

令和元年6月17日現在

機関番号：33101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2015～2018

課題番号：15K08861

研究課題名（和文）多剤併用に伴う製剤的物性変化と薬剤の適正使用に関する研究

研究課題名（英文）Studies on the physical property change with combination pharmaceutical treatment preparations and the rational use of medication

研究代表者

飯村 菜穂子（Iimura, Nahoko）

新潟薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：00232140

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,100,000円

研究成果の概要（和文）：我が国の薬物療法の1つの特徴に多剤併用がある。本研究では点眼剤、皮膚外用剤に焦点をあて、それらの併用時に起こる製剤物性の変化を調べ、それらが患者に及ぼす影響を明らかにし、個々の患者に対する最適な薬剤選択について提案することを主な目的としている。結果より、多剤併用では先発、後発、一般用医薬品の様々な併用によって製剤物性に変化がみられる組み合わせがあり、さらにそれらの使用順や混合比も物性だけでなく使用感にも影響することが分かった。薬物療法において最適な薬剤の組み合わせが物性変化の観点からも考慮されることでコンプライアンス、アドヒアランスの向上に繋がると思われる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

薬物療法における副作用発現は増加している。この原因として多剤併用があげられる。副作用軽減のための様々な工夫、医薬品情報の提供はされているが、未だ完全解決には至っていない。主成分同士の薬物相互作用に関する情報提供も大切であるが、今回申請者が実施した製剤の併用による物性変化からアプローチするデータ蓄積、その提供も上記の解決のためには重要である。医薬品は主成分を様々なサイエンスを導入した製剤という加工された形で使用する。従って製剤同士がどのように相互作用し、その結果患者にどのような影響をもたらすかの検討は必要不可欠である。本研究による成果は今後の質の高い医療の提供に大いに貢献すると思われる。

研究成果の概要（英文）：Medication is often used in combination with multiple medicines. Combination preparations are very important for improving compliance and reducing side effects. Eye drops and external medicines for the skin are no exception. However, the mixture of the preparation is known to have an influence on the efficacy of medicines for chemical incompatibility. In this study, we focused on eye drops and external skin preparations, we studied the effect of blending on the properties of the formulation. As a result, in the mixing of eye drops, we found that physical properties change due to surface tension and viscosity. It was found that the skin external preparation causes a change in the feeling of use of the medicine. From this study, it was found that when selecting and mixing the formulation, it is important to consider the optimal drug selection and the optimal formulation design.

研究分野：物理薬剤学

キーワード：多剤併用 製剤物性変化 点眼剤 皮膚外用剤 高齢者医療 薬剤適正使用

1. 研究開始当初の背景

本国の薬物療法は目を見張る勢いで進化している。新規医薬品開発の発展・進展により難病治療にも新たな光がさしている。先発品、後発品、一般用医薬品（OTC 医薬品）を含めた本国の薬剤の種類は数万種を超えともいわれている。新たな薬剤の誕生はこれまでの医療の質の向上に貢献し、さらに人々の健康増進、寿命の延長、生活の質を高めることに大きく寄与している。しかし現代の超高齢化社会の進展、ストレス社会、環境問題等々が影響して引き起こされる疾患が絶えることはなく、複数の慢性的疾患を抱える患者数は増え、各々の疾患原因解明も未だ完全とは言えない。超高齢化、ストレス社会における罹患率で注目されている疾患として眼や皮膚にその症状がみられる疾患が複数あげられる。その疾患治療に対して点眼剤、軟膏・クリーム剤といった外用剤が多剤併用処方で使用される傾向が見られる。これら外用剤の多剤併用処方において、数多く販売されている先発品、後発品、一般用医薬品（OTC 医薬品）の同薬効成分を含有した製品の中から個々の患者に最適な組み合わせとなる薬剤がどのように決められているかを詳細に検討した文献や薬剤選択について確立された方法の報告はほとんど見当たらない。点眼薬の複数使用における最適な選択に関する報告といえば点眼薬併用時、両者の投与間隔は5分程度空けること、より効果を期待する薬剤を後に点眼することの2点に絞られているといっても過言ではなく、さらにそれらについての決定的な裏付けエビデンスが明記されてはならず、一般的な注意事項に止まっている。皮膚外用剤（軟膏、クリーム剤）でも同様のことが伺われる。皮膚外用剤の処方では、コンプライアンスの向上、副作用の軽減、効果増強の期待などの理由で、複数の薬剤が混合処方されることが多い¹⁻⁴⁾。その代表例としてステロイド外用剤と保湿剤との混合がある。混合によって塗る手間が軽減されコンプライアンス向上に有効である一方で、混合することによって使用感の変化等、違和感の増強を与えることがあり、特に展延性等の変化が患者のコンプライアンスや塗布量に影響することで治療効果に大きく関わることを考えておく必要がある。しかし現在このような検討例はほとんどない。点眼剤同様、塗布剤でも併用時の製剤物性の変化を検討した上で薬剤選択することが重要と思われる。この検討を行うことでさらに医療安全の確保、医薬品の適正使用の確立が達成され、現代における患者を中心とした医療の質の向上に貢献出来ると思われ、本研究を着手した。

