

1日1～2回注射または持続型インスリン1日1回注射を組み合わせることで血糖コントロールをはかるインスリン強化療法が行われている²⁾。この治療法の場合、医師の指導下で自己血糖測定値(SMBG)によって、患者自身が注射量を一定の範囲内で調節しながら可能なかぎり良好な血糖コントロールを目指すことが必要とされている³⁾。しかしながら、従来から使用されている速効型インスリンのペンフィルR[®]の作用発現時間、最大作用発現時間、持続時間はそれぞれ、約30分、1～3時間、約8時間であり⁴⁾、また、皮下投与によるT_{max}は90分と遅いため、食前30分の投与が必要となる。このため、夕食などが多い患者ではこの投与は容易ではなく、quality of life(QOL)が低下することの原因となる。さらに、逆に食前低血糖の危険性などの問題点もある。このような速効型インスリンの弱点を克服するために開発されたのが超速効型インスリンアナログであり⁵⁾、インスリンリスプロとインスリンアスパルト(いずれも発現時間：10～20分、最大作用発現時間：1～3時間、持続時間：3～5時間)⁶⁾が発売されている。今回、当院ではインスリンアスパルト(Ra注)が採用され、速効型インスリン(R注)から切替えが行われた。切替えに際して、糖尿病療養指導士資格を持つ薬剤師として、各職種から構成される医療スタッフに治療法の内容や意義などを啓蒙した。また、各患者個人の生活全般、病気に対する認識、

諸事情を十分に把握したうえで、薬物治療面だけでなく、他職種のスタッフと連携をとりながら、服薬指導だけでなく生活指導のエキスパートとして、食事時間、食事内容とインスリンの関係、生活面での問題点を患者とともに考えた。さらに注射時間や低血糖症状などの問題解決にも取り組み、変更後の個々の症例の血糖コントロールについても追跡、調査した。

方 法

1. 対象患者

インスリン依存状態にある1型糖尿病でインスリン強化療法中の患者のうち、インスリン自己注射および自己血糖測定(SMBG, メディセーフリーダー：テルモ(株))を用いて測定の手技に問題がなく、期間中定期的に受診した患者13名を対象とした(表1)。これらの患者には合併症は特になかった。R注からRa注への切替えにあたって、体内血糖値の変化とインスリン治療の効果、インスリンの変更に伴うメリットおよびデメリットについて、患者に十分にインフォームド・コンセントを行い、同意を得た。

2. HbA_{1c} 値、血糖値、BMI、低血糖発生頻度

いずれの患者についても変更前後6カ月間を調査期間

表1. 患者背景

患者背景		発症年	年齢 (歳)	病歴 (年)	インスリン投与量 (単位)				SMBG 測定時間	BMI	
患者	性別				朝食前	昼食前	夕食前	眠前		変更前	変更後
A	男	1982	58	22	5	7	6	N-6	朝・昼・夕・眠前	23.4	22.9
B	男	1982	66	20	12	8	6	N-10	朝・昼・夕・眠前	22.5	22.2
C	男	1986	75	16	18	12	10	N-12	朝・昼・夕・眠前	23.6	24.0
D	男	1993	38	9	4	4	4	N-10	朝・昼・夕	25.6	27.2
E	女	2001	51	1	2	3	4	N-4	朝・夕・眠前	20.6	20.9
F	女	1988	41	32	10	8	8	N-10	朝・夕・眠前	23.8	24.0
G	男	1984	67	18	7	8	6	N-4	朝・夕・眠前	20.8	20.6
H	男	1987	72	15	4	6	30R-6		朝・昼・夕	21.5	21.5
I	女	1998	65	4	8	8	30R-6		朝・昼・夕	22.8	22.4
J	男	1987	58	15	8	6	30R-10		朝・昼・夕	16.7	16.7
K	女	1986	70	17	16	6	8	N-14	朝・夕	21.7	21.5
L	男	1998	61	4	10	8	6	N-10	朝・夕	23.3	23.7
M	男	1994	62	8	10	10	30R-10		朝・夕	19.0	19.3

インスリン投与量：数字のみは超速効型インスリン(インスリンアスパルト)、Nは中間型インスリン(ペンフィルN)、30Rは混合型インスリン(ペンフィル30R)であり、数字は切替え時の投与単位を示している。

とした。血糖コントロールは各食前および眠前の SMBG による血糖値, HbA_{1c} 値および Body mass index (BMI) で確認した。HbA_{1c} 値は測定時の過去 1~2 カ月間の血糖値の平均値を反映しているため, R 注から Ra 注に変更後の 2 カ月間は変更前の影響を受ける可能性がある。そこで, 13 症例の変更直前と変更 3 カ月後の HbA_{1c} 値について比較検討した。一方, BMI は切替え直前と, 変更 6 カ月後の値について調査した。また, インスリン使用量の変化および低血糖発現頻度についても比較検討した。

3. 変更に伴う問題点の調査

看護師と協力して, 病態面を十分考慮しながら, 生活リズムについて詳しく検討し, 聴き取りを行った。また, 切替え前後の患者の感想や不安を把握するために以下の項目について聴き取り調査を行った。

- ①R 注から Ra 注に代わって何か利点はあったか。あれば具体的に教えてください。
- ②低血糖についてはいかがですか。
- ③変更することにより何か問題点はありますか。
- ④感想を自由に述べてください。

結 果

1. 速効型インスリンから超速効型インスリンへの変更が HbA_{1c} 値, 血糖値および BMI に及ぼす影響

1) HbA_{1c} 値

まず, R 注から Ra 注に切替ることにより, HbA_{1c} 値にどのような影響を及ぼすかを検討した(図 1)。ウィルコクソン符号付順位和検定(P<0.05)を行った結果, 変更前後で HbA_{1c} 値に有意な差は認められなかったことから, R 注から Ra 注への切替えによる影響はほとんどないと考えられた。

2) 血糖値

R 注使用時と Ra 注使用時における朝食前・夕食前の SMBG による血糖平均値を比較検討した(図 2)。ウィルコクソン符号付順位和検定(P<0.05)を行った結果, いずれの場合も変更前後で血糖値に有意な差は認められなかった。しかし, 図 1 と図 2 から明らかなように, 各食前の血糖値と HbA_{1c} 値の結果は必ずしも一致しなかった。これは血糖値が食前の一時的な血糖値を示しているのに対して, HbA_{1c} 値は過去 1~2 カ月間の平均血糖値を示しているためであると考えられる。

3) BMI の変化

R 注から Ra 注への変更前後で有意差は認められなかった。したがって, R 注から Ra 注への切替えは BMI にも影響を与えないと考えられた(表 1)。

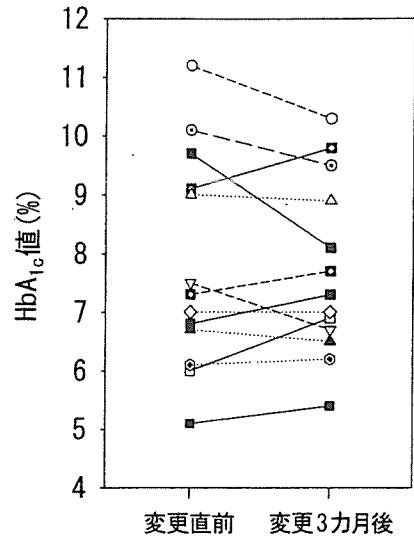


図 1. R 注から Ra 注への変更による HbA_{1c} 値の変化

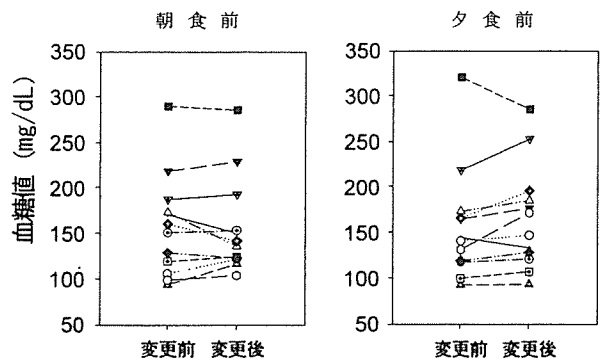


図 2. R 注から Ra 注への変更による朝, 夕食前の平均血糖値の変化(13 症例)

2. 変更に伴う感想と不安

変更に伴う患者の主な感想について聴き取り調査を行った結果, 以下の感想が得られた。

- ①Ra 注は食直前に注射ができるため, 便利であった。〔「とくに外食時に, 食事が出てくる時間を気にする必要がなくなった。」〕
- ②食前低血糖発現頻度が減少し, 安心感が生まれた。〔「低血糖の恐怖感から開放された。」〕〔「外出時に, 以前ほど食事時間に神経質にならずにすむようになった。」〕
- ③3 症例で「インスリンは食前 30 分に注射する」という生活のリズムが狂ったというものがあった。これらに対しては, 本人の希望により R 注に戻した。これらの症例はいずれも高齢者であった。
- ④新薬に期待したが, HbA_{1c} 値は変化しなかった。
- ⑤Ra 注に変更後, SMBG による血糖値(食前血糖値)が上昇した。
- ⑥インスリン使用量が増加した。

上記の④に対しては、注射時間の変更と低血糖症状発現頻度の減少の2点を主なメリットとして説明を行い、他はほぼ変わらないため、食事療法と運動療法は以前と同様にしっかり行うよう指導した。また⑤に対する指導内容として、Ra注は注射後短時間でインスリン作用が現れ、注射後3～5時間に血糖降下効果が最も強く、それ以後は効果が減弱してくるため、食前に血糖値が上昇してくる可能性があることを患者に指導した。

症 例

以下に服薬指導を行った症例のうち2症例を示した。

1. 血糖値の日内変化によって服薬指導を行った症例

男：58歳，罹病期間：22年，インスリン使用歴：13年，強化療法治療歴：11年

[内服定期処方]

