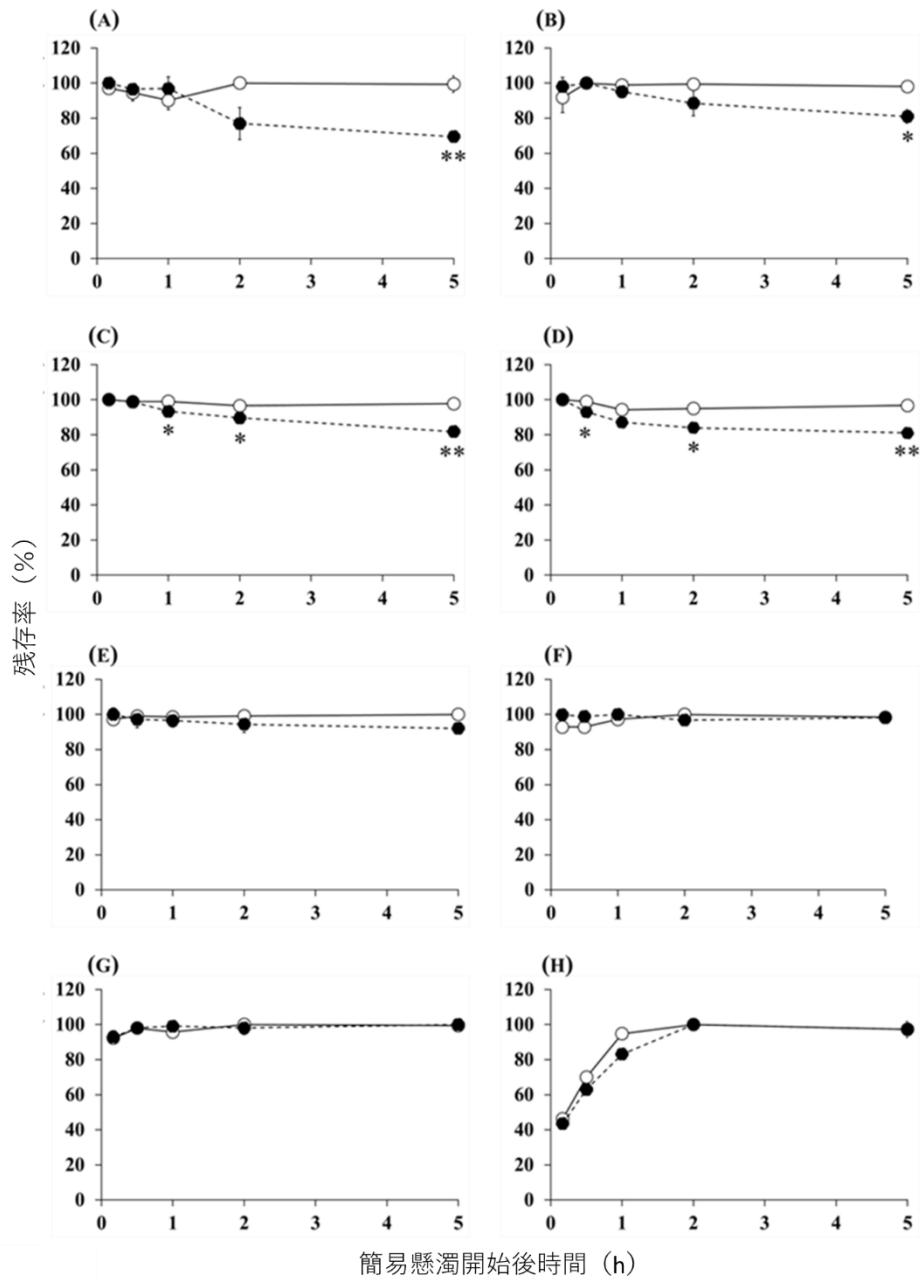


図5 簡易懸濁後の ACE 阻害薬の濃度推移

A: テモカプリル, B: デラプリル, C: カプトプリル, D: ベナゼプリル, E: エナラプリル, F: トランドラプリル, G: キナプリル, H: イミダプリル.

—○— ACE 阻害剤 1 錠を単独で懸濁, --●-- ACE 阻害剤 1 錠 + 酸化マグネシウム 2 錠を同時懸濁.

