

口腔内崩壊フィルム製剤の簡易懸濁法適応可否に関する検討

村上雅裕*, 木下紗江, 上野 楓, 安田 恵, 天野 学

The Examination of Orally Disintegrating Film formulation Using the Simple Suspension Method

Masahiro Murakami*, Sae Kinoshita, Kaede Ueno, Megumi Yasuda, Manabu Amano

Since the orally disintegrating film formulations (film formulations) is superior disintegration, it is expected to be appropriate dosage forms for the simple suspension method. In this study, we investigated 7 film formulations by disintegration/suspension and permeability tests to clear whether or not the simple suspension method is applicable. Each film formulation was suspended under 3 different conditions: using a syringe, suspension bottle, and medical cup. In all cases, favorable disintegration/suspension and permeability test results were achieved only when using the suspension bottle. When using the syringe and medical cup, the film formulations adhered to the inner wall or bottom, and they did not disintegrate, possibly due to variations in the force applied when suspending. Based on the results, film formulations may be appropriate for simple suspension using suspension bottles.

Key words; orally disintegrating film formulation, simple suspension method

Received October 20, 2017; Accepted December 7, 2017

1 緒言

簡易懸濁法とは、錠剤やカプセル剤を約55°Cの温湯に崩壊・懸濁させて経管栄養チューブ（以下、チューブ）より投与する方法^{1,2)}であ

り、現在では多くの施設で導入されている³⁻⁵⁾。また、簡易懸濁法を導入することにより、調剤の過程で生じる粉砕やカプセル開封による薬剤損失^{6,7)}がなく、調剤業務の効率化⁸⁾にもつながるといいうメリットもある。一方、口腔内崩

Masahiro Murakami, Sae Kinoshita, Kaede Ueno, Megumi Yasuda, Manabu Amano
兵庫医療大学薬学部臨床薬剤学分野

*連絡先：兵庫医療大学薬学部臨床薬剤学分野 村上雅裕 〒650-8530 兵庫県神戸市中央区港島1丁目3番6
TEL：078-304-3176 FAX：078-304-3176 E-mail：aoyui@huhs.ac.jp

壊錠（以下、OD錠）は、第17改正日本薬局方製剤総則（以下、局方）において「口腔内で速やかに溶解または崩壊させて服用できる錠剤である。」と規定されており、短時間に水で崩壊・懸濁することから、簡易懸濁法に適した剤形であると言える⁹⁾。

現在、口腔内で速やかに崩壊する製剤として、OD錠以外に口腔内崩壊フィルム製剤（以下、フィルム剤）がある。OD錠では、空隙構造により水への湿潤性を高め崩壊させるのに対し、フィルム剤は表面積を大きくすることで崩壊性を高めている¹⁰⁾。そのため、フィルム剤においてもOD錠と同様に簡易懸濁法に適した剤形ではないかと推測される。

簡易懸濁法は、すべての医薬品に適用できるわけではないことから、適応可否に関する情報源として、主に内服薬経管投与ハンドブック¹¹⁾（以下、ハンドブック）が使用される。しかし、調査時点（2016年10月）で、ハンドブック¹¹⁾にフィルム剤の簡易懸濁法に関する適応可否情報は記載されていない。

そこで本研究では、フィルム剤の簡易懸濁法に関する適応可否を調査するため、崩壊懸濁・通過性試験を実施した。また、最終判定が不適となった製品に関しては、その原因を検討した。

2 方法

(1) 調査対象医薬品

調査対象としたフィルム剤は、調査時点（2016年10月）で薬価収載されていた7製品とした（表1）。なお、複数規格が存在する医薬品については、最大含量規格品により検討を行った。

(2) 使用器具

シリンジは、テルモカテーテルチップシリンジ 20 mL（以下、テルモシリンジ：株式会社テルモ）およびオールプラスチックディスプレイアーチップ型 20 mL（以下、プラスチックシリンジ：大阪ケミカル株式会社）を使用した。チューブは、KangarooTM ニューエンテラルフィーディングチューブ 8Fr., 120cm（日本コヴィディエン株式会社）を使用した。懸濁ボトルは、懸濁ボトル 100mL（株式会社シンリョウ）、薬杯は、薬杯3号 30mL（エムアイケミカル株式会社）を使用した。