ボグリボース(ベイスン[®]) 0.6mg 分3 毎食直前
塩酸エホニジピン(ランデル[®]) 20mg 分1 朝食後

切替え前後における血糖値の日内変動を把握するため、切替え前後6カ月間にわたって2週間毎に1日7回(毎食前と毎食後2時間，眠前)血糖値を測定した(図3)。左図はR注およびN注使用時における血糖値の日内変化を示しているが、図から明らかなようにR注使用時には食後2時間の血糖値が高く、食後の過血糖を抑える効果は不十分であった。また、R注は作用時間が長いため、しばしば食前血糖値が70mg/dL以下まで低下し、低血糖の危惧があった。一方、Ra注に変更後(右図)の午前中では、食後の過血糖を防ぎ、なおかつ食前の低血糖症状の発生もほとんど認められなかった。したがって、午前中の血糖値のコントロールは改善されているといえる。しかし、午後になると眠前の中間型インスリンN注(作用発現時間：4～12時間，持続時間：24時間)の効果が減弱するために、血糖値が乱れ、この結果HbA_{1c}

値も変更前の7.3%が変更後には7.7%に上昇した。

そこで、まず、栄養士と連携して食事療法の見直しを行い、1760Kcalの食事摂取を徹底的に指導し、食事内容、時間、摂取方法についても詳細に把握し、食事療法が継続できるよう支援した。また、外食、急病や各種イベントなどに関する問題について相談にのり、他の専門職のアドバイスを求めながら一緒に療養生活に取り組んだ。さらに患者の血糖値の記録をグラフ化して示し、“なぜ血糖値が乱れているのか”を薬物治療面から指導した。このような一歩踏み込んだ服薬指導を行うことにより、インスリンの増量と、朝食前のN注投与(1日5回注射)の必要性を理解し、患者自身が治療に積極的に取り組むようになった。

2. インスリン使用量の変更および低血糖発現の危険性回避について服薬指導を行った症例

男：66歳，罹病期間：20年，インスリン使用歴：20年，強化療法治療歴：9年

[内服定期処方]

ニフェジピン(アダラートL[®]) 40mg 分2

ファモチジン(ガスター[®]OD錠) 40mg 分2

インスリンの基本使用量(朝12単位，昼8単位，夕6単位，眠前N注10単位)

図4にR注からRa注へ変更した場合におけるインスリン使用量の変化を示す。この図から明らかなように、Ra注に変更した後のインスリン使用量は朝・昼・夕・眠前すべてにおいて増加し、1日当たりのインスリン使用量として平均6.9単位増加した。

ところで、低血糖症状は、通常、血糖値が50mg/dL以下になると発現するが、血糖値が高い糖尿病患者では、50mg/dL以上であるにもかかわらず低血糖症状が発現する場合がある。そのため、低血糖の自覚症状があった場合以外でも、血糖値が70mg/dLを下回った場

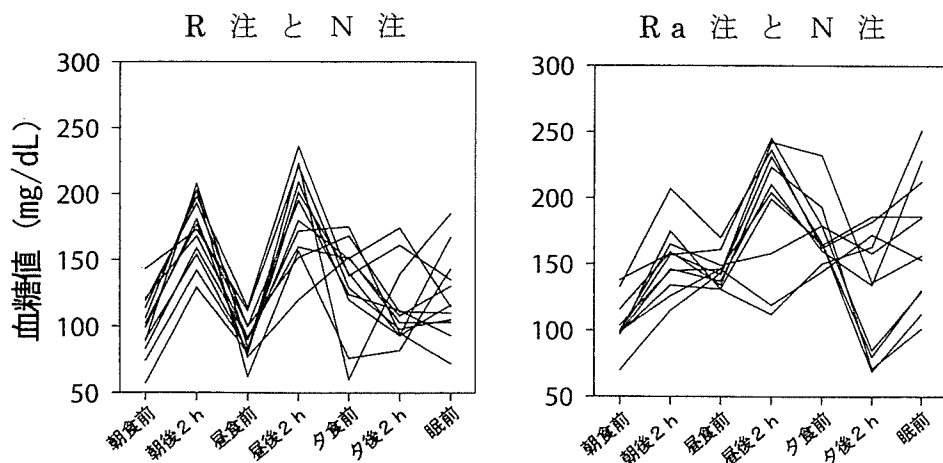


図3. 切替え前後における血糖値の日内変化

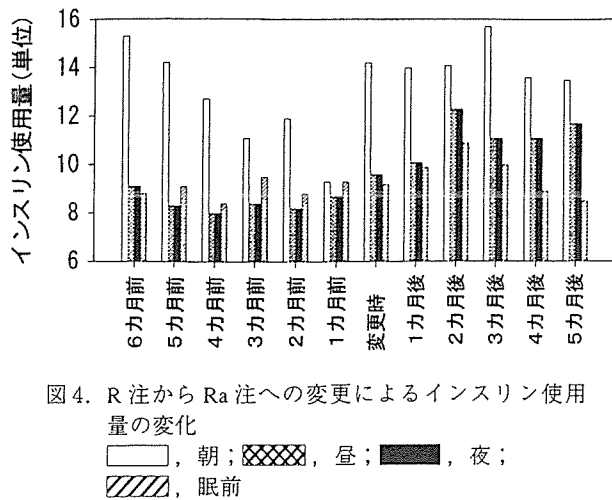


図4. R注からRa注への変更によるインスリン使用量の変化

□, 朝; ▨, 昼; ■, 夜; ▤, 眠前

合はブドウ糖を摂取するよう指導している。一方、糖尿病歴の長い患者では、自律神経障害のため50mg/dL以下でも交感神経系の緊張症状が発現せず、中枢神経系の症状が突然発現し、意識障害に陥る場合がある。この症例の場合も50mg/dL以下でも特に自覚症状を訴えることもなく危険であったので、この患者では60mg/dLを低血糖症状が発現する危険ラインと設定した。図5に、変更前後で血糖値が60mg/dL以下となる平均発生回数を比較した結果を示している。Ra注へ変更後の昼食前と夕食前の血糖値は危険ラインを下回ることが少なく、QOLが改善されていることが判明した。一方、眠前においてはSMBGによる血糖値が60mg/dL以下となる発現頻度は、Ra注変更後に増加した。しかし、在宅時は低血糖に対してブドウ糖を服用するなど適切に対処することができたので、睡眠中に低血糖症状が発現することもなく、QOLに及ぼす影響は少なかった。

当初、この患者はインスリン増量に対して「病気が悪化した」という不安感から抵抗を示した。そこで、血糖コントロールを改善するためには、インスリンを十分量補う必要があること、R注では低血糖症状が障害となって十分量を投与できていなかったが、Ra注では低血糖の発生頻度を下げることができるので、インスリンを必要十分量使用できることを説明した。その結果、インス

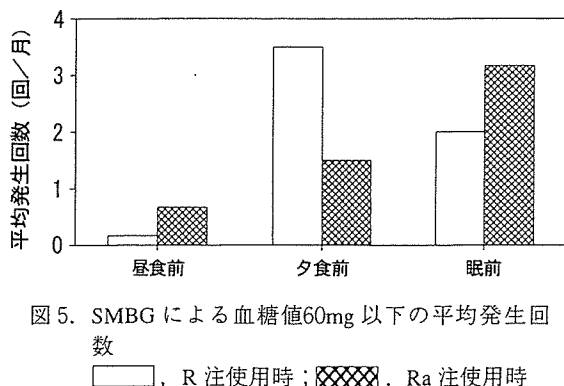


図5. SMBGによる血糖値60mg以下平均発生回数

□, R注使用時; ▨, Ra注使用時

リンの増量に対して不安がなくなり、血糖値が危険ラインの60mg/dL以下になる頻度が月6回から4回に減少した。また、低血糖症状も発現せず、HbA_{1c}値も変更前の6.1%から6カ月後には5.6%に低減し、良好な状態を保っている。

考 察

レギュラーインスリンからインスリンアナログに変更してもHbA_{1c}値に変化は認められなかったという報告⁷⁾がある。今回、速効型から超速効型インスリン製剤に切替えた糖尿病患者13名について食前の血糖値やHbA_{1c}値を調査した結果、報告と同様に切り替えによる大幅な改善は認められなかった。現在は、インターネットなどを通じて新薬の情報を容易に入手することができるが、Ra製剤についても患者自身で得た情報から、13名中9名が「検査値がすぐ改善される」と誤解していた。しかし、このように食前血糖値、HbA_{1c}値およびBMIは切替えによる変化が顕著に認められなかったため、新製剤の有用性を十分に患者に理解させることが難しかった。しかし、超速効型インスリン投与後の食後血糖値について経時的にデータを集積した結果、食後血糖コントロールが改善されていることが報告されている⁸⁾。症例1においても同様に食後過血糖の改善が認められた。食後過血糖は合併症の発症と深く関係しているため、食後過血糖の防止も非常に重要である。現在の健康保険の適用内(最高1日4回まで)で血糖測定を行う場合、各食前と眠前の測定のみとなるため、食後の血糖コントロール状態を患者に示すことは難しい。このように具体的な数値で超速効型インスリンの有用性を示すことが困難であったので、変更することによって食後過血糖を抑制し、合併症の発症を遅らせる効果があることやHbA_{1c}値などにすぐに反映されるものでないことを十分に説明し、臨床検査値についての指導も徹底して行う必要があった。また、自己血糖測定器は、患者自身が主体的に血糖値をコントロールし、生活を改善し、治療効果を高めるために使用するものであることを理解させることが重要である。

低血糖症状については症例で示した患者以外にR注使用時に年2~3回の重症の低血糖症状を起こした症例で、Ra注に変更後に改善が認められ、変更後8カ月間にわたってこの症状は確認されなかった。特に、夜間の重症低血糖の減少は患者の恐怖感を和らげ、QOLが改善された。これらの症例以外にも低血糖症状の発現頻度が低下し、低血糖の恐怖感から開放された症例が多かった。この改善効果に関してRa注は概ね好評であった。

投与時間については、超速効型インスリンアナログは食直前に投与するので、速効型のように食事時間などを考慮する必要がないが、外食時では、他の客の存在や注

射場所などの心理的要因がコンプライアンスを低下させる。とくに若年層において問題があることが報告されている⁹⁾。このような場合、治療の支援者として患者自身が問題解決に取り組む姿勢を援助することが必要となる。しかし、高齢者では生活習慣の変化に適応しにくく、また外食などの機会も少ないため、超速効型の必要性を感じなかった症例が認められたことから、生活リズムの変更を伴うインスリン治療においては、対象患者背景を十分に検討してから取り組むべきであると考えられた。