2. 研究の目的

超高齢化社会の進展に伴い複数の疾患を抱える患者数も増加している。それに伴い薬剤の使用は多様化している。その際見られる傾向として多剤併用、多剤大量処方が指摘される。薬物治療において薬剤数が多くなり、さらに剤形が類似することでコンプライアンスの低下につながることは良く指摘されるが、薬物の複数使用における混合が製剤変化、物性変化を来し薬効、使用感の低下につながり、また投与時の違和感を患者へ与えることについてはほとんど検討されず薬剤選択、薬剤提供がされているのが現状で

ある。そこで今回、比較的多剤併用処方になりやすい点眼剤、軟膏剤に焦点をあて、それらの併用時の物性変化を追うことで処方における最適な薬剤選択や薬剤の組み合わせの提案、最適な処方設計の検討を主な目的とし研究を行った。

3. 研究の方法

本国における処方の特徴に多剤併用型の処方があげられる。そのために見られる副作用発現やコンプライアンスの低下などが問題視されているが、これらは主に製剤中の主成分に関する問題といえる。これに加え忘れてはならないことは薬剤の複数併用における製剤同士の相互作用のために起きる物性変化が原因となる問題である。しかしこれらについてはほとんど検討、報告例が見られないことから今回、比較的多剤処方になりやすい加齢性眼疾患とも言える緑内障とドライアイ治療に対する点眼剤、及びアトピー性皮膚炎治療に多く用いられる外用ステロイド剤と保湿剤に焦点を当て、点眼剤ではぬれや粘性の変化を、皮膚外用剤では展延性や稠度、粘度をその指標として併用時の物性変化を調べた。

(1) 点眼剤の多剤併用時における製剤物性変化について

加齢性眼疾患としてあげられる緑内障とドライアイで用いられる薬剤について、それらの併用時の物性変化を検討した。使用する薬剤として緑内障治療剤では使用頻度が高いとされるプロスタグランジン製剤のキサラン[®]点眼液(一般名ラタノプロスト)(以下 XT)とルミガン[®]点眼液(一般名ビマトプロスト)(以下 LG)を選択した。ドライアイ治療剤としてヒアルロン酸製剤は先発品であるヒアレイ[®]点眼液(以下 HL)を、後発品の中からヒアロンサン[®]点眼液(以下 HS)とティアバランス[®]点眼液(以下 TB)を選択した。一般用医薬品としてサンテ 40 プラス(参天製薬(株))、ソフトサンティア(参天製薬(株))を選択した。薬剤物性の変化は薬剤の浸透に関わるぬれについて滴重法を用いて表面張力測定を行うことで検討した。薬物の持続性に深く関与する点眼剤の粘性変化はオストワルド粘度計を用いて毛細管粘度計法で測定した。また、結膜炎治療などでみられる多剤併用療法で用いられる薬剤のうち抗菌点眼剤とステロイド点眼剤、また抗アレルギー点眼剤とステロイド点眼剤の組み合わせについても併用時におこる製剤物性の変化を表面張力、粘度測定を用いて調べた。

(2) 皮膚外用剤の混合時に起こる薬剤物性変化が患者の使用感に及ぼす影響について

皮膚に適用される製剤のうち、ステロイド外用剤はマイザー[®]軟膏 0.05%(田辺三菱製薬(株))、リンデロン[®]-V 軟膏 0.12%(塩野義製薬(株))、保湿剤であるヒルドイドソフト[®]軟膏 0.3%(マルホ(株))、パスタロンソフト[®]軟膏 10%(佐藤製薬(株))を選択し、軟膏剤、クリーム剤の2剤混合系について展延性と粘性の変化を測定した。展延性及び粘性はスプレッドメーター(離合社)を用いて測定した。現在医療機関において混合されるステロイド外用剤と他の外用剤の混合は等量混合が70%以上を占めているという