室温: 25 °C, 平均値 ± 標準誤差 (n = 3), *P < 0.05, **P < 0.01,

Student's t-test (vs ACE 阻害剤の単独)

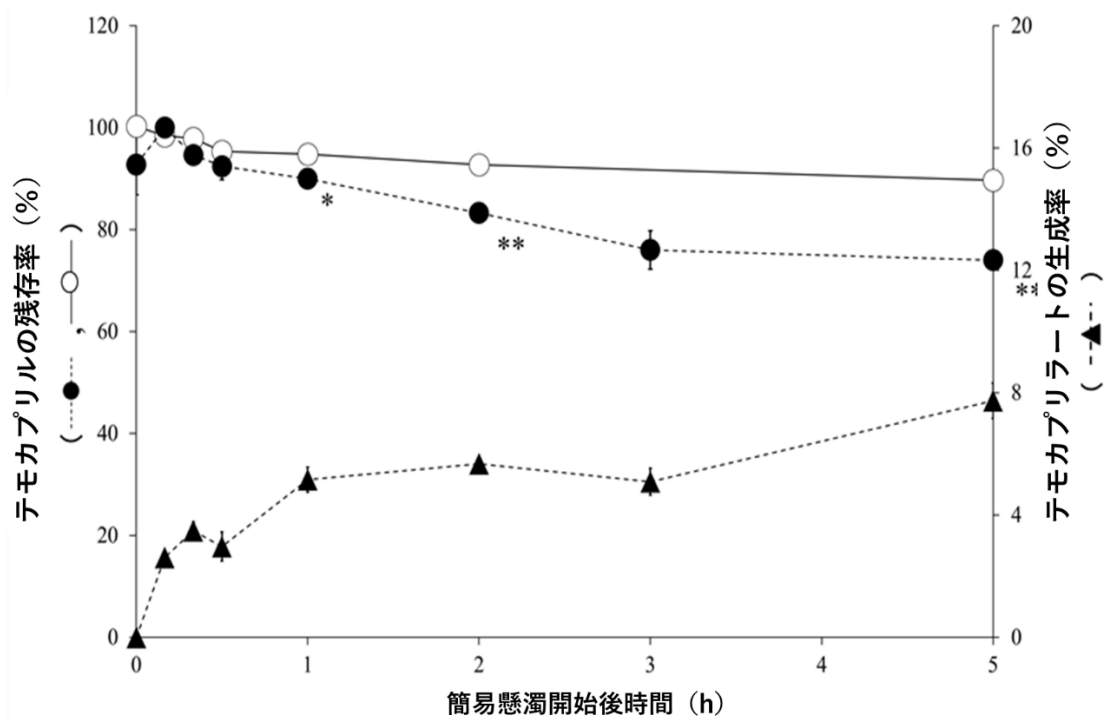


図6 各条件におけるテモカプリル残存率およびテモカプリラートの生成率の推移

--●-- マグミット錠 330 mg 2 錠と同時に懸濁後のテモカプリルの残存率

--▲-- マグミット錠 330 mg 2 錠と同時に懸濁後のテモカプリラート生成率

—○— pH 10.6 の炭酸塩緩衝液に懸濁後のテモカプリルの残存率

室温：25°C, 平均値 ± 標準誤差 (n = 3), * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, Student's t -test, (pH 10.6 の炭酸塩緩衝液に懸濁後).

3-2. 懸濁液の温度変化および pH

検討した ACE 阻害薬の中で最も濃度の低下が著しかったテモカプリルを典型例として、テモカプリル錠と酸化マグネシウム錠との同時懸濁後の温度変化を図 7 に示した。懸濁液の温度は開始後 2 時間でほぼ室温と同等にまで低下した。

ACE 阻害薬単独および酸化マグネシウムを同時に懸濁した場合の、懸濁開始後 5 時間の懸濁液 pH の結果を表 6 に示した。酸化マグネシウム製剤の懸濁液の pH はほぼ 10.5 を示し、これは酸化マグネシウムの水溶液中の形態である水酸化マグネシウムの溶解度積 ($K_{sp} = 1.2 \times 10^{-11} \text{ (mol/L)}^3$) から得られる pH の理論値と一致した。ACE 阻害薬単独で懸濁した場合、懸濁液の pH はキナプリルのみ塩基性を示し、他の ACE 阻害薬は酸性を示した。一方、ACE 阻害薬と酸化マグネシウムを同時に懸濁した場合、懸濁液の pH はすべて塩基性を示した。