以上のように患者は新しい薬に対して“よりよい効果”を期待しているため、その期待を裏切らせないように、患者の自律性と自己管理行動を支援する方向へ指導していくことが患者指導として重要である¹⁰⁾。

患者指導においては、患者自身の主体性を育てるため、正しい知識・情報を提供し、患者の悩みや疑問をその都度解決することによって、患者と一緒に治療に取り組み、患者の自律性と自己管理行動を援助する環境を整え、治療効果を高めていかなければならないといわれている¹⁰⁾。今回は、R注からRa注の変更に際して糖尿病療養指導士として認定を受けた専門薬剤師として薬剤管理指導を行った。そこで実際に、各症例に対応した懇切丁寧な服薬指導が、結果的に患者の自律性と自己管理行動の援助につながる事が確認された。

また、糖尿病患者の指導を行う場合には、糖尿病療養指導士として、治療チームの各職種スタッフを取りまとめ、最新の治療法を広く啓蒙してスタッフ全員で取り組んでいくことが大切である。その中で、薬剤師は各患者における薬物治療の位置づけを的確に把握し、薬物治療面でのビジョンをはっきり示し、「その薬物治療の必要性や有効性をいかに患者に理解させ、治療の継続をスムーズに行っていくか」について常に検討を行うことが重要である。

以上のように、薬剤師の専門知識を生かしたきめ細かい患者指導をより一層充実させ、糖尿病治療において“薬剤師にしかできない”職能を発揮した活動を今後も進展させていくことが、今後一層重要であると思われる。

引用文献

- 1) 日本糖尿病療養指導士認定機構編，“糖尿病療養指導士受験ガイドブック2000”，メディカルレビュー社，東京，2000，pp. 87-92.
- 2) 酒井謙，河盛隆造編，“糖尿病”，日本医事新報社，東京，2002，pp. 53-55.
- 3) 日本糖尿病学会編，“糖尿病治療ガイド”，文光堂，東京，2002，pp. 39-46.
- 4) 高久文麿，矢崎義雄編，“治療薬マニュアル2002”，医学書院，東京，2002，p. 696.
- 5) 難波光義，Pharmacokinetics からみた皮下投与インスリンの生体内動態，日本臨床，**59**，2094-2096(2001).
- 6) 高久文麿，矢崎義雄編，“治療薬マニュアル2002”，医学書院；東京，2002，p. 1758.
- 7) J.H. Anderson Jr, R.L. Brunelle, V.A. Koivisto, Reduction of postprandial hyperglycemia and frequency of hypoglycemia in IDDM patients on insulin-analog treatment, *Diabetes*, **46**, 265-270 (1997).
- 8) A. Lindholm, J. McEwen, A.P. Riis, Improved postprandial glycemic control with insulin aspart, A randomized double-blind cross-over trial in type 1 diabetes, *Diabetes Care*, **22**, 801-805 (1999).
- 9) 朝倉俊成，野崎征支郎，清野弘明，阿部隆三，外食時のインスリン自己注射に関する実態調査，糖尿病，**42**，537-540 (1999).
- 10) B. Karlson, C.D. Agardh, Influence of intensified insulin regimen quality of life and metabolic control in insulin-dependent diabetes mellitus, *Diabetes Res. Clin. Pract.*, **25**, 111-115 (1994).

神戸薬科大学における学部3年次生を対象とした 医療薬学系実習の展開(I) —院内製剤の調製と評価—

加藤史恵^{*1}, 寺岡麗子¹, 大塚 誠¹, 松田芳久¹, 平井由華², 上田久美子²,
岩川精吾², 富田尚子³, 長嶺幸子³, 八木敬子⁴, 平井みどり⁴, 木口敏子⁵
神戸薬科大学製剤学研究室¹, 同薬剤学研究室², 同医療薬学総合研修センター³,
神戸薬科大学臨床薬学研究室⁴, 同図書館⁵

Evaluation of Training in Clinical Pharmacy Practice for Junior Students at Kobe Pharmaceutical University (I) —Preparation and Evaluation of Pharmaceutical Dosage Forms—

Fumie Kato^{*1}, Reiko Teraoka¹, Makoto Otsuka¹, Yoshihisa Matsuda¹, Yuka Hirai²,
Kumiko Ueda², Seigo Iwakawa², Hisako Tomita³, Sachiko Nagamine³, Keiko Yagi⁴,
Midori Hirai⁴ and Toshiko Kiguchi⁵

*Department of Pharmaceutical Technology¹, Department of Pharmaceutics²,
Training Center for Clinical Pharmacy³,
Department of Clinical Pharmacy⁴ and Library⁵, Kobe Pharmaceutical University*

(Received January 19, 2004)
(Accepted June 22, 2004)

At Kobe Pharmaceutical University, one of the pre-training programs for hospital pharmacy internship is on clinical pharmacy practice. It consists of three sections-pharmaceutical technology, pharmaceutical dispensing including TDM and drug information surveys. The pharmaceutical technology section was the first to be introduced.

The purpose of the present study was to evaluate the content of the pre-training in pharmaceutical technology, which includes the measurement and evaluation of micromeritic properties (flow and packing properties) of pharmaceutical excipients, various tablet-related tests in the Japanese Pharmacopoeia, preparation of model vitamin granules and pharmaceuticals in the hospital pharmacy, and TPN. At the end of the training, students evaluated it by means of a questionnaire. Almost of all of the junior students who took the training participated actively and showed great interest in the preparation of pharmaceuticals. Overall, the questionnaire results indicated that more than 90% of the students had understood the training in pharmaceutical technology very well and felt it to be a valuable part of pre-training for hospital pharmacy internship.

Key words — clinical pharmacy practice, training program, practical training, undergraduates, pharmaceutical technology

緒 言

神戸薬科大学では、従来病院・薬局実習のためのプレトレーニングとして行われていた「シミュレーション実習」¹⁾は、平成11年度入学生から導入された新カリキュラムにおいて、3年次後期配当の「医療薬学系Ⅱ実習」として新たに編成され、製剤学、薬剤学、臨床薬学の3研究室と医療薬学総合研修センターおよび図書館が連携

して担当することとなった。

本実習は、製剤設計の基礎理論と応用から患者へ薬剤を適正使用するまでの、いわば医薬品適用過程の上流から下流に至る一連の流れを想定し、この過程の中で薬に関する学識を総合的に修得させることを目標としている。これらのなかで、製剤学研究室は製剤の基礎および調製、薬剤学研究室は調剤、TDMおよび点訳による薬袋作成、さらに、臨床薬学研究室は医薬品情報の収集と分析および服薬指導を担当することとした。近年、病院

¹⁻⁵ 兵庫県神戸市東灘区本山北町4-19-1; 4-19-1, Motoyamakita-machi, Higashinada-ku, Kobe-shi, Hyogo, 658-8558 Japan

実習を想定した医療薬学系実習の内容について、調剤、TDM、輸液調製、コミュニケーション実習については大学ごとにさまざまな試みがなされているが^{2,3)}、製剤の基礎に関する実習は物理化学系実習と関連させて実施している大学が多いのが現状である。本実習では、院内製剤調製教育の重要性⁴⁻⁶⁾を十分に念頭に置いて、病院薬剤部の製剤室業務を想定しつつ、基礎的観点から製剤特性を的確に評価する能力を培わせるとともに、院内製剤の重要性に対する認識を深めさせることを目的とした。この方針のもとに、実習項目として、粉体物性の評価、顆粒剤の製造、錠剤の品質試験、院内製剤および輸液調製を選択し、導入した。今回、これまでの2年間の教育効果について点検・評価し、今後の課題について考察した。

方 法

1. 対象

平成14年度3年次生292名を対象に、製剤学実習を5日間実施した。なお、本実習は学年全体を2分して1実習として実施しているため、約150名を対象としている。さらに、これらの学生を3グループに分け、3研究室で実習をローテーションさせた。

2. 実習の実施と期間

Table 1に実習スケジュール(平成14年10月～平成15年1月)を示した。前半3日間は学生を3グループに細

分して製剤の基礎分野を、後半2日間は2グループに再編成して院内製剤および無菌製剤の調製の実習を行わせた。いずれの実習項目も学生3名を1班とし、製剤学研究室所属の教員4名および大学院生2名で担当した。なお、実習を効率的に行うため、実習開始前に実習講義を3時間行い、実習内容の概要について周知させた。

3. 教育方法

1) 実習方法

① 粉体物性の測定と評価および顆粒剤の製造

1-1 粉体物性の測定と評価

医薬品原薬および製剤化に際して使用される添加剤の大多数は粉末状物質であり、これらの基礎物性を的確に把握しておくことは、調剤業務および院内製剤製造時における操作の円滑性や製剤品質を確保するために重要である。このため、まず、粉体物性の中で最も重要な特性である流動性の指標となる安息角を測定し、得られた結果について基礎統計量(標準誤差と変動係数)を求めさせた。一方、カプセル充填や、錠剤およびカプセル剤の質量偏差、含量均一性に直接関係する充填性については、みかけ比容積減少度測定器を用いてタップ充填を行い、一定タップ回数ごとのかさ体積の変化を測定させた。得られた結果についてみかけ比容積の減少速度定数を求め、安息角の結果とあわせて滑沢剤の添加が流動性に及ぼす影響について考察させた。

Table 1. 実習スケジュール

	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目
1班	粉体物性 顆粒製造	錠剤の 品質管理 (2)	錠剤の 品質管理 (1)	院内製剤	無菌製剤
2班					
3班					
4班					
5班					
6班					
7班	錠剤の 品質管理 (1)	粉体物性 顆粒製造	錠剤の 品質管理 (2)	院内製剤	無菌製剤
8班					
9班					
10班					
11班					
12班					
13班	錠剤の 品質管理 (2)	錠剤の 品質管理 (1)	粉体物性 顆粒製造	無菌製剤	院内製剤
14班					
15班					
16班					
17班					
18班					

