

論文の内容の要旨および論文審査の結果の要旨

学位申請者氏名：高野 由博

学位の種類：博士（薬学）

学位記番号：博（薬）甲第四号

学位授与年月日：令和3年9月30日

審査委員

主査 高崎健康福祉大学大学院薬学研究科教授 岡田 裕子

副査 高崎健康福祉大学大学院薬学研究科教授 鈴木 巖

副査 高崎健康福祉大学大学院薬学研究科教授 山際 教之

論文題目

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

【論文内容の要旨】

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。

【論文審査結果の要旨】

論文の審査は、主査と副査2名による予備審査および公開発表の場における最終試験により行われた。本論文は、序論、第2章「簡易懸濁法に関するアンケート」、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」、および総括からなっている。

予備審査においては、予め提出された論文に基づき、主査・副査より質問や問題点の指摘、コメントに対して申請者が質疑応答する形式で行われた。6月21日に第1回目の予備審査を実施した。予備審査において指摘された主な事項としては、第2章では、アンケート全文の掲載と、数字の齟齬の確認、図表の整備等について提案があった。第3章では、酸化マグネシウムの存在する懸濁液における ACE 阻害薬の安定性について検討しており、主たる内容として3つ(①各錠剤を純水に懸濁した後の pH に差がある理由について、十分に考察すること。②各錠剤の添加剤の内容が示されていないので、示すこと。③エステル加水分解を見ているので、簡易懸濁法実施の際の液温の経時変化を示すべき(データは計測済とのこと。))の指摘があった。

その他、各審査委員より疑問点に対するコメントや修正を求める箇所を伝えた。

7月30日に第1回の修正稿が提出され、8月11日に審査員からの回答を伝え再度の確認と修正を求めた。8月25日に第2回の修正稿が提出され、8月26日に面談を実施、そこで主に指摘が1点あった。

本論文の最終版は8月31日に提出され、主査・副査の協議の下、初回の指摘したポイントに対して適切に修正されているものと判断し、9月2日に受理された。

この予備審査における指摘事項を修正したのち、9月21日に行われた最終試験は、論文の主要な部位についての公開プレゼンテーションに対する質疑応答で実施された。

第2章のアンケートについては、以下のような質問があった。

「ACE 阻害薬と酸化マグネシウム併用の臨床的頻度」に関する質問については、比較的多く併用されているが、簡易懸濁の実施頻度や、どの ACE 阻害薬との併用が多いか、等は調査していないため不明であると回答された。「全ての円グラフに N=80 と記載があったが、簡易懸濁を経験していないと答えられない問いもあるのではないか」という点については、指摘の通り N 数の誤りがあると回答された。「8Fr. のチューブの通過試験や残渣については検討したか。」については、通過試験は実施したが残渣についてはフラッシングで対応できるため検討しなかったと回答された。

第3章の酸化マグネシウムの存在する懸濁液における ACE 阻害薬の安定性については、以下のような質問があった。

「ACE 阻害薬の加水分解のしやすさについてメチレンカルボキシル基の有無以外にどのような物性パラメータを検討したか」という質問については、インタビューフォームより pK_a 、分子量等を検討したが、有意な特徴は見いだせなかったと回答された。「メチレン基の有無

が酸化マグネシウム共存下の加水分解のしやすさにどのように影響すると考えるか」「カプトプリルがチオール基である例外について、どのように考察したか」という質問については、本研究では詳細に検討できていないと回答された。「イミダプリルの濃度が経時的に上昇する理由」については、製剤上の問題と考えられることを回答していた。「10時間の経過をみる妥当性」については、懸濁から投与まで1時間程度のタイムラグは临床上あるため、検討した旨を回答した。「ACE阻害薬の残存率測定時、10時間経過後も55°Cを維持しているのか、それとも最初55°Cでその後室温になっているのか。」という質問については、室温に放置した状況（温度が経時的に低下している状況）で測定したことを回答した。「酸化マグネシウム錠の崩壊までの時間」については、マグミット錠では2秒ほどで崩壊すると回答された。また、「酸化マグネシウム2錠で検討した理由」としては、常用量としての最大量を採用したことが回答された。

全体的な質問として、「簡易懸濁について、添付文書への記載があるか」については、現在記載はなく今後その様な情報が必要と考えていると回答された。

また、「沈殿物の赤外吸収スペクトルについては、 3700 cm^{-1} の大きなピークが何であるかを詳細に考察する必要性があり、また、可溶性の複合体についても場合によっては検討が必要ではないか」「酸化マグネシウムの投与タイミングを変えれば良いのではないか」「今後は、どうしても投与タイミングを同時にする必要がある薬剤同士の簡易懸濁後の物性について検討することが有用ではないか」等の示唆があった。

学位申請者である高野由博氏は、本研究では「簡易懸濁後の放置時間」が最も大きなファクターであると述べ、自身の知見を丁寧に回答していた。

本論文は、近年広く用いられている「簡易懸濁法」の臨床的問題点を、薬剤師に対するアンケートにより抽出し、その問題点を薬剤学的に検討したものである。ACE阻害薬に含まれる官能基の影響や生成物の検証、反応温度の影響に関する詳細かつ科学的な検討がさらに必要であるとも考えられたが、臨床的に考えられる条件を踏襲して検討した結果として、本論文の結果は一つのエビデンスになるものと考えられる。

第3章の内容は、既に査読のある原著論文として発表され、博士申請に必要な要件は満たしている。本論文は、臨床現場の薬剤師のニーズから着想されたテーマに対して科学的思考に基づいて検討が行われていることより、本研究科博士課程に相応しい内容であるといえる。

以上により、論文審査および最終試験の結果に基づき、審査委員会において慎重に審査した結果、本論文が博士（薬学）の学位に値するものと判断した。