(3) シリンジを使用した崩壊懸濁性の検討¹¹⁾

シリンジのプランジャー部分を抜き取り、シリンジ内にフィルム剤1枚を入れたのち、プ

表1 本研究に使用したフィルム剤の一覧

薬品名	製薬会社	ロット番号	厚さ(μm)*	大きさ(mm)* 長辺×短辺	原薬の水に対する溶解性*	重量(mg/枚)**
アムロジピンODフィルム 5mg「QQ」	株式会社バイオメディクス	4K11T	80～100	20×14	溶けにくい (溶解度:3.5mg/mL)	31.1 ± 0.2
オロパタジン塩酸塩ODフィルム 5mg「マルホ」	マルホ株式会社	5B11G	80～100	20×14	やや溶けにくい	30.0 ± 0.2
ゾルピデム酒石酸塩ODフィルム10mg「モチダ」	持田製薬株式会社	4E11N	100～130	20×14	やや溶けにくい	37.8 ± 0.1
ドネベジル塩酸塩ODフィルム10mg「EE」	エルドメッドエーザイ株式会社	5S11C	90～110	20×14	やや溶けやすい	25.7 ± 0.1
ボグリボースODフィルム0.3「QQ」	持田製薬株式会社	4N14W	約80	20×14	極めて溶けやすい	27.6 ± 0.3
ロラタジンODフィルム10mg「KN」	小林化工株式会社	F4AA03	約57	30×20	ほとんど溶けない	43.7 ± 0.1
ロラタジンODフィルム10mg「モチダ」	持田製薬株式会社	5C11L	100～130	20×14	ほとんど溶けない	39.3 ± 0.4

*:添付文書およびインタビューフォームの記載内容 ** : 実測値(n=3)

ランジャーを戻した。そのシリンジに 25℃あるいは 55℃の蒸留水 20 mL を吸い取り、筒先に蓋をして 5 分間室温にて放置した。なお、プラスチックシリンジには専用の筒先の蓋がないことから、パラフィルムで蓋をした。その後、シリンジを 90 度で 15 回転倒混和し、目視にて崩壊懸濁の状況を確認した。さらに 5 分間室温にて放置し、合計で 10 分経過後に同様の操作を行った。簡易懸濁法では、口腔内崩壊錠のように水にすぐ崩壊する剤形では、55℃の温湯を用いなくとも水で簡易懸濁法が実施可能である⁹⁾ことから、本研究では室温である 25℃の蒸留水においても検討を行った。

(4) 懸濁ボトルを使用した崩壊懸濁性の検討

懸濁ボトルにフィルム剤 1 枚を入れたのち、25℃あるいは 55℃の蒸留水 20 mL を加えて蓋をし、10 分間室温にて放置した。その後、懸濁ボトルを上下に 15 回振とうし、目視にて崩壊懸濁の状況を確認した¹²⁾。

(5) 薬杯を使用した崩壊懸濁性の検討

薬杯にフィルム剤 1 枚を入れたのち、55℃の蒸留水 20 mL を加えて 10 分間室温にて放置した。その後、スパーテルで 20 回攪拌したのち、目視にて崩壊懸濁の状況を確認した¹³⁾。

(6) 経管栄養チューブ通過性試験¹¹⁾

通過性試験は、崩壊懸濁したと判定されたフィルム剤を対象とした。まず、崩壊懸濁試験で得られた懸濁液をチューブの注入端より約 2~3 mL/秒の速度で注入した。その後、チューブ内に約 20 mL の蒸留水を注入し、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。なお、チューブへの注入の際は、ベッド上の患者に対する投与を想定し、体内挿入端から 3 分の 2 を水平にし、注入端を 30

cm の高さにセットして行った。

(7) 評価判定

崩壊懸濁試験および通過性試験の評価判定については、各医薬品につき計 3 回ずつ試験を実施し、2 回以上同じ判定が得られた場合をその医薬品の最終判定とした。また、実施者の主観的な判断を除外するため、同じ医薬品については試験実施日や時間帯を変えて行った。