1-2 顆粒剤の製造

2種類の水溶性ビタミンを含有する顆粒剤を製造させ、造粒の理論と造粒前後の工程について理解させた。粉体混合はV形混合機、結合剤との練合は万能攪拌機、造粒は押し造粒機(ドームグラン, 不二パウダル^(株))、乾燥は流動層乾燥機を用いて製造し、併せて製剤機械の機構と操作について説明した。製造した顆粒剤は、学生に臨場感をもたせるために「ビタグラン」という製剤名と効果・効能、用法、用量、製造元を印刷したラベルを貼付した容器に各自充填させ、持ち帰らせた(Fig. 1)。なお、ラベルには、「本剤は正式に製造承認を得たものではないので、服用しないこと」と明記している。

② 錠剤の品質管理

製造された市販製剤には種々の品質試験が課せられている。そこで、本実習では第十四改正日本薬局方(以下、局方と略す)一般試験法に基づいて、錠剤に規定されている試験を実施することによって、製剤特性の評価の目的と重要性について理解させた。実習は、錠剤の品質管理(1)[2.1~2.4] および品質管理(2)[2.5~2.7]に分け、これらを2日間で行った。なお、実習にあたり、あらかじめアンチピリン錠(錠剤質量; 295および305mg, 各10個ずつ包装)を模擬錠剤として製造しておき、これらを質量偏差, 含量均一性, 硬度および摩損度試験に使用した。

2-1 錠剤製造の見学

エキセントリック型(単発式)およびロータリー型(連続式)錠剤機の構造と打錠メカニズムを説明し、単発式錠剤機による製錠工程を見学させた。

2-2 含量均一性試験

上述の錠剤中のアンチピリン含量を定量させた後、含量均一性試験を行った。



Fig. 1. 水溶性ビタミン含有顆粒剤

2-3 摩損度試験

平面錠(上述)および隅角平面錠(大鵬薬品工業^(株)より提供されたプラセボ)各20錠につき、局方参考情報に基づき摩損度試験器を用いて試験し、錠剤形状が摩損度に及ぼす影響について検討させた。

2-4 崩壊試験

糖衣錠, 胃溶性および腸溶性フィルムコート錠, カプセル剤(すべてプラセボ, 藤沢薬品工業^(株)より提供)について試験した。

2-5 質量偏差試験

平均質量の異なる2種の錠剤(上述)を各班にランダムに配布し、質量偏差試験を行わせるとともに、自班と他班の錠剤質量に関して、2つのロット間に統計的に差があるといえるか否かを検定(F-およびt検定)させ、統計理論の応用について学ばせた。

2-6 硬度試験

質量偏差試験で使用した錠剤について、錠剤破壊強度測定器(TH-203RP形, 富山産業^(株))を用いて硬度を自動的に測定させた。

2-7 溶出試験

市販の「インダシンカプセル」(万有製薬^(株))および「ブレドニゾロン錠」(武田薬品工業^(株))について試験を行わせた。

③ 院内製剤の調製

3-1 注射剤

脂溶性ビタミンである酢酸トコフェロール注射剤を市販製剤と同様の処方で調製し、アンプル封入して製造させた。さらに、使用される添加剤や脂溶性医薬品の可溶性のメカニズムについて説明した。

3-2 口腔内付着性フィルム製剤(ADフィルム)⁷⁾

本製剤は、免疫力の低下した長期入院患者の口内炎治療のために開発された局所麻酔薬を含有する院内製剤である。本実習では、キシリトールをモデル薬物として用い、調製したフィルムを口腔内に貼付させ、製剤学的観点から感想をレポートとして報告させた。

3-3 坐剤

アスピリン坐剤を調製させた。

④ 高カロリー輸液調製および無菌室見学

臨場感を深めて実習に臨ませるために、実習講義時に、病院薬剤部で撮影した高カロリー輸液調製現場のビデオ(約20分)を視聴させた。輸液調製実習は、本来であれば医療薬学総合研修センター内の無菌製剤室で行うべきであるが、実習日程の都合上、全学生が実習することは不可能であるため、輸液混合の手技はカリキュラム改正時に新設した模擬無菌室内で実施した。なお、模擬無菌室には自動洗面台およびクリーンベンチの代用としてステンレス製テーブルが設置されており、12~14名の実習が可能である。ここで、全学生に教材として糖・電解

質液等の市販バッグ製剤やアンプル製品を使用させることは、実習経費の面で問題がある。そこで、バッグ製剤として、精製水を電解質液に見立て、あらかじめ輸液用空バッグ(アメリカバッグ, ニプロ㈱)に充填したものを用意しておき、これを使用させた。また、アンプル製剤は前項の実習で調製した酢酸トコフェロール注射剤を使用し、全学生にアンプルカットおよび輸液混合を学習させた。一方、研修センター内の無菌製剤室では、まず、前室で無菌室の構造、クリーンルームへの入室手順の説明および市販製剤(糖・電解質, アミノ酸, 抗生剤, 脂肪乳剤等のバッグ製剤, ガラスおよびプラスチックアンプル製剤およびプレフィルドシリンジ製剤)を紹介した。次いで、クリーンルーム内で教員による市販製剤(「アミゼット」(テルモ㈱), 「大塚食塩注」(大塚製薬㈱)を用い

た輸液調製のデモを行った後、学生にも体験させた。さらに、実習後に模擬処方せんにおける電解質量, カロリー計算, また、アミノ酸についてはノンプロテインカロリー(NPC)/N比, Fisher比およびE/N比を計算させるとともに、それらの意味についても理解させた。

2) アンケート実施による実習内容の検証と評価

実習最終日に各実習項目の理解度と満足度についてアンケート調査(無記名)を実施した(Fig. 2)。また、自由記入欄を設け、学生の意見, 感想, 要望を記入させた。

結 果

1. 粉体物性の測定と評価および顆粒剤の製造

安息角と充填性については、流動性の悪いバレイショ

各実習項目についての満足度を数字で答えてください。感想もぜひ記入をお願いします。

・満足度 1. 大変満足した 2. 少し満足した 3. どちらとも言えない
4. やや失望した 5. 大いに失望した

・理解度 1. よく理解できた 2. 少し理解できた 3. どちらとも言えない
4. あまり理解できなかった 5. ほとんど理解できなかった

1. 顆粒の製造 []
感想・要望

2. 粉体物性の測定(安息角、充填性の測定) []
感想・要望

3. 錠剤の製造と品質試験(摩損度、含量均一性、質量偏差、崩壊、溶出試験) []
感想・要望

4. 院内製剤の調製(可溶化注射剤、フィルム製剤、坐剤) []
感想・要望

5. 無菌製剤の調製(輸液調製、無菌室見学) []
感想・要望

実習全体として []
感想・要望

Fig. 2. アンケート内容

デンプンが、ごく少量の滑沢剤の添加によって流動性が劇的に改善されることに感激する学生が多く見られたが、種々の統計量や充填速度定数の算出などのデータ処理において計算量が多く、不満をもつ学生もいた。しかし、物理薬剤学(3年次前期配当「薬剤学Ⅱ」)の講義において流動性について十分に理解できなかった学生からは、「実際に実験することによって理解できた」という感想が目立った。

顆粒剤の製造については、本実習が製剤学(3年次後期配当「薬剤学Ⅲ」)の講義と並行して実施されているため、顆粒剤について講義を受講する前に実習を行った学生が約半数いたが、顆粒剤を実際に製造できたことに対して満足感をもつ学生が多かった。また、「顆粒剤の製造で使用される機械の構造・しくみや、顆粒剤の製造工程がよくわかった」、「製造した製品を持って帰れたのでよかった」という意見が多かった。

2. 錠剤の品質管理

本学では「日本薬局方・薬事制度」が4年次前期に配当されているため、学生は一般試験法についての知識がまったくない状況下での実習であったが、実習講義における概要説明と局方を参照しながら試験を行うことによって、試験の目的、方法、判定方法について理解させることができたと考えられる。試験に適合しなかったものについては、どのようにすれば試験に適合するような製剤を製造することができるかを考察させ、製剤の品質管理の重要性について理解を深めさせた。また、錠剤製造工程の見学は概ね好評であった。統計検定は低学年次ですでに受講しているものの、ほとんどの学生が忘れており、さらに計算量が多いことから、興味を感じない学生が多い傾向がみられた。

3. 院内製剤の調製

学生にとって、医療現場で実際に利用されている製剤を調製するのは初めての経験であり、「いろいろな院内製剤を調製することができて楽しかった」、「薬剤師の仕事を経験することができてよかった」という意見が多数を占め、さらに、「他にも多くの製剤を調製したかった」という学生もいた。

まず、注射剤の調製では、アンプル封入を体験できたことに感激する学生が多かった。坐剤については、身近な製剤であったため関心度が最も高く、「調製方法が簡単であることに驚いた」という感想が多かった。さらに、ADフィルムについては、口腔内へ貼付後、フィルムが口腔内で徐々に溶解していく様子を感じ取り、「口内炎を発症している患者さんにとっては有用である」という意見を述べた学生もいた。この結果については、他大学における同じテーマ⁹⁾に対する感想と同様であっ

た。しかし、フィルムによる違和感(可塑剤として用いたマクロゴールの苦味、フィルム溶解に伴うどろどろした感触)を訴える学生が多く、抗がん剤投与による口内炎を経験していないだけに概して不評であったと推察された。今後は実際の患者の立場に基づいた使用感について説明が必要であると考えられる。

4. 無菌製剤の調製

ビデオ視聴では、「無菌室に入室する前の手洗いの徹底に対して驚いた」という感想を抱いた学生が極めて多かった。また、注射薬混合が最近の薬剤師業務の中で重要になってきているということに興味をもった学生が多く、実習に積極的な姿勢で臨ませるのに効果的であった。

無菌製剤室の見学では、市販製剤を使用して注射薬混合をした代表学生は「実際に体験できてよかった」、また、体験できなかった学生からも、「市販製剤を使った調製を行いたかった」という意見があり、注射薬混合業務に関心をもつ学生が多かった。さらに、模擬無菌室においては、模擬室であってもすべての学生がクリーンルームの場合と同様に手洗いを励行しており、ビデオ視聴の効果が認められた。さらに、アンプルカットの際には女子学生の中に恐がる者が多くいたが、実習後には、アンプルカットができたことに対して満足している学生が多かった。

模擬処方せんを用いた種々の計算においては、NPC/N比、Fisher比およびE/N比について、これらの適正値およびどのような疾患時に使用されるのかをあらかじめ準備しておいた参考書等により調べさせることにより、理解度をより深めさせることができた。