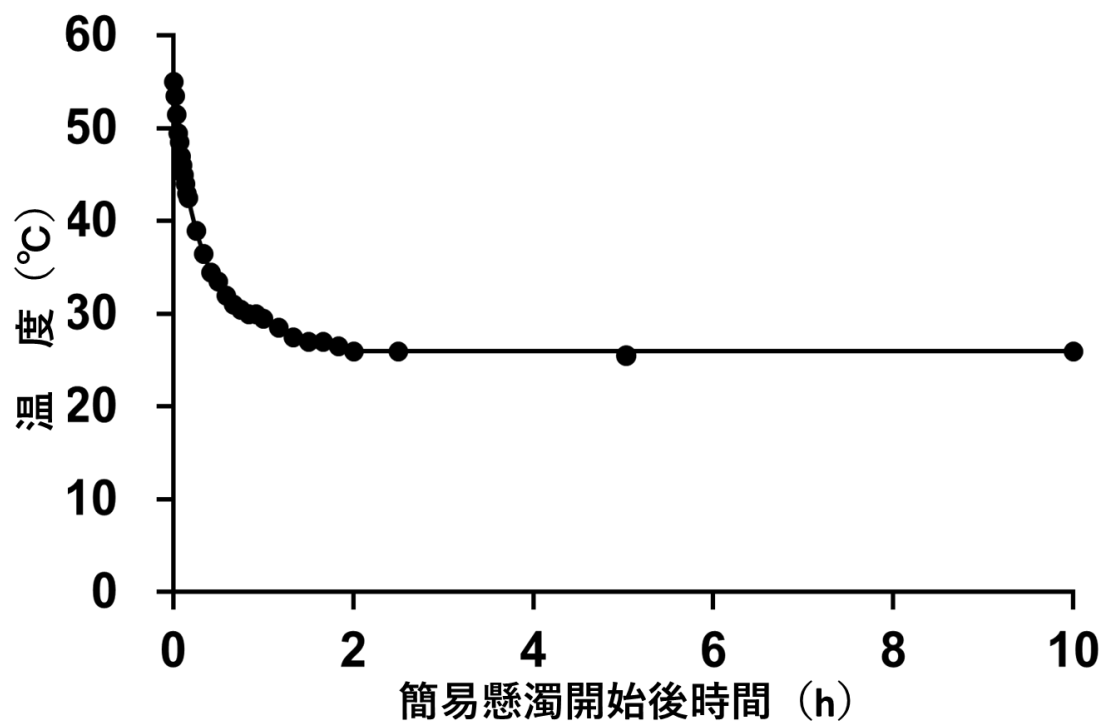


図7 テモカプリル錠と酸化マグネシウム錠との同時懸濁後の温度変化 (n=2 の平均値)

表6 各懸濁液の pH

ACE 阻害薬	MgO (-)	MgO (+)
テモカプリル 塩酸塩錠 2 mg	3.8	10.6
アダカット錠 15mg デラプリル塩酸塩	3.2	10.5
カプトプリル錠 25 mg	3.0	10.4
ベナゼプリル 塩酸塩錠 5 mg	3.5	10.6
エナラプリル マレイン酸塩錠 5 mg	3.5	10.5
トランドラプリル錠 1 mg	4.9	10.6
コナン錠 10 mg キナプリル塩酸塩	10.4	10.5
イミダプリル 塩酸塩錠 5 mg	3.6	10.6
マグミット錠 330 mg 酸化マグネシウム	—	10.6

3-3. 赤外分光法による分析

テモカプリル塩酸塩錠, 酸化マグネシウム錠, テモカプリル塩酸塩原薬および沈殿物について, IR を用いて測定した. テモカプリル塩酸塩錠とテモカプリル塩酸塩原薬のスペクトルの共通する部分は少なかった. また, 沈殿物のスペクトルは酸化マグネシウム錠のスペクトルと類似していた (図 8).

3-4. 懸濁液上清と沈殿物の DMSO 抽出液の紫外線吸収

テモカプリル塩酸塩錠 1 錠, 酸化マグネシウム錠 2 錠, あるいはテモカプリル塩酸塩錠 1 錠と酸化マグネシウム錠 2 錠を同時に懸濁させ 5 時間放置後の懸濁液上清および沈殿物の DMSO 抽出液を TLC プレート上にスポットし, その 254 nm における紫外線吸収を観察した. その結果, テモカプリル錠と酸化マグネシウム錠あるいは酸化マグネシウム錠のみを懸濁させたときの沈殿物の DMSO 抽出液は, 対照とした DMSO 原液と同程度の極めて薄い紫外線吸収のみ認められた. テモカプリル錠のみおよびテモカプリル錠と酸化マグネシウム錠をともに懸濁させたときの上清には紫外線吸収が認められた. 酸化マグネシウム錠の上清には紫外線吸収は認められなかった (図 9).