報告例を参考に混合比は1:1を基本とし、さらに比較のために1:2、2:1(ステロイド剤:保湿剤)の混合比についても検討した^{5,6)}。

4. 研究成果

(1) 点眼剤混合時の製剤物性の変化について

緑内障、ドライアイ治療に用いられる点眼剤を併用することで単剤がもつ表面張力に変化を来すことが明らかになった(図1)。その原因として添加剤の影響が考えられ、各製剤中の添加剤種が異なることで、表面張力が小さくなることがあり、その結果、ぬれが良くなることが考えられ、眼全体に点眼剤が行き渡りやすく、薬剤の浸透性にも貢献する結果が示唆された。また粘性に関する実験結果より(図2)、2剤混合時ではプロスタグランジン製剤を先に使用するよりもヒアルロン酸製剤を先に使用する方が大きな値を示したことから、ドライアイ治療剤を先に点眼することで粘性が増加し、薬効持続性の向上が期待できることが分かった。今回用いたプロスタグランジン製剤においてティアバランス®点眼液との併用が最も大きい粘度の値をとったことからティアバランス®点眼液との併用が薬剤の持続力向上に良い組み合わせと推測できた。この結果は、抗菌点眼剤とステロイド点眼剤、また抗アレルギー点眼剤とステロイド点眼剤の組み合わせ、一般用医薬品(OTC医薬品)の併用においても類似する結果がみられるケースがあった。

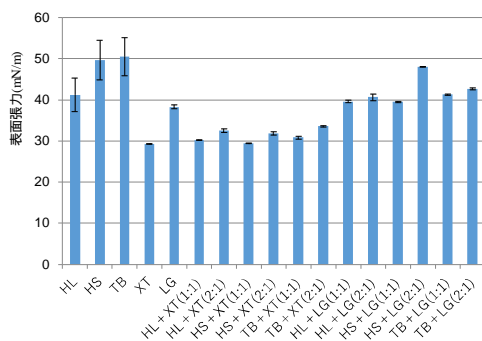


図1 緑内障治療点眼剤と保湿剤併用時の表面張力変化

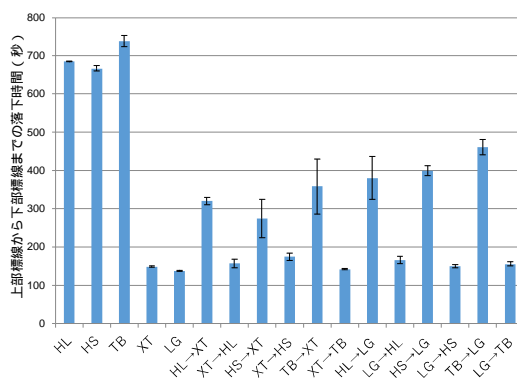


図2 緑内障治療点眼剤と保湿剤併用時の粘度変化

(2) 皮膚外用剤の混合時に起こる薬剤の物性変化について

皮膚外用剤の混合時に起こりうる薬剤の物性変化について図3にまとめた。リンデロン®-V軟膏とヒルドイドソフト®軟膏の混合において混合直後の展延性は単剤のそれより小さくなり、混合調剤することは展延性低下につながるということがわかった。マイザ

マイザー®軟膏とヒルドイドソフト®軟膏の混合では、等量混合やヒルドイドソフト®軟膏の量が多くなる場合は大きな変化はみられなかったが調剤時間が5分と長くなる場合やマイザー®軟膏量が多くなる場合は展延性が增大することがわかった。マイザー®軟膏とパスタロンソフト®軟膏においては、混合が大きく展延性に影響することはなかった。粘性の変化は、すべての組み合わせで単剤とは異なる粘性を示すことがわかった。マイザー®軟膏とヒルドイドソフト®軟膏では、混合量の多い方の粘性に近くなり、等量混合の場合では調剤時間が5分と長くなると粘性の低下がみられた。