5. アンケート結果

実習後の理解度および満足度についてのアンケート結果をそれぞれ Fig. 3 および 4 に示した。理解度については、いずれのテーマについても約90%の学生が「理解できた」と回答した。粉体物性の測定および錠剤の品質管理については、データ処理や判定の際に計算が多く、学生にとっては実習時間内に内容を理解するには必ずしも十分な余裕がなく、「少し理解ができた」が約半数を占めた。しかし、これらのテーマは、講義や教科書のみでは理解しがたい分野でもあり、実習によって理解を深めることができた、という点では、実習テーマとして選定したことの妥当性と教育効果が確認できた。満足度についても、ほとんどの学生が「満足した」と回答した。特に、院内製剤の調製および無菌製剤の調製はいずれも半数以上の学生が「大変満足した」と評価しており、医療現場における薬剤師業務に近いこれらのテーマに興味をもつ学生が多いことが確認された。

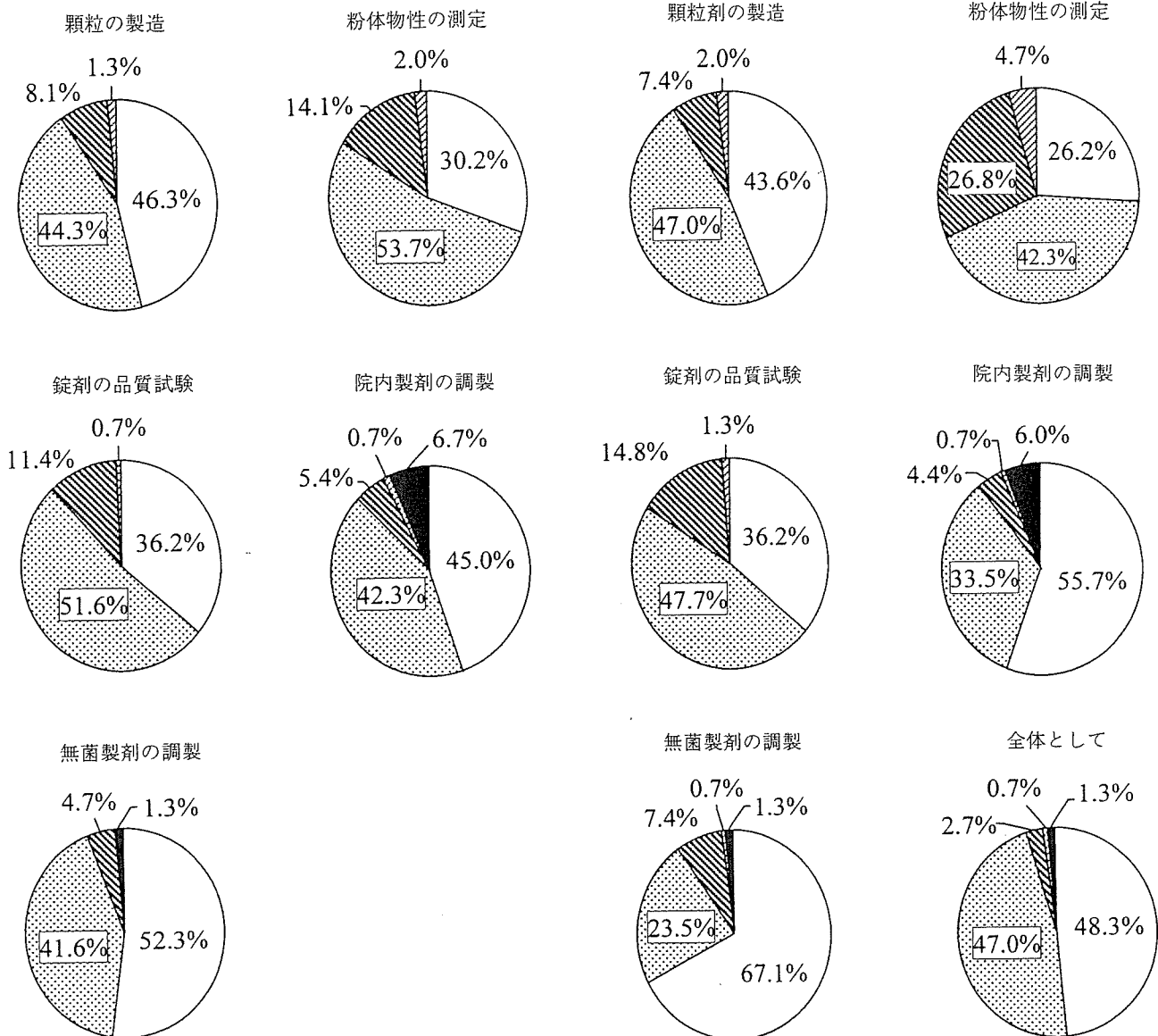


Fig. 3. アンケート結果(理解度)

□ ; よく理解できた ▨ ; 少し理解できた
 ▩ ; どちらとも言えない
 ▧ ; あまり理解できなかった
 ▦ ; ほとんど理解できなかった
 ■ ; 回答なし

Fig. 4. アンケート結果(満足度)

□ ; 大変満足した ▨ ; 少し満足した
 ▩ ; どちらとも言えない
 ▧ ; やや失望した
 ▦ ; 大いに失望した
 ■ ; 回答なし

考 察

粉体物性の測定と評価については、他の項目と比較すると、理解度はやや低い傾向が認められたが、粉体物性を把握しておくことは医薬品の製造現場および病院における調剤や院内製剤の調製時の基礎知識として必須であり、理解度をより向上させるためには実習後のディスカッションによって理解を深めさせるよう指導することが必要であると考えられる。顆粒剤の製造は、「実際に服用できる製剤を調製したい」という要望があったが、GMPやPL法との絡み、また、薬剤師でない学生が服

用を目的とした製剤を製造することは法律上認められないことについて説明し、十分に理解させる必要がある。また、錠剤の品質試験においては、講義と並行または先行する状態での実習であることから、実習講義のみではなく、実習時にも十分に説明をして理解させることが検討課題となった。粉体物性の評価や錠剤の品質試験は、他の実習項目と比較すると面白味がないと感じる学生が多かったが、これらの実習を通して、院内製剤を調製する際の製剤原料の物性把握や製造した製剤の品質試験の意義と重要性を認識し、将来、医療職に従事した際にこれらの経験を活用できることを期待したい。

病院業務に関連の深い、院内製剤および無菌製剤の調製に関する実習は学生の関心度が高く、学生も積極的に実習を行っており、また、「病院実習に参加する際に実習で習ったことを思い出したい」という学生が多かった。したがって、本実習のテーマとして選定した製剤は概ね好評であったと考えられる。しかし、輸液調製については、実習開始当初、調製した注射液の容量および酢酸トコフェロールの安定性の面から褐色10mLアンプルを使用していたが、アンプルカット時に緊張した学生が怪我をする事例が散見された。そこで、平成15年度はこれを5mLアンプルに変更したところ、怪我の発生頻度は減少した。近年、大容量注射剤はプラスチック製容器へ移行していることや酢酸トコフェロールの1日投与量を考慮すると、輸液混合実習には2mLアンプルを使用する方が望ましいと考えられる。今後は、バイアル製剤の混合方法もテーマとして追加し、病院実習においてより効果的に実習を受けられるよう指導していく予定である。ところで、輸液実習の費用面に関しては、現在、アンプル製剤は実習中に調製していること、バッグ製剤は空バッグを再利用していること(学生には知らせない)、クリーンルームでは使用期限切れの市販製剤を使用していること、さらに、抗生剤や脂肪乳剤のバッグ製剤は製薬会社より製剤見本の提供を受けたこと等により、約600円/1名で運営できている。また、バイアル製剤の混合実習を追加する場合、水溶性粉末等を充填した模擬バイアル製剤をあらかじめ製造しておき、これを使用すれば初年度には学生人数分のバイアルの費用が必要であるが、翌年度からは消耗品代(ゴム栓およびアルミキャップ)のみで済むことになるので、20~30円/1名で実施可能である。また、今後、使用期限切れ製剤の在庫がなくなれば、市販製剤の購入が必要となるが、現在と同様の製剤を使用した場合、試算では約2万円の経費加算で済むと思われる、この点についても実習予算上、支障をきたすことはないと考えられる。

全体として、本実習は学生から好評であり、医療現場

における薬剤の適正使用を意識した製剤設計の基礎と特性評価の重要性を深めさせるという、所期の目的は十分に達成できていると考えられる。また、先述した実習の運営方式は本学においては本実習のみであり、他大学においても類例は少ないのではないかと推察される。なお、平成15年度も引き続きアンケート調査を行っており、さらにこれらの結果を踏まえて実習内容の改善と充実化を図っていきたいと考えている。

謝辞 本実習を実施するにあたり、無菌室における輸液混合のご指導をいただくとともに、輸液混合調製のビデオ撮影にご協力いただきました箕面市立病院薬剤部長 佐藤健太郎氏ならびに薬剤部の諸先生方に感謝の意を表します。また、品質試験用製剤、注射剤処方および輸液バッグの製剤見本をご提供いただきました各製薬会社に深く感謝いたします。

引用文献

- 1) 平井みどり, 松田芳久, 大学で実施する病院実習シミュレーション, 月刊薬事, **40**, 1517-1520 (1998).
- 2) 黒澤菜穂子, 大和田榮治, 実務実習の事前教育の充実, 月刊薬事, **45**, 1613-1618 (2003).
- 3) 高良恒史, 大西憲明, 橋詰勉, 金澤治男, 横山照由, 京都薬科大学における学部生を対象とした医療薬学実習の現状と今後の課題, 医療薬学, **28**, 57-62 (2002).
- 4) 渡辺善照, 医療薬学における病院製剤技術教育の重要性, *Pharm. Tech. Japan*, **17**, 1945-1949 (2001).
- 5) 宮崎勝巳, 薬剤部における製剤業務とその重要性, 日本病院薬学会会報, **3** (1), 1-3 (1999).
- 6) 岩田政則, 院内製剤による医療への貢献の道, 生命とくすり(日本薬剤学会会報), **15** (4), 3 (1999).
- 7) 山村恵子, 四ツ柳智久, ADフィルム(局所麻酔薬含有口腔内付着フィルム), *Pharm. Tech. Japan*, **13**, 575-581 (1997).
- 8) 松山賢治, 薬学生のプレファーマシー実習に対するアンケート調査, 月刊薬事, **40**, 1521-1527 (1998).