評価方法は、ハンドブック¹¹⁾の評価判定「適 1」である「錠剤のコーティングを破壊せずそのままの状態で行い、10 分以内に崩壊懸濁し、8 Fr.チューブを通過する」という基準により検討を行った。なお、「適 1」で崩壊懸濁しなかった場合には、「適 2」の条件として「錠剤のコーティングを破壊すれば 10 分以内に崩壊・懸濁し、8 Fr.チューブを通過する」という方法が規定されている。しかし、本研究ではフィルム剤を対象としていることから、「適 1」で崩壊懸濁しなかった品目については最終判定を「不適」とした。なお、プラスチックシリンジについては、崩壊懸濁の適否のみを判定した。

3 結果

(1) シリンジを使用した崩壊懸濁・通過性の評価

表 2 に示すように、テルモシリンジを使用した場合には、55℃の条件においてオロパタジン塩酸塩 OD フィルム 5mg 「マルホ」およびボグリボース OD フィルム 0.3 「QQ」の 2 製品で最終判定が「適 1」となった。一方、25℃の条件では、オロパタジン塩酸塩 OD フィルム 5mg 「マルホ」を除くすべての製品で、最終判定が不適となった。

表2 テルモシリンジを使用した結果

薬品名	崩壊懸濁試験		通過性試験		最終判定	
	55°C	25°C	55°C	25°C	55°C	25°C
アムロジピンODフィルム 5mg「QQ」	×	×	-	-	不適	不適
オロパタジン塩酸塩ODフィルム 5mg「マルホ」	○	○	◎	◎	適1	適1
ゾルピデム酒石酸塩ODフィルム10mg「モチダ」	×	×	-	-	不適	不適
ドネベジル塩酸塩ODフィルム5mg「EE」	×	×	-	-	不適	不適
ボグリボースODフィルム0.3「QQ」	○	×	◎	-	適1	不適
ロラタジンODフィルム10mg「KN」	×	×	-	-	不適	不適
ロラタジンODフィルム10mg「モチダ」	×	×	-	-	不適	不適

○:崩壊懸濁、×:崩壊懸濁せず、◎:8Fr.チューブを通過(残存物なし)、-:対象外

表3 プラスチックシリンジを使用した結果

薬品名	崩壊懸濁試験	
	55°C	25°C
アムロジピンODフィルム 5mg「QQ」	×	×
オロパタジン塩酸塩ODフィルム 5mg「マルホ」	○	×
ゾルピデム酒石酸塩ODフィルム10mg「モチダ」	○	×
ドネベジル塩酸塩ODフィルム5mg「EE」	×	×
ボグリボースODフィルム0.3「QQ」	○	×
ロラタジンODフィルム10mg「KN」	×	×
ロラタジンODフィルム10mg「モチダ」	×	×

○:崩壊懸濁、×:崩壊懸濁せず

表4 懸濁ボトルを使用した結果

薬品名	崩壊懸濁試験		通過性試験		最終判定	
	55°C	25°C	55°C	25°C	55°C	25°C
アムロジピンODフィルム 5mg「QQ」	○	○	◎	◎	適1	適1
オロパタジン塩酸塩ODフィルム 5mg「マルホ」	○	○	◎	◎	適1	適1
ゾルピデム酒石酸塩ODフィルム10mg「モチダ」	○	○	◎	◎	適1	適1
ドネベジル塩酸塩ODフィルム5mg「EE」	○	○	◎	◎	適1	適1
ボグリボースODフィルム0.3「QQ」	○	○	◎	◎	適1	適1
ロラタジンODフィルム10mg「KN」	○	○	◎	◎	適1	適1
ロラタジンODフィルム10mg「モチダ」	○	○	◎	◎	適1	適1

○:崩壊懸濁、×:崩壊懸濁せず、◎:8Fr.チューブを通過(残存物なし)、-:対象外

表 5 薬杯を使用した結果

薬品名	崩壊懸濁試験	通過性試験	最終判定
	55°C	55°C	55°C
アムロジピンODフィルム 5mg「QQ」	×	×	不適
オロパタジン塩酸塩ODフィルム 5mg「マルホ」	○	◎	適1
ゾルピデム酒石酸塩ODフィルム10mg「モチダ」	×	×	不適
ドネベジル塩酸塩ODフィルム5mg「EE」	×	×	不適
ボグリボースODフィルム0.3「QQ」	×	×	不適
ロラタジンODフィルム10mg「KN」	×	×	不適
ロラタジンODフィルム10mg「モチダ」	×	×	不適