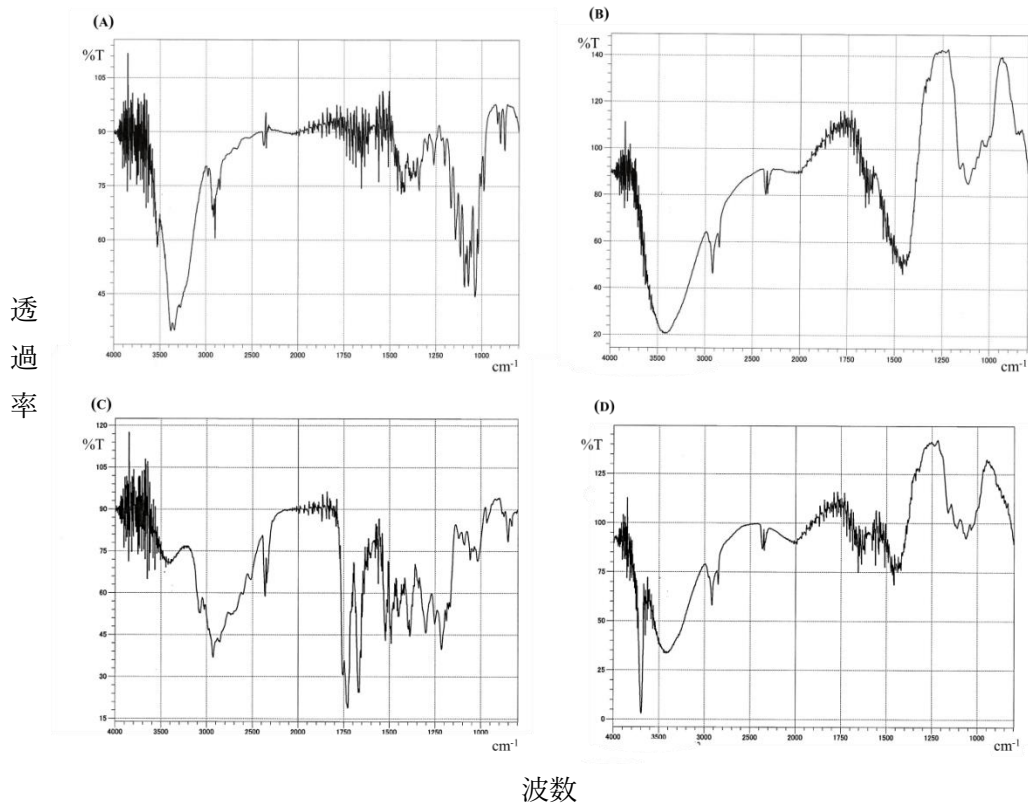


図 8 赤外吸収スペクトル

(A)：テモカプリル塩酸塩錠, (B)：酸化マグネシウム錠, (C)：テモカプリル塩酸塩原薬,
(D)：テモカプリル塩酸塩錠と酸化マグネシウム錠を簡易懸濁させたときの 5 時間後の沈
殿物.

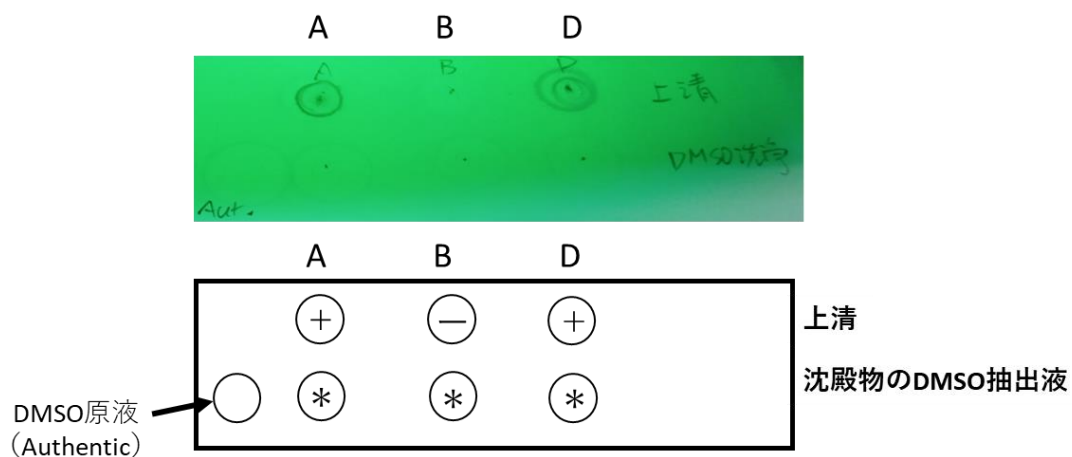


図9 懸濁液沈殿物，沈殿物の DMSO 抽出液および上清の紫外線吸収

(A)：テモカプリル塩酸塩錠, (B)：酸化マグネシウム錠, (D)：テモカプリル塩酸塩錠と酸化マグネシウム錠をそれぞれ簡易懸濁させたときの 5 時間後の上清（上段），およびその DMSO 抽出液（下段）の紫外線吸収