使用済みフェンタニルパッチ内のフェンタニル残存量の
測定および残存率に影響を及ぼす要因
—個人差および貼付部位—

沼田千賀子^{*1}, 寺岡麗子², 松田芳久², 三谷祥子³,
宮長祐子³, 八木敬子³, 平井みどり³

協和病院薬剤部¹

神戸薬科大学製剤学研究室²

神戸薬科大学臨床薬学研究室³

Investigation of Residual Amount of Fentanyl in
Used Transdermal Fentanyl Patches :
Effects of Person Applying Patch and Application Site

Chikako Numata^{*1}, Reiko Teraoka², Yoshihisa Matsuda², Akiko Mitani³,
Yuko Miyanaga³, Keiko Yagi³ and Midori Hirai³

Department of Hospital Pharmacy, Kyowa Hospital¹

Department of Pharmaceutical Technology, Kobe Pharmaceutical University²

Department of Clinical Pharmacy, Kobe Pharmaceutical University³

{ Received August 19, 2004 }
{ Accepted May 22, 2005 }

Though a change from oral morphine dosage forms to transdermal fentanyl patches achieved good pain relief in 70% of cancer patients, the remaining 30% still showed poor pain control or fentanyl vitiation. In some cases when pain control was poor, effective pain-relief was only sustained for 3 days. This suggests that the absorption of fentanyl was being hampered in such cases.

In view of these findings, we investigated the relationship between the amount of fentanyl released and plasma fentanyl concentrations. To estimate amounts of fentanyl delivered into the skin, we measured the amount of fentanyl remaining in fentanyl patches after 3 days of continuous use. Amounts of fentanyl remaining in the patches ranged from 41-58%, which was close to the design residual amount of 40%. However, the amount of fentanyl release varied between patches applied to patients at home and those applied to hospitalized patients, and the fentanyl was more steadily released from patches applied to the sides of the body or back than those applied to the chest. The fentanyl release also varied with the caregivers who were applying them.

Thus, it is essential to apply patches according to the instructions to ensure steady release. In this study, we observed that plasma fentanyl concentrations rapidly decreased for some patients 3 days after patch application so in such cases, patches should be changed every 2 days.

Key words — fentanyl, plasma concentration, transdermal delivery system, drug release

緒 言

2002年3月, わが国においてもモルヒネに代わりうる
強オピオイド鎮痛薬であるフェンタニル貼付剤(以下,

フェンタニルパッチ)が導入された。フェンタニルパッチの導入により, 強オピオイド鎮痛薬の選択肢が広がり, 海外ではすでに普及しているオピオイドローテーション(副作用の軽減や良質な疼痛管理を目的に複数のオピオイドを使い分けること)が可能となった。また,

¹ 兵庫県神戸市西区押部谷町栄191-1 ; 191-1, Oshibedanicho-sakae, Nishi-ku, Kobe-shi, Hyogo, 651-2211 Japan

^{2,3} 兵庫県神戸市東灘区本山北町4-19-1 ; 4-19-1, Motoyama-kitamachi, Higashinada-ku, Kobe-shi, Hyogo, 658-8558 Japan

モルヒネ不耐性, すなわち, 吐き気やせん妄・混乱等の副作用でモルヒネの使用に耐えられない患者や, モルヒネでは除痛が不十分な患者にとっては大きな福音となった。しかし, フェンタニルパッチはオピオイドとしては最初の貼付剤であり, 3日毎の貼り替えを行うことや, モルヒネ使用量との換算によって使用開始量を決定したり¹⁾, 突出痛には適切なレスキューを必要とすること等, 標準的な用法・用量の定められた一般の医薬品とは異なった使用方法が必要とされる。そのため現在, 多くの施用者は試行錯誤しながら, 使用方法の情報集積をしている状況にあるといえる。

フェンタニルパッチの発売後, モルヒネ製剤からフェンタニルパッチへ切り替えた患者19名(男性9名, 女性10名, 年齢35~80歳)の疼痛コントロールを調査(期間:平成14年5月~9月)すると, 多くの患者は良好な除痛を得られたが, 適切なレスキュー投与を行った場合でも, 約30%の患者でコントロール不良または無効例がみられた。不良例の中には, 除痛が3日間持続しない症例があり, 増量しても貼付後2日目を過ぎる頃より痛みが増強するという現象がみられた。これは何らかの吸収阻害が生じている可能性がある。

そこで本報ではパッチ内のフェンタニル残存率を測定し, 残存率に影響を与える要因として, 貼付者や貼付部位の違いによる差違を検討し, 除痛が3日間持続しない

症例に関してはフェンタニルの血清中濃度の測定を行った。

対 象

六甲病院緩和ケア病棟, 協和病院, 神戸朝日病院, 大久保病院の4施設のがん患者17名(男性10名, 女性7名, 年齢49~75歳:平均61.5歳 Table 1)に使用したフェンタニルパッチ400枚(2.5mg 78枚, 5.0mg 82枚, 7.5mg 17枚, 10mg 223枚)を回収し, パッチ内のフェンタニルを抽出後, 高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いて残存量を測定した。

上記のがん患者17名のうち, 主治医と患者の同意を得ることができた8名の患者については, 血清中のフェンタニル濃度も測定した。あわせてカルテ調査を行い, 患者の状態およびパッチの使用状況等と疼痛の関連性を検討した。

方 法

1. フェンタニル残存量の測定方法

使用済みのフェンタニルパッチをハサミで細かく切断した後, ネジ口ガラス瓶に入れ, 内部標準物質(p-オキシ安息香酸エチル)を含むメタノール溶液20mLを加

Table 1. 患者背景

番号	性別	年齢	原疾患	回収したフェンタニルパッチ (mg)				血清中濃度 測定実施患者
				2.5	5.0	7.5	10.0	
1	女	49	子宮体がん			8枚		
2	女	61	右乳がん	10枚				
3	男	60	B型肝炎・肝がん		3枚			
4	男	73	胃がん	4枚		1枚		
5	男	60	胸膜中皮腫		22枚		26枚	○
6	女	64	上顎腫瘍	15枚				○
7	女	56	転移性骨腫瘍	4枚		8枚	21枚	○
8	女	59	骨腫瘍				72枚	
9	男	61	食道がん	4枚	10枚			○
10	男	67	胃がん	16枚				
11	女	52	卵巣がん	1枚	9枚			
12	男	67	直腸がん	5枚	26枚		104枚	○
13	女	50	肝臓がん	9枚				○
14	男	60	胃がん	8枚				○
15	男	57	肺がん		4枚			○
16	男	75	肺がん	1枚	8枚			
17	男	75	肺がん・骨盤転移	1枚				

え、さらに20mLのメタノールで使用した器具を洗い流しこの溶液に加えた。70℃の恒温水槽中で15時間振とう加温し、薬物を抽出した。冷却後抽出液をろ過し、メタノールを加えて100mLとした。この溶液10mLに0.01N硫酸を加えて25mLとした液を試料溶液とした。別に未使用のフェンタニルパッチについても同様に操作し、標準溶液とした。次に、試料溶液および標準溶液(いずれも25 μ L)について、以下の条件で高速液体クロマトグラフィー(HPLC)分析し、標準溶液および試料溶液の内部標準物質のピーク高さに対するフェンタニルのピーク高さ Q_s および Q_T を求め、以下の式から使用済みのフェンタニル残存率を計算した。

$$\text{フェンタニル残存率(\%)} = Q_T/Q_s \times 100$$

2. HPLC 分析条件

送液ポンプは model 510(Waters 製)、オートサンプラーは model 717(Waters 製)、紫外可視検出器は model 484(Waters 製)を用いた。

カラムは 5 C₁₈-AR-II, 4.6 \times 250mm(5 μ m)(ナカライテスク(株)), 移動相は0.1%リン酸水溶液(0.05%オクタンスルホン酸ナトリウム, 0.1%トリエチルアミン含有)-アセトニトリル混液(1:1)を用い、流速0.9mL/min, 検出波長は210nmで分析を行った。フェンタニルの保持時間は4.03分, 内部標準物質(p-オキシ安息香酸エチル)の保持時間は6.20分であった。

3. フェンタニル血清中濃度測定

フェンタニルパッチの貼付開始後、1回目の貼り替え以降、所定時間毎に約6mL採血し、遠心分離(2500rpm, 5~10分, 1800~2000G)することにより血清成分を得た。フェンタニル血清中濃度は以下に示す LC/MS/MS 法により測定した。

血清50 μ Lに内部標準液5 μ Lと0.1Mリン酸緩衝液(pH8.0)を加えてボルテックスミキサーで攪拌後、ジエチルエーテルを4mL加えてさらにボルテックスミキサーにかける。この液を遠心分離後、有機溶媒層を分離し溶媒を留去後、残渣をHPLCの移動相100 μ Lに溶解し、この20 μ LをLC/MS/MSに注入した。

HPLCシステムは1100シリーズ(横河アナリティカルシステムズ(株))を使用した。カラムはRPAquous(5 μ m, 150mm \times 2.1mm i.d., 野村化学(株))を用い、移動相として0.05%ギ酸-メタノール(1:1)混液を使用し、0.2mL/minの流速で分析を行った。LC/MS/MSシステムはAPI 3000(アプライド・バイオシステムズジャパン(株))を用い、イオン化モードはESI positiveで、フェンタニル(MRM m/z 337 \rightarrow 188)とフルラゼパム(MRM m/z 388 \rightarrow 315)を検出した。分析は脱溶媒温度400℃で行った。

4. カルテ調査

フェンタニルパッチ使用中における患者の体温、血圧、臨床検査値(WBC \cdot RBC \cdot PLT \cdot LDH \cdot ALP \cdot T-CHO \cdot TP \cdot T-BIL \cdot ALB \cdot GOT \cdot GPT \cdot ChE \cdot BUN \cdot CREA \cdot Na \cdot K \cdot CL)