○：崩壊懸濁、×：崩壊懸濁せず、◎：8Fr.チューブを通過（残存物なし）、-：対象外

表 3 に示すように、プラスチックシリンジを使用した場合には、55°Cの条件においてオロパタジン塩酸塩 OD フィルム 5mg 「マルホ」、ゾルピデム酒石酸塩 OD フィルム 10mg 「モチダ」およびボグリボース OD フィルム 0.3「QQ」の 3 製品が崩壊懸濁した。しかし、25°Cの条件では、すべての製品において崩壊懸濁しなかった。なお、プラスチックシリンジは経管投与用ではないことから、通過性試験は実施していない。

(2) 懸濁ボトルを使用した崩壊懸濁・通過性の評価

表4に示すように、懸濁ボトルを使用した場合には、55°Cおよび25°Cいずれの条件においてもすべての製品において崩壊懸濁し、通過性試験も問題なしであったことから、最終判定が「適1」となった。

(3) 薬杯を使用した崩壊懸濁・通過性の評価

表5に示すように、薬杯を使用した場合には、55°Cの条件においてオロパタジン塩酸塩 OD フィルム 5mg 「マルホ」を除くすべての製品で、最終判定が不適となった。

4 考察

フィルム剤は表面積が大きく、非常に薄いため¹⁰⁾、OD錠と同様に速やかに崩壊すると考えられる。また、OD錠の重量は1錠あたり100～200 mg程度であるのに対し、フィルム剤の重量は1枚あたり25～45 mg程度であることから、崩壊後に生じる医薬品の残渣は、OD錠よりもフィルム剤のほうが少ないと推測される。そのため、簡易懸濁法によりフィルム剤を投与することが可能であれば、経管投与時にチューブの閉塞を引き起こす危険性は少ないと考えられる。このような理由から、フィルム剤は簡易懸濁法に適した剤形ではないかと考え、本研究を実施した。

フィルム剤には、添加物としてヒドロキシプロピルセルロースやピプロメロースなど分散性の高い高分子を含有している。そのため、崩壊懸濁液の粘性が増加し、チューブの通過性に影響を及ぼす可能性が考えられた。しかし、崩壊懸濁したすべての製剤において、通過性試験は「問題ない」との評価であった。

本研究結果から、シリンジあるいは薬杯を使用した場合、半数以上の製品が崩壊懸濁不可であることが明らかとなった。一方で、懸濁ボトルを使用した場合、検討した7製品すべてにおいて、25℃および55℃いずれの条件においても崩壊懸濁が認められた。シリンジを使用した崩壊懸濁性の検討では、図1に示すようにテルモシリンジを使用した場合、シリンジの内壁にフィルム剤が付着した状態となってしまう、崩壊懸濁状態を目視により判定することが非常に困難であった。また、薬杯を使用した場合においても、図1に示すように攪拌後に薬杯底面への付着が見られた。

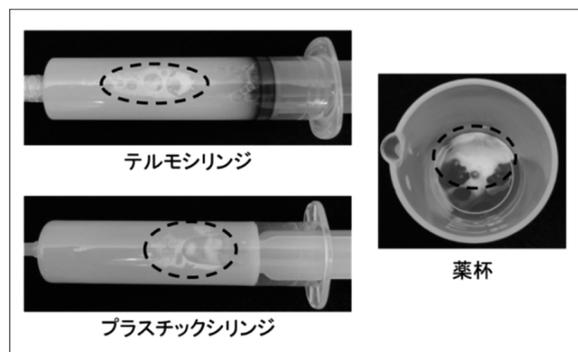


図1 フィルム剤のシリンジ内壁と薬杯底面への付着状態

フィルムコーティング錠やカプセル剤では、フィルムコーティングやカプセルの残渣が認められても薬剤そのものが懸濁していれば問題とはならない。一方で、フィルム剤ではその状態を目視で判定することは難しい。そのため、最終的に崩壊懸濁状態を確認する時点で、フィルム剤の一部がシリンジ内壁あるいは薬杯底面に付着したままの状態であった場合は、「崩壊懸濁せず」と判定した。ただし、フィルム剤が一部シリンジや薬杯に付着した状態であっても、主薬の水に対する溶解度が高ければ、懸濁液中に主薬が溶出している推測される。そのため、チューブの通過性に問題がなければ、患者への投与は可能であると考えられる。しかし、本研究では懸濁液中に含まれる主薬の定量を行っていないことから、ハンドブックの基準により不適と判定した。