+：紫外線吸収を認めた，-：紫外線吸収を認めなかった，*：DMSO原液と同様な極めて弱い吸収を認めた。

第4節 考察

酸化マグネシウム製剤と同時に懸濁したとき、テモカプリル、デラプリル、カプトプリルおよびベナゼプリルの場合は、濃度の有意な減少が認められた。また、エナラプリルは有意ではないものの、わずかに濃度の減少が認められた。一方、トランドラプリルおよびキナプリルは、濃度の有意な減少は認められなかった。イミダプリルは時間の経過に伴い2時間まで濃度が上昇し、それ以降は一定の値を示した。イミダプリル（塩酸塩）の温度20℃における水に対する溶解度（49.3 mg/mL）は、他のACE阻害薬に比較して特別に低い値ではない。つまりこの製剤は原薬の溶解度に関係なく、崩壊性などの製剤的な特徴によって全て溶けきるまでの溶解速度が抑制されているものと考えられた。

濃度の減少が最も大きかったテモカプリルについて、その懸濁液中の加水分解生成物であるテモカプリラートの生成の有無を検討したところ、テモカプリラートの濃度は、酸化マグネシウム存在下で時間依存的に増加した。しかしながら、懸濁開始後5時間におけるテモカプリラートの生成率は7.8%であり、テモカプリルの減少率の31%よりも少なかった（図6）。さらに、テモカプリラート以外の分解物と考えられる未同定の物質の経時的な増加が認められた。同じACE阻害薬であるエナラプリルの場合、塩基性条件における分解過程は複雑であり、複数の分解物、あるいは分解物がさらに分解する2次分解物が生成することが知られている¹²⁾。これらのことから、テモカプリルの濃度減少は、少なくともその一部はテモカプリラートへの分解によって説明できるもの、エナラプリルと同様に、テモカプリラート以外の分解物あるいは2次分解物が生成する可能性も想定された。

今回用いた製剤の主薬のうち酸化マグネシウムの溶解度は著しく低く¹³⁾、懸濁状態で沈殿する物質は酸化マグネシウムであると推定された。しかしながら、薬物の中には金属イオンと不溶性の錯体を形成し、沈殿物を形成するものがある。特に構造式中にジオール構造を有するテトラサイクリン系抗生物質やキノロン系抗菌薬は、多くの金属イオンと不溶性の錯体を形成することが知られている¹⁴⁾。今回の試験においても、ACE阻害薬がマグネシウムイオンと複合体を形成して不溶性粒子として沈降したために、見かけ上濃度の低下が観察された可能性がある。そのため、テモカプリルを例として、懸濁液の沈殿物の赤外線スペクトルを測定し、テモカプリル標品およびその未処置製剤のスペクトルと比較することにより、沈殿物中にテモカプリルに由来する化合物が混入されている可能性について精査した。その結果、沈殿物の吸収スペクトルは酸化マグネシウムのそれと一致し、テモカプリルの特徴的な吸収は認められなかった。しかしながら、この方法でテモカプリルに由来する化合物の赤外吸収を検出するためには、極めて強い特徴的な吸収が必要であることから、赤外吸収法は感度不足であり、沈殿物中にテモカプリルに由来する化合物が混入していないとは言い切れない。そこで、酸化マグネシウム錠、あるいはテモカプリル塩酸塩錠と酸化マグネシウム錠を同時に懸濁させ5時間放置後の沈殿物を採取し、そのDMSO抽出液の紫外線吸収を比較した。その結果、テモカプリル錠と酸化マグネシウム錠あるいは酸化マグネシウ

ム錠のみを懸濁させたときの沈殿物の DMSO 抽出液には、強い紫外線吸収は観察されなかった。沈殿物の赤外線吸収および DMSO 抽出液の紫外線吸収の結果から、少なくともこれらの方法ではテモカプリルがマグネシウムと不溶性の沈殿物は検出されず、テモカプリルが金属と不溶性の沈殿物を形成する可能性は、低いものと考えられた。

テモカプリル錠と酸化マグネシウム錠との同時懸濁後の温度変化をしたとき、懸濁液の温度は開始後 2 時間でほぼ室温と同等にまで低下した。アレニウスの式によれば、一般に温度が 10°C 低下すると分解速度は 2~3 倍減少すると考えられる。簡易懸濁法で一般に使用される温湯の 55°C という温度は、錠剤やカプセル製剤の崩壊を短期間に完了させるための設定であると考えられることから、製剤の崩壊性が十分に担保できるのであれば、より分解が抑制できる温度条件において簡易懸濁を実施するなどの、必ずしもマニュアルに捉われないうケースバイケースの手法も許容されるべきであると考えられた。