SPO₂, レスキュー投与量, 疼痛状況等の情報をカルテより収集した。

結果および考察

1. モルヒネ製剤からフェンタニルパッチへ切り替え後の疼痛コントロール

フェンタニルパッチ発売後の平成14年5月~9月まで、六甲病院緩和ケア病棟, 協和病院, 市立川西病院の3施設で、モルヒネ製剤からフェンタニルパッチへ切り替えた患者19名(男性9名, 女性10名, 年齢35~80歳)の疼痛コントロールを調査した。病態は肺がん4名, 大腸がん1名, 子宮がん3名, 卵巣がん1名, 乳がん1名, 胸膜中皮腫2名, 腎がん1名, 聴器がん1名, 直腸がん2名, 胸腺がん1名, 食道がん1名, 腭頭部がん1名である。フェンタニルパッチへ切り替え後の痛みは、0~5の簡易スケールで表し、フェンタニルパッチへ切り替え後の痛みの強さの判定時点は、薬剤の血清中濃度が安定していると考えられる5回目の貼付から2日目とした。結果を Table 2 に示す。

19例中5例は死亡またはかぶれ等の皮膚症状が強いため投与中止となり、判定不能であった。残り14例中5例(全症例の26.3%)は貼り替え後1~2日で痛みは軽減したが3日目に入る頃より痛みが増強し、その状況は増量しても同様であった。原因として「3日目なので薬の効果が落ちてくるのではないか」という心理的な不安なのか、発汗などの皮膚症状により吸収阻害が起きているのかは明確ではなかった。そのため、いろいろな要因を考慮して残存率の測定を行った。

2. HPLC の測定結果

フェンタニルと内部標準物質である p-オキシ安息香酸エチルを15分以内で測定できた。パッチ内のフェンタニル残存率は、未使用と使用済みパッチの内部標準物質のピークの高さに対するフェンタニルピークの高さの比をそれぞれ求めて算出した。

3. 未使用パッチ内のフェンタニル残存率

未使用のフェンタニルパッチ2.5mgを用いて、パッチ内のフェンタニル残存量を測定した結果を Table 3 に示す。未使用パッチ内のフェンタニル含有量は2.55~2.59mg(平均2.57mg)となり、パッチ間で含有量にほとんど差異がなく、製剤中に含まれるフェンタニル量は均

Table 2. フェンタニルパッチへ切り替え後の痛みの強さの推移

痛みの強さ	0	1	2	3	4	5
フェンタニルパッチ使用前 (人数)	0	0	4	8	1	1
フェンタニルパッチ使用后 (人数)	5	2	4	2	1	0

- 0 : 痛みなし
 1 : ほとんど痛みなし
 2 : 軽度の痛みがあり,少しつらい
 3 : 痛みがあり,つらい
 4 : 強い痛みがあり,とてもつらい
 5 : 強い痛みがあり,耐えられない

Table 3. 未使用フェンタニルパッチ内のフェンタニル残存率

未使用パッチ(2.5mg)	含有量 (mg)
No. 1	2.55
No. 2	2.59
No. 3	2.58
平均含有量	2.57

一性を有することが明らかとなった。

4. 使用済みパッチ内のフェンタニル残存率

回収した使用済みフェンタニルパッチ400枚のうち, 表示含有量2.5mgのパッチ78枚中の平均残存率は40.4%, 5.0mgの場合は37.8%(82枚), 7.5mgでは58.1%(17枚), 10.0mgでは40.5%(223枚)であった(Table 4)。ここで, 7.5mg製剤が他の規格の製剤に比べて残存率が高い値を示したのは, 使用患者数が少なく, 50%以上残存するパッチが8枚あり, 測定した残存率が高い値に偏っていたためであると考えられた。

フェンタニルの経皮吸収は製剤の粘着面と皮膚面における濃度差によって有効成分が皮膚に浸透していく受動拡散によって行われる。受動拡散の場合, 薬剤の移動は濃度勾配を移動エネルギーとしており²⁾, メーカー側の

理論値では約28%が残存することになる。すなわち2.5mg製剤(フェンタニル放出量:25 μ g/hr)の場合, 1日あたりの放出量は0.6mg/日であるのでフェンタニルの3日間の放出量は1.8mgとなる。したがってフェンタニルの理論残存量は0.7mg(28%)となる。

しかしながら前述のように濃度勾配を移動エネルギーとしているため, パッチ内のフェンタニル濃度が低下してくると, 放出速度も徐々に低下すると予測される。また, 3日間連続貼付後のパッチ内フェンタニル残存率を検討した文献³⁾においても約40%が残存していたと報告されている。今回の結果より, ほぼ設計値に近い量が放出されていることが明らかとなった。

5. 貼付者の違いによるフェンタニル残存率の変化

患者F(56歳 女性 転移性骨腫瘍)は入院中フェンタニルパッチ10mg/bodyを使用していた。入院中の使用済みフェンタニルパッチ12枚中のフェンタニル平均残存率は約45%であったが, 外泊のため家人がパッチの貼り替えを行ったところ, 外泊中のパッチ内フェンタニル残存率は68%に上昇した。そこで貼付者の違いにより残存率に変化があるのかについて比較検討した。

まず, 貼付回数が10回以上の患者を対象として, 複数の貼付者による使用済みフェンタニルパッチ内の残存率を調査した。貼付者は看護師(9名)であるが, 残存率は貼付した看護師によって変動し32.9~45.1%となった。

Table 4. 使用済みフェンタニルパッチ内のフェンタニル残存率

フェンタニル含有量(mg)	測定枚数 (枚)	平均残存率 (%)
2.5	78	40.4 \pm 1.8
5.0	82	37.8 \pm 3.4
7.5	17	58.1 \pm 8.5
10.0	223	40.5 \pm 5.1
合計	400	(平均) 44.2

(平均値 \pm 標準偏差)

変動係数も20.1~34.1%となり、貼付者の違いによりバラツキが生じることが示された(Table 5)。Fig. 1に同一貼付者(看護師)によるパッチ内の薬物残存率の変動を示す。看護師Fに比較して看護師Eの残存率は貼付毎に大きく変動していた。その理由としてフェンタニルパッチ貼付時には、密着度を高めるためにパッチの上外面から手のひらで30秒間しっかりと押さえるよう指導せんに記載されているが、それが十分履行できていなかったか、またはパッチと皮膚面の間に空気が入り込んでしまったため残存率に差が生じた可能性が考えられた。これらの推測から患者や看護師への正しい使用法の指導が

必要である。

6. 貼付部位の違いによるフェンタニル残存率の変化

患者 T(67歳 男性 直腸がん)はフェンタニルパッチの使用当初は、パッチを前胸部に貼付していた。しかし、使用開始後3カ月を経過した頃より、るい瘦が著明となり肋骨が浮き出てきた。また、疼痛コントロールも不良になってきたため、貼付部位を前胸部より脇部の背中寄りに変更した。変更後のパッチ内の平均フェンタニル残存率は33.0%と、胸部に貼付していた時の残存率(42.4%)よりも低下した(Fig. 2)。

Table 5. パッチを貼付した看護師別の3日後のフェンタニル残存率

貼付した看護師	A	B	C	D	E	F	G	H	I
残存率平均値	44.8	43.9	43.1	39.5	38.5	32.9	35.4	44.0	45.1
標準偏差 (%)	11.8	11.3	11.4	10.5	13.1	6.6	10.6	12.9	9.1
変動係数 (%)	26.3	25.8	26.3	26.6	34.1	20.1	30.0	29.3	20.2

(n = 9)

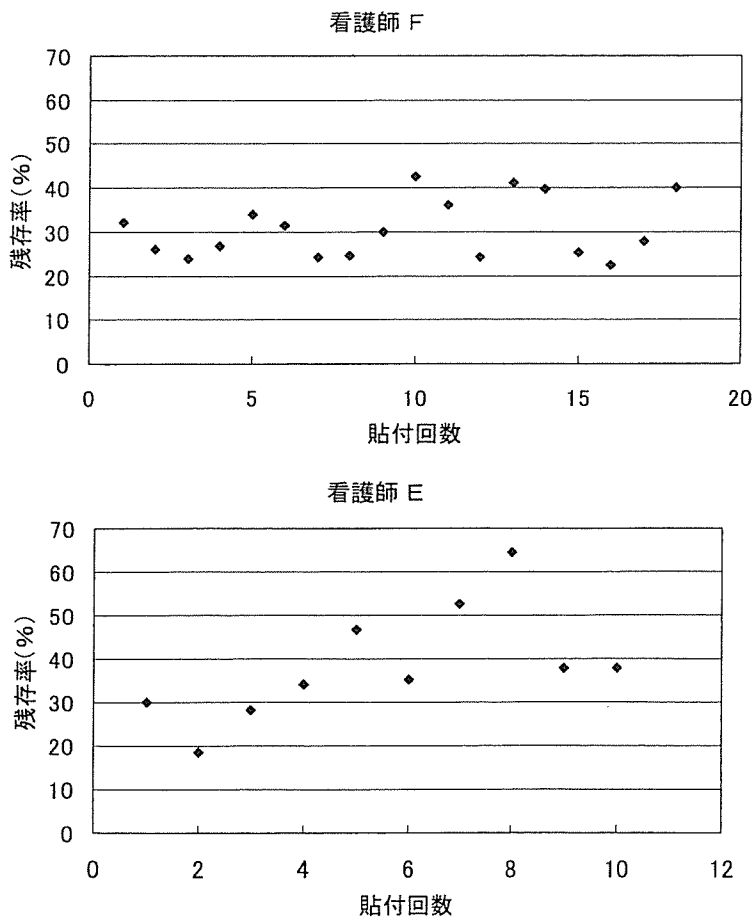


Fig. 1. パッチを貼付した看護師の違いによるフェンタニル残存率のバラツキ

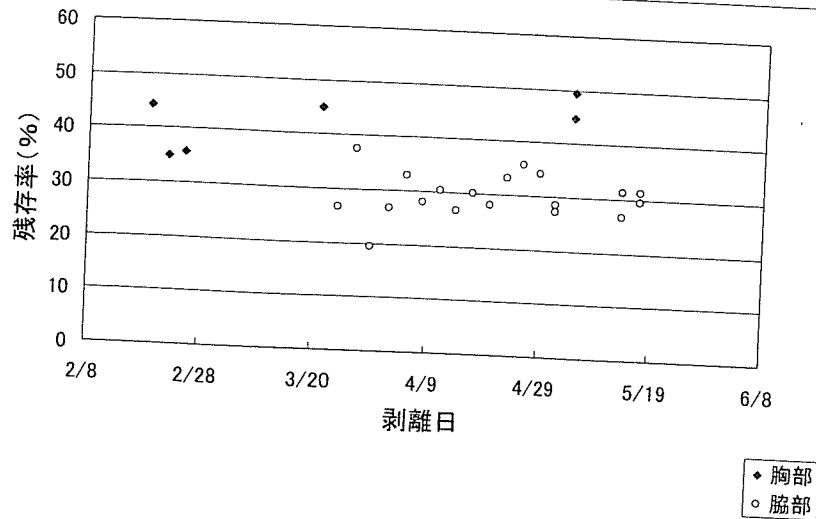


Fig. 2. 貼付部位の違いによるフェンタニル残存率の変化(患者 T)