簡易懸濁法では、医薬品に含まれる添加物により経管投与に影響を及ぼすことが報告されている¹⁴⁾。そこで、フィルム剤のシリンジおよび薬杯への付着における添加物の影響を検討するため、フィルム剤に含まれる添加物を比較した(表6)。しかし、添加物の種類に特徴的な違いは認められなかった。

表6 フィルム剤に含有する添加物の比較

添加物名	製品名							
	アムロジピンOD フィルム5mg「QQ」	オロパタジン塩酸塩 ODフィルム5mg「マルホ」	ソルピデム酒石酸塩OD フィルム10mg「モチダ」	ドネベジル塩酸塩OD フィルム10mg「EE」	ボグリボースOD フィルム0.3「QQ」	ロラタジンOD フィルム10mg「KN」	ロラタジンOD フィルム10mg「モチダ」	
マクゴール400	○	○	○	○	○	○	○	
ヒプロメロス	○	○	○	○	○	○	○	
ヒドロキシプロピルセルロース	○	○	○	○	○	○	○	
酸化チタン	○	○	○	○	○	○	○	
トメントール	○	○	○	○	○	○	○	
スクラロース	○	○	○	○	○	○	○	
粉末還元麦芽糖水アメ	○	○	○	○	○	○	○	
サッカリンナトリウム水和物	○	○	○	○	○	○	○	
三二酸化鉄	○	○	○	○	○	○	○	
ホビドン	○	○	○	○	○	○	○	
トレハロース	○	○	○	○	○	○	○	
ポリソルベート80	○	○	○	○	○	○	○	
グリセリン脂肪酸エステル	○	○	○	○	○	○	○	
塩化カルシウム水和物	○	○	○	○	○	○	○	
青色1号	○	○	○	○	○	○	○	
水酸化ナトリウム	○	○	○	○	○	○	○	
黄色三二酸化鉄	○	○	○	○	○	○	○	
フルラン	○	○	○	○	○	○	○	
トウモロコシデンプン	○	○	○	○	○	○	○	

テルモシリンジおよび薬杯の材質は、いずれもポリプロピレンである。そのうち、テルモシリンジの内壁には、プランジャーの動きをよくするためのシリコンオイルが塗布されている。注射薬では、シリコンオイルの影響とみられる不溶物の生成が報告されている薬剤がいくつか存在する¹⁵⁻¹⁷⁾。そのため、フィルム剤のシリンジ内壁への付着について

もシリコンオイルが何らかの影響を与えているのではないかと考え、シリコンオイルを一切使用していないプラスチックシリンジにより、崩壊懸濁試験を実施した。しかし、結果は図 1 に示すようにテルモシリンジの場合と同様にシリンジ内壁へフィルム剤が付着していたことから、シリコンオイルの影響ではないことが示された。この結果は、アミティエザ®カプセルの簡易懸濁法において、シリンジでは製剤の付着が確認され、懸濁ボトルでは確認されなかったが、その原因はシリンジ内壁のシリコンオイルの影響ではないとの報告¹²⁾と一致している。

我々が報告¹⁸⁾したガラス製シャーレによるフィルム剤の崩壊試験では、ガラス製シャーレへの付着は見られなかったことから、崩壊懸濁に使用した容器の材質がフィルム剤の付着に影響している可能性がある。しかし、テルモシリンジ、薬杯および懸濁ボトルはすべてポリプロピレン製であることから、材質が付着の要因ではないと言える。

シリンジでは、最大容量が 20 mL のシリンジに蒸留水を 20 mL 加えて転倒混和し、薬杯では最大容量 30 mL の薬杯に蒸留水 20 mL を加えて攪拌を行っている。一方、懸濁ボトルでは、最大容量 100mL の懸濁ボトルに蒸留水 20mL を加えて上下に振とうしている。そのため、懸濁する際に加わる力が容器への付着に関係し、最終的な崩壊懸濁に影響していると

考えられた。

以上、本研究結果より、シリンジや薬杯ではなく懸濁ボトルを使用することにより、7 製品すべてのフィルム剤において簡易懸濁法の適応が可能であることが明らかとなった。また、55℃だけではなく、25℃の蒸留水においても簡易懸濁法の実施が可能であることが示された。