ACE 阻害薬単独および酸化マグネシウムを同時に懸濁した場合の、懸濁開始後 5 時間の懸濁液 pH は、懸濁液の pH はキナプリルのみ塩基性を示し、他の ACE 阻害薬は酸性を示した。キナプリル錠単独の懸濁液が塩基性を示すのは、添加剤に炭酸マグネシウムが含まれているためと考えられた。一方、ACE 阻害薬と酸化マグネシウムを同時に懸濁した場合、懸濁液の pH はすべて塩基性を示した。

テモカプリルの分解のメカニズムを検討するため、酸化マグネシウム存在下の pH 条件を再現した炭酸塩緩衝液に懸濁した場合のテモカプリル製剤の安定性を検討した。その結果、炭酸塩緩衝液中においてもテモカプリル濃度の減少は認められたが、その減少率は酸化マグネシウムとの同時懸濁時と比較して抑制されていた (図 6)。このことから、テモカプリルの分解は単に pH によって起こる加水分解ではなく、酸化マグネシウムの存在が触媒として必要となる酸-塩基反応であることが示唆された。種々の金属イオンがエステル、特に α -アミノエステルの加水分解を触媒することが報告されている¹⁵⁻¹⁷⁾。例えば Bender らは、フェニルアラニンのエチルエステル体のアルカリ加水分解において、銅イオンを共存させると反応速度が最大で 106 倍上昇することを報告している¹⁸⁾。これらの報告では、金属イオンがカルボニル基と α 位のアミノ基に配位した 5 員環構造による加水分解メカニズムが提示されているが、本検討に用いられた ACE 阻害薬はカプトプリルを除きエステルの α 位にアミノ基を有しているため、マグネシウムイオンによる 5 員環構造を形成することが可能である。今回の結果では、ACE 阻害薬によって分解のしやすさが異なっていたが、この原因としてはマグネシウムイオンによる 5 員環構造の形成のしやすさの物性的あるいは構造的な要因が影響している可能性が考えられた。なお、今回検討した ACE 阻害薬 8 種の物性パラメータ (データ不掲載) を網羅的に検索し、それらと pH 安定性との相関性を検討したが、pH 安定性を総括的に説明できる物性上の因子は抽出されなかった (データ不掲載)。一方、多くの ACE 阻害薬はエステルのほかに、遊離のカルボン酸構造を有している。酸化マグネシウムとの同時懸濁によって分解する ACE 阻害薬の構造的な要因としては、このカルボン酸にメチレン基を有する (メチレンカルボン酸である) こと、つまり安定である ACE 阻害薬ではカルボン酸が直接ヘテロ飽和環に付いていることが、特徴として挙げられた (図 3)。しかしながら、このメチレン基が薬物の pH 安定性やマグネシウムイオンによる 5 員環構造の形成しやすさに影響することの明確な報告は皆無であることから、ACE 阻害薬以外の医薬品も含めたエステル型プロドラッグの pH 安定性の機構については、さらに詳細な検討が必要である。また、酸化マグネシウムの他にも水溶液状態あるいは水との懸濁状態において塩基性を示す薬物は知られており、それらの薬物とエステル型薬物との同時懸濁時における配合変化についても、検討が必要である。なお、カプトプリルはエステル構造を有しないが、酸化マグネシウム存在下において残存率が低下し、含量が低下していることが示唆された。カプトプリルは構造式中にチオール基を有し、塩基性条件においてジスルフィド結合を形成しやすいことが知られている¹²⁾。このジスルフィド体は製剤中にも夾雑物として存在し、カプトプリルのヒトにおける代謝物としても知られている²⁰⁾。そのため、このジスルフィド体などの形成により、カプトプリルの含量の低下が観察されたものと考えられた。

今回の試験条件では、少なくともトランドラプリル、キナプリルおよびイミダプリルは、検討した条件では全く分解しないことが明らかとなった。ACE 阻害薬のエステル構造は、脂溶性を増大させ、消化管における吸収を改善することを目的としている¹¹⁾。そのため、

これらの ACE 阻害薬を酸化マグネシウムとの同時懸濁状態で長時間保つと、投与前に低吸収性のジカルボン酸体に加水分解されて吸収性が低下し、薬理効果が減弱する可能性が考えられる¹⁹⁾。したがって医療従事者としては、ACE 阻害薬の分解を起こさないために調製後速やかに投与する、別々に懸濁して投与する、投与直前に振り混ぜる²¹⁾、あるいは分解が認められない他の ACE 阻害薬や酸化マグネシウム以外の緩下剤への処方変更を提案するなどの対応が必要であると考えられた。一方、いくつかの ACE 阻害薬は塩基性条件で金属イオンと共存状態に置かれると、その分解が促進されることが想定される。同様な状態は、ACE 阻害薬や同時に懸濁される薬剤に含まれる添加物によっても起こりえる²²⁾。すなわち、主薬が同じ製剤であっても、例えば先発品と後発品で添加物が異なる場合は、その添加物に依存して ACE 阻害薬の分解速度が異なる場合があり、処方に変更されるときなどは、留意する必要があるものと考えられた。