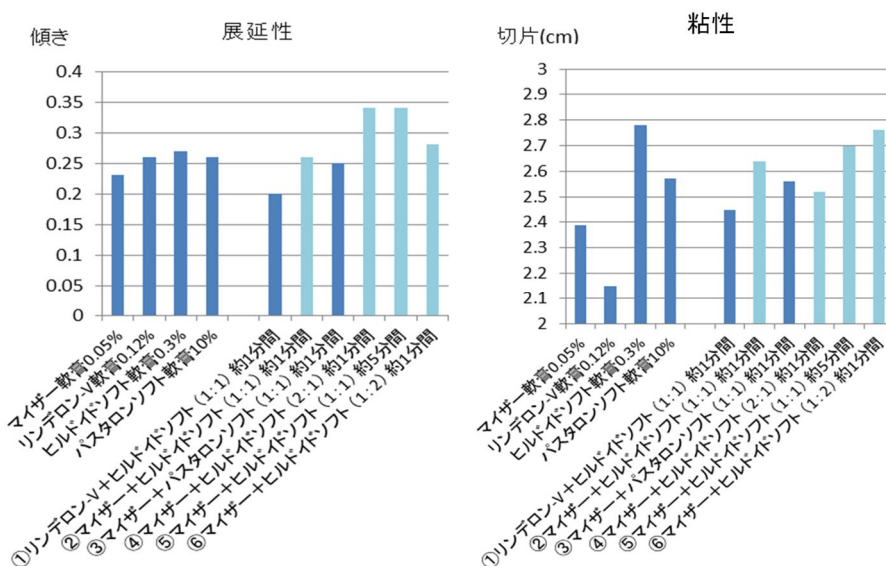


図3 展延性と粘度の変化

点眼剤の併用における薬物相互作用、薬剤物性の変化について表面張力と粘度測定を行ったところ同類の薬剤であっても組み合わせによっては様々な物性変化が見られることがわかった。点眼剤を複数併用する際は、その組み合わせ、点眼の順序等に注意が必要であることが示唆された。また点眼剤は有効成分に加えて複数の添加物が配合されていることから併用時にはそれらが影響する製剤物性変化、相互作用について考慮された薬剤選択が必要と思われる。これらのことは抗菌、抗アレルギー、ステロイド点眼剤の多剤併用時、医療用医薬品とOTC医薬品の併用においても同様のことがいえ、使用する薬剤の適切な組み合わせが十分に検討されることが医薬品の適正使用につながるとと思われる。コンプライアンスの向上、副作用の軽減等の期待から混合調剤が行われることがあるケースは点眼剤だけでなく、皮膚外用剤においてもみられる。皮膚外用剤の混合が製剤の展延性や粘性に及ぼす影響について調べた結果より、薬剤の組み合わせ、混合時間、混合比がそれらに影響することが明らかとなった。展延性の変化は製剤の使用

感に影響することが考えられ、混合調剤することがむしろコンプライアンスやアドヒアランスの低下をまねく可能性があることが本研究より明らかになった。

<引用文献>

島崎潤， 2006年ドライアイ診断基準,あたらしい眼科,24,181-184(2007)

江藤隆史,“特集 最新外用薬治療戦略 私はこうしている 外用薬混合処方時の注意点 3つのメリットと4つのピットフォール”, *MB Derma*, 132, 102-107 (2007)

江藤隆史,“アトピー性皮膚炎の外用薬 使い分けと指導の実際 外用薬の混合調製”, *アレルギーの臨床*, 29(5), 415-420 (2009)

江藤隆史ほか,“軟膏剤の処方・調剤ガイド皮膚外用剤配合変化一覧表 2003年版”, 大谷道輝編, *じほう*, 3-14 (2003)

大谷道輝, 佐久間博文, 高山和郎ほか, 市販軟膏およびクリーム剤の混合製剤の物理的安定性と配合薬物の *in vitro* での皮膚透過性の検討”, *病院薬学*, 1997; 23(1), 11-18

Junko kizu, Wataru ichihara, Eriko tomonaga, et al., Survey of Mixing Commercially Available Corticosteroid Ointments with Other Ointments and the Anti-inflammatory Activity of the Admixtures, *YAKUGAKU ZASSHI*, 2004; 124(2), 93-97

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計3件)

飯村菜穂子、中村紗都美、奥川舞、桐山和可子、多剤併用に伴う製剤物性変化と薬剤の適正使用、*アレルギーの臨床* 37 (6), 75-80 (2017)

飯村菜穂子、上村優佳、皮膚外用剤の多剤併用に伴う製剤物性の変化と薬剤の適正使用、*アレルギーの臨床* 37(10), 79-85 (2017)

飯村菜穂子、猪股京子、中村紗都実、点眼剤の多剤併用に伴う製剤物性変化についての研究、*アレルギーの臨床* 38(8), 63-67 (2018)

〔学会発表〕(計1件)

飯村菜穂子、桐山和歌子、多剤併用に伴う製剤的物性変化と薬剤の適正使用、第25回日本医療薬学会年会、2015

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。