5 利益相反

本論文のすべての著者に開示すべき利益相反はない。

参考文献

- 1) 倉田なおみ, 簡易懸濁法 誕生から今後の課題まで, 医薬ジャーナル, 2006 ; 42 : 961-968.
- 2) 天野学, 町田仁, NST との連携による簡易懸濁法システム導入, 月刊薬事, 2013;39:565-570.
- 3) 岸本真, 東園美千代, 中村真之, 富永貴三子, 山下正策, 長期療養型病院における簡易懸濁法の導入と効果, 日本病院薬剤師会雑誌, 2006 ; 42 : 1231-1234.
- 4) 藤田昌紀, 正木知宏, 森木由香里, 橋本秀一, 岡部瑞子, 岡田敏子, 藤川純子, 森元君子, 小西清信, 西宮市立中央病院における簡易懸濁法の導入実態と調剤薬の調査, 日本病院薬剤師会雑誌, 2006 ; 42 : 369-371.
- 5) 高田哲也, 池見泰明, 福土将秀, 杉本充弘, 石橋直哉, 小林政彦, 矢野育子, 金永学, 三嶋理晃, 芦原英司, 松原和夫, 非小細胞肺癌患者に対する簡易懸濁法を用いたエルロチニブ投与に関する検討, 医療薬学, 2013 ; 39 : 565-570.
- 6) 鈴木勝, 宮本昌二, 幸田幸直, 調剤工程お

- よび包装材料への付着による薬剤損失ーカプセル開封を伴う調剤ー, 日本病院薬剤師会雑誌, 2000 ; 36 : 347-351.
- 7) 宮本昌二, 鈴木勝, 幸田幸直, 調剤工程および服用時の薬剤損失ージゴキシン製剤をモデルにしてー, 病院薬学, 1999 ; 25 : 292-298.
- 8) 市東友和, 山浦真弓, 調剤業務効率化に向けた簡易懸濁法の導入 1, 医療薬学, 2006 ; 32 : 517-522.
- 9) 倉田なおみ, 石田志朗, ”簡易懸濁法マニュアル”, じほう, 東京, 2017, p.26.
- 10) Goel H, Rai P, Rana V, Tiwary AK, Orally disintegrating systems : innovations in formulation and technology, Recent Pat Drug Deliv Formul., 2008 ; 2 : 258.
- 11) 倉田なおみ, 内服薬経管ハンドブック 簡易懸濁法可能医薬品一覧 第3版, じほう, 東京, 2015, pp.1-627.
- 12) 石田志朗, 本池慶, 岡本育子, 山川和宣, 渡辺智康, 安藤哲信, 鈴江朋子, 岡野善郎, アミティーザ®カプセルの簡易懸濁法による経鼻経管チューブを介した投与, 医療薬学, 2014 ; 40 : 285-290.
- 13) 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量損失に対する簡易懸濁法の有用性についての検討, 静脈経腸栄養, 2014 ; 29 : 1027-1033.
- 14) 倉田なおみ, タケプロン (ランソプラゾール) OD錠の利点ー経管投与を中心にしてー, 薬局, 2005 ; 56 : 2787-2790.
- 15) 仲野篤史, 野澤泰代, 手島澄人, 藤原和久, 森堅志, 森口真久, 棟近公司, アンチトロンビンIII製剤とシリコーンオイルの共存により生成する不溶性異物について, 新薬と臨牀, 2012 ; 61 : 2498-2506.
- 16) 矢後和夫, 黒山政一, 尾鳥勝也, 平山武司, 小川幸雄, 青砥広幸, カルシトニン製剤の注射筒への吸着に関する研究, 病院薬学, 2000 ; 26 : 273-279.
- 17) 中村敏明, 青野浩直, 脇屋義文, 政田幹夫, シクロスポリン希釈注射液中の浮遊物発生と希釈方法の関連性, 臨床薬理, 1999 ; 30 : 369-370.
- 18) 中山雅裕, 濱田昌志, 深津佳代, 門林宗男, 大野雅子, 桂木聡子, 天野学, 森山雅弘, 口腔内崩壊性フィルム製剤の製剤特性に関する検討, 医薬品情報学, 2015 ; 17 : 11-14.