第4章 総括

簡易懸濁法は服用する1回分の薬を温湯に懸濁し、経管から患者に投与方法である。また、簡易懸濁法は「経管投与」や「在宅介護」などの本邦特有の医療形態と密接に関わっている。

薬剤師を対象に、簡易懸濁法に関するアンケート調査を実施したところ、多剤の同時懸濁時における配合変化を懸念する意見が抽出され、特に塩基性を示す酸化マグネシウム製剤と塩基性で安定性が懸念される薬剤を同時に簡易懸濁したときの配合変化を懸念する多くの意見が挙げられた。そこで本研究では、塩基性条件で安定性が懸念される薬物としてACE阻害薬を取り上げ、それらの安定性に対する酸化マグネシウムの影響を明らかにすることを目的とした。

テモカプリル、デラプリル、カプトプリルおよびベナゼプリルは、酸化マグネシウムと同時に懸濁した際、単独時に比べ濃度の有意な減少が認められた。一方、エナラプリル、トランドラプリル、キナプリルおよびイミダプリルは、濃度の有意な減少は認められなかった。テモカプリルの濃度は最も減少したため、その加水分解生成物であるテモカプリラートを定量したところ、その濃度は時間依存的に増加した。よってテモカプリルは、酸化マグネシウムによる同時の懸濁状態で加水分解するものと考えられた。これらの結果から、濃度の減少がみられたACE阻害薬は、酸化マグネシウム製剤との同時の簡易懸濁には注意が必要であると考えられた一方で、他のACE阻害薬4剤は、酸化マグネシウムとの簡易懸濁が可能であると考えられた。

このように塩基性条件下において、ACE阻害薬の種類によって分解のしやすさに差を生じる原因について、酸化マグネシウムの存在が触媒として必要となる酸-塩基反応であること、加水分解の中間過程であるマグネシウムイオンとの5員環構造の形成のしやすさの、エステル型薬物の構造的な要因が影響している可能性が考えられた。酸化マグネシウムの他にも水溶液あるいは水との懸濁状態において塩基性を示す薬物は知られており、エステル型プロドラッグのpH安定性の機構については、さらに詳細な検討が必要である。また、それらの薬物とエステル型薬物との同時懸濁時における配合変化についても、添加物の影響も考慮しつつ、詳細な検討が必要である。

今回のアンケート結果から、医療現場では多少の疑問や不安を抱えながらも、また複数の製剤が処方されている場合で別包指示がなされている場合でも、複数製剤の同時簡易懸濁が実施されている実態があることが明らかとなった。しかしながら、これらの同時懸濁の可否について、論文による断片的な情報は入手できるものの⁵⁻⁸⁾、ハンドブックでは具体的な記述は乏しく、基礎データの取得を充実する必要があるものと考えられた。さらに情報の不足を緩和するためには、文献情報のハンドブックへの反映の充実、医師や看護師への理解を促す普及・啓蒙活動の充実が必要であると考えられた。

簡易懸濁法は、医療現場における効率や利便性の向上だけでなく、在宅看護の普及などの

医療現場の環境変化に伴い、今後とも確実に浸透および定着するものと考えられる。それに伴い、簡易懸濁法の必要性を発信するためにも、臨床的な知見も含めたエビデンスの集積や継続的な普及活動、定期的な認知度・実施事例、問題点把握の調査が必要であると考えられた。