同患者は3月下旬より脇部の背中寄りに貼付していたが、5月3日に再び前胸部へ貼付すると残存率は45～50%まで上昇した。これは肋骨が浮き出ることによりパッチと皮膚面の密着度が低下し、皮膚からの薬剤吸収が低下したものと考えられる。

フェンタニルパッチは単位面積当たりの薬剤放出量は一定となるよう設計されているため、皮膚と密着していない部分からの薬剤放出は期待できない。したがって、パッチと皮膚面の密着度は、経皮吸収製剤のバイオアベイラビリティに影響する重要な因子であると考えられる。

7. 貼付3日後に血清中濃度が急激に低下した例

患者 T (67歳, 男性 直腸がん) は、フェンタニルパッチを10mg/body 使用していた。フェンタニルパッチ貼付24, 48, 72時間後の血清中フェンタニル量を経時的に測定してみると、それぞれ1.40, 1.14, 0.73ng/mLとなり、貼付3日後に血清中濃度の急激な低下がみられた。また、72時間後のパッチ中のフェンタニル残存率は40.0%であった。

患者 S (60歳 男性 胸膜中皮腫) はフェンタニルパッチを15mg/body 使用していた。患者 S の24, 48, 72時間後の血清中フェンタニル濃度はそれぞれ4.50, 4.32, 1.70ng/mLであり、患者 T と同様に72時間後の血清中フェンタニル濃度に急激な低下がみられた。また、72時間後のパッチ中のフェンタニル残存率は31.9%であった。

患者 T および S はいずれも「3日目になると痛みが増強する」と訴えていた。

このように貼付3日後に血清中濃度が急激に低下する理由は未だ解明されていないが、一つの推測としてパ

チから皮膚への薬剤の吸収・移行に何らかの障害が生じている可能性が考えられる。例えば、汗がパッチと皮膚の間に溜まることが原因で、フェンタニルの皮膚吸収に変化を与える可能性があることが示唆されている⁴⁾。実際にパッチの貼り替えを行う際にパッチがほとんど抵抗なく剥がせる場合やパッチの下からかなり大量の汗が流れ出てくる事例を経験している。この場合、パッチが物理的に浮いている状態にあると想定され、このことがパッチから皮膚中への薬剤移行の低下に影響を与えているのではないかと考えられる。今後検討課題として取り組む必要がある。

以上の結果より貼付後2日目を過ぎて痛みが増強し、フェンタニルパッチの増量によっても改善されない場合は、2日毎の貼り替えを検討する必要がある。実際に患者 T の場合、3日毎の貼り替えから2日毎の貼り替えに変更することによって、疼痛コントロールが良好となった。また、患者 S の場合も当初3日毎の貼り替えから2日毎の貼り替えに変更した結果、良好な疼痛コントロールが得られたが、その反面ではフェンタニルパッチの薬価が高額なため医療費の負担が上昇することになった。そこで、2枚のフェンタニルパッチをそれぞれ3日間貼付するが、貼り替え日を1日ずらすこととした。この方法によりフェンタニルの血中濃度の低下を防ぎ、良好な疼痛コントロールを得ることができた。

以上の検討より、フェンタニルパッチは癌性疼痛治療薬としては初めての貼付剤であるが、製剤特性および用法・用量の理解不足によって、本剤の有用性を十分に引き出せないまま治療を断念しているケースが少なくない。そのためにはわれわれ薬剤師が癌性疼痛緩和ケアに用いる薬剤の製剤的特徴を理解した上で、他の医療スタッフや患者に貼付方法等の指導を行い、患者の状態に

応じて細かい助言を行うことが製剤の有用性を十分に引き出すこととなり、疼痛コントロールにも大いに寄与することができると考えられる。また昨今、少量包装のモルヒネ内服液が発売され、さらにフェンタニルキャンディ (Actiq®ホームページ: <http://www.actiq.com/>) と呼ばれるクエン酸フェンタニルの口腔粘膜吸収型製剤 (棒付あめのようなもの) も開発中である。このように癌性疼痛ケアに多種多様な剤形が開発されると、薬剤師もその製剤的特徴を理解して使い分けるスキルが求められる。

また、今回の調査で使用済みフェンタニルパッチ内にもかなりの量のフェンタニルが残存していることが判明した。もし、在宅等で使用し、そのパッチを小児が嚙んだり舐めたりして薬剤が口腔粘膜より吸収された場合には致命的な状況になると想像されるため、パッチの管理には十分な指導が必要である。現在未使用パッチに関しては回収している医療機関がほとんどであるが、使用済みパッチに関してもできるだけ回収し、適正な廃棄を行うことが望まれる。

謝辞 本研究においてパッチの回収、検体の提供等に御便宜を図っていただいた六甲病院緩和ケア病棟 安保博文先生および同病院薬剤科前薬剤科長 小西健一先生に深謝いたします。また、同病院薬剤科長 新藤正人先生をはじめとする薬剤科の先生方に、深く感謝いたします。

本研究においてご理解とご協力をいただいた神戸朝日病院薬剤部長 金啓二先生および大久保病院薬剤科主任 高橋朋子先生、市立川西病院薬剤科主査 高尾宜久先生に深謝いたします。

引用文献

- 1) ヤンセンファーマ株式会社, デュロテップパッチ®, 医薬品インタビューフォーム, 2002.
- 2) 太田正昭, 重岡恒彦, 鳥居慎一, 敷波幸治, 高杉益充: フェンタニル貼付剤(デュロテップパッチ)の製剤設計, 化学療法の領域, **17**, 2185-2192 (2001).
- 3) A.M. Kathy, R.T. Steven, A.M. Nabil, Fentanyl remaining in a transdermal system following three days of continuous use, *The Annals of Pharmacotherapy*, **29**, 969-971 (1995).
- 4) R.A. Catterall, Problems of sweating and transdermal fentanyl letter, *Palliat Med.*, **11**, 169-170 (1997).

シロップ剤および等張緩衝液中のメキタジンの光安定性
— 投薬容器の影響および添加剤による光安定化 —寺岡麗子^{*1}, 杉本 功¹, 柿木宏一², 松田芳久¹神戸薬科大学製剤学研究室¹大鵬薬品工業(株)製剤・生産技術研究所²Photostability of Mequitazine in a Syrup and Isotonic Buffer Solution
— Effects of Various Prescription Bottles and
Photostabilizing Effect of Additives —Reiko Teraoka^{*1}, Isao Sugimoto¹, Koichi Kakinoki² and Yoshihisa Matsuda¹Department of Pharmaceutical Technology, Kobe Pharmaceutical University¹Formulation & Industrial Technology Lab., Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.²〔 Received March 14, 2005 〕
〔 Accepted June 19, 2005 〕

Mequitazine, a phenothiazine derivative having a quinuclidine ring, is a long-acting antihistamine drug which is sensitive to light. The colour of both a syrup and an isotonic buffer solution of the drug changed to rose-pink under irradiation with a D₆₅ fluorescent lamp and then the mequitazine content of these preparations was measured by high-performance liquid chromatography. This showed that the mequitazine in both the syrup and the isotonic buffer solution was readily decomposed by light from the lamp. Next the photostability of the mequitazine syrup and isotonic buffer solution in various prescription bottles was investigated and it was found to decompose more quickly in a white prescription bottle. These mequitazine preparations were completely stable in a black-brown bottle. The photostability of mequitazine was closely related to the percentage transmittance of the containers.

The effectiveness of the light absorbers methyl p-hydroxybenzoate, propyl gallate, and vanillin in stabilizing the mequitazine isotonic buffer solution against light was then investigated. Vanillin exhibited an excellent photo-stabilizing effect and this was enhanced as the concentration of vanillin increased. The photostabilizing effect was closely related to the UV absorption spectrum of the additives and those having absorption spectra similar to that of mequitazine were more effective in this respect.

Key words — mequitazine, photostability, prescription bottle, photostabilization, vanillin, light transmission properties

緒 言

メキタジンはキヌクリジン環を有するフェノチアジン系の持続性抗ヒスタミン薬で、各種アレルギー性疾患に対して優れた効果が認められており、錠剤および小児用として液状シロップ剤が市販されている。これらに加えて小児用としてコンプライアンスと製剤の安定性の向上を目的として小児用細粒が2001年に発売された。この原薬は、「ゼスラン®錠、ゼスラン®シロップ、ゼスラン®小児用細粒0.6%」インタビューフォーム(旭化成フ

ーマ(株)の有効成分の外観と性状の項および有効成分の安定性の項に、それぞれ「光によって徐々に着色する」、「非遮光下太陽光によって着色する」と記載されている。また、製剤の安定性の項には錠剤を太陽光下で非遮光状態で保存すると経時的に着色し微量の分解物が生成すること、さらにシロップ剤を室内散乱光下で非遮光性瓶中に保存すると微量の分解物が生成すると記載されている。このため、無包装状態ではメキタジン製剤の品質が容易に低下することが予想される。特にシロップ剤は、ほとんどの場合、褐色瓶から白色ポリ容器に分割して患者に投与されているが、液剤として投与される場合

¹ 兵庫県神戸市東灘区本山北町4-19-1; 4-19-1, Motoyama-Kitamachi, Higashi-Nada, Kobe-shi, Hyogo, 658-8558 Japan

² 徳島市川内町平石夷野224-2; 224-2, Ebisuno, Hiraishi, Kawauchi-cho, Tokushima-shi, 771-0194 Japan