参考文献

- 1) がん薬物療法における職業性曝露対策ガイドライン 2015年版(日本がん看護学会, 日本臨床腫瘍学会, 日本臨床腫瘍薬学会)
[http://jscn.or.jp/kanko/book/gl_book01.pdf] 2019/09/04
- 2) Yano K, Takezawa T, Mochizuki T, Ikarashi N, Ito K, Orii T, Kurata N, Sugiyama K. Stability of Drugs when Prepared for Tube Administration by Simple Suspension Method. *Jpn J Pharm Health Care Sci*, 2006;**32**:1094–1099.
- 3) 座間味義人, 小山敏広, 合葉哲也, 天野 学, 安藤哲信, 倉田なおみ, 名和秀起, 名倉弘哲, 北村佳久, 千堂年昭, 粉碎法による経管投与における薬剤損失に対する簡易懸濁法の有用性の検討, *静脈経腸栄養*, 2014;**29**:1027–1033.
- 4) 編集 日本薬剤師会, 第十四改訂 調剤指針, 薬事日報社, 2018;pp.192–193.
- 5) Omotani H, Yasuda M, Ishii R, Ikarashi T, Fukuuchi T, Yamaoka N, Mawatari K, Kaneko K, Nakagomi K. Analysis of L-DOPA-derived melanin and a novel degradation product formed under alkaline conditions. *J Pharm Biomed Anal*, 2016;**125**:22–26.
- 6) Yuzuki S, Minegaki T, Hakui R, Fuji N, Hamada M, Wakabayashi M, Bando K, Miyanishi R, Momii K, Tsujimoto M, Nishiguchi K. Drug Incompatibility of amlodipine under basic conditions in a simple suspension method. *Jpn J Pharm Health Care Sci*, 2014;**40**:252–257.
- 7) 監修 倉田なおみ, 簡易懸濁法 Q&A Part 1–基礎編 第二版, 株式会社 じほう, 2009;pp.118–120.
- 8) Suryani N, Sugiyama E, Kurata N, Sato H. Stability of ester prodrugs with magnesium oxide using the simple suspension method. *Jpn J Pharm Health Care Sci*, 2013;**39**:375–380.
- 9) 編著 倉田なおみ, 金井秀樹, 馬場寛子, 服薬支援とアドヒアランス Q&A, 株式会社 じほう, 2011;pp.84–105.
- 10) 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015(日本老年医学会) [https://www.jpn-geriat-soc.or.jp/info/topics/pdf/20170808_01.pdf] 2019/08/28
- 11) 編著 飯村菜穂子, 荻原琢男, 実践 製剤学 第2版, 京都廣川書店, 2016;pp530–532.
- 12) Velasco DB, Azēmar A, Oommen OP, Hilborn J, Varghese OP, Modulating thiol pKa promotes disulfide formation at physiological pH: An elegant strategy to design disulfide cross-linked hyaluronic acid hydrogels, *Biomacromolecules*, 2019;**20**:1412–1420.
- 13) マグミット®錠 インタビューフォーム, 協和化学工業, 2017年9月改訂(第10版).
- 14) Martínez-Martínez L, González-López JJ., Carbapenemases in Enterobacteriaceae: types and molecular epidemiology. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2014;**32** Suppl 4:4–9.

- 15) Kroll H, The participation of heavy metal ions in the hydrolysis of amino acid esters, *J Am Chem Soc.* 1952;**74**:2036-2039.
- 16) Mohamed MMA, Shoukry AA, Shoukry MM, Kinetics of base hydrolysis of α - amino acid esters catalyzed by the copper(II) complex of *N,N,N',N'* - tetramethylethylenediamine (Me4en), *Int J Chem Kinet*,2006;**38**:737-745.
- 17) Khalaf-Alla PA, Shoukry MM, Jbarah AA, van Eldik R, Base hydrolysis of α -amino acid esters catalysed by $[\text{Pd}(\text{N-ethylethylenediamine})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$. Kinetic study and DFT calculations, *Inorganica Chimica Acta*,2017;**458**:181-189.
- 18) Bender ML, Turnquest BW, The kinetics and oxygen exchange of the cupric ion-catalyzed hydrolysis of α -amino esters, *J Am Chem Soc*,1957;**79**:1889-1893.
- 19) Roškar R, Simončič Z, Gartner A, Kmetec V. Stability of new potential ACE inhibitor in the aqueous solutions of different pH. *J Pharm Biomed Anal*,2009;**49**:295–303.
- 20) カプトプリル錠医薬品インタビューフォーム, 東和薬品, 2014 年 6 月(改訂第 16 版).
- 21) 編著, 倉田なおみ, 石田志朗, 簡易懸濁法研究会, 簡易懸濁法マニュアル, じほう, 2017.
- 22) Minegaki T, Yuzuki S, Hakui R, Fujii N, Hamada M, Wakabayashi M, Tsujimoto M, Nishiguchi K. Difference between amlpdipine besyate preparations in incompatibility with magnesium oxide under the simple suspension method. *Jpn J Drug Inform*,2017; **19**:97–103.

謝辞

本研究は、「群馬薬学ネットワーク健大研究助成金」より助成を受けて実施されました。本論文を作成するにあたり、指導教員の高崎健康福祉大学大学院薬学研究科教授 荻原琢男先生、同大学薬学部講師 矢野健太郎先生（現 横浜薬科大学）、助手 溝井健太先生から熱心なご指導を賜りました。IR を用いた測定において同大学薬学部分子薬化学研究室の教授 峯野知子先生に丁寧なご指導をしていただきました。ここに深謝いたします。

研究を通じて議論にお付き合い頂いた学部学生加部晴香氏、上岡宏規氏、森下宙輝氏に感謝いたします。さらに、研究活動において様々なご協力をいただきました生物薬剤学研究室のスタッフや先輩方、同期、後輩の皆様にこの場を借りて感謝いたします。

利益相反

開示すべき利益相反はありません。