

1 簡易懸濁法及び粉碎法が薬物動態に及ぼす影響

2 ～テモカプリルと酸化マグネシウム併用において～

3

4 **Effect of the simple suspension method and crushing method on the pharmacokinetics**

5 **of temocapril combined with magnesium oxide**

6

7 町野 英弥*¹, 肥田 典子^{1,2}, 原田 努³, 柴田 佳太^{4,5}, 三邊 武彦^{1,2}, 龍 家圭

8 ^{1,2}, 水上 拓也^{1,2}, 山崎 太義^{1,2}, 諸星 北人^{1,2}, 村山 信浩³, 竹ノ下 祥子^{1,2},

9 内田 直樹^{1,2}, 倉田 なおみ^{6,7}

10

11 Hanami Machino*¹, Noriko Hida^{1,2}, Tsutomu Harada³ Keita Shibata^{4,5}, Takehiko Sambe^{1,2},

12 Kakei Ryu^{1,2}, Takuya Mizukami^{1,2}, Taigi Yamazaki^{1,2}, Hokuto Morohoshi^{1,2}, Nobuhiro

13 Murayama³, Sachiko Takenoshita^{1,2}, Naoki Uchida^{1,2} and Naomi Kurata^{6,7}

14

15 昭和大学医学部薬理学講座臨床薬理学部門¹, 昭和大学臨床薬理研究所²,

16 昭和大学薬学部基礎医療薬学講座薬剤学部門³, 昭和大学薬学部基礎医療薬学講座薬

17 理学部門⁴, 昭和大学薬理科学研究センター⁵, 昭和大学薬学部社会健康薬学講座社会

18 薬学部門⁶, 昭和大学薬学部臨床薬学講座臨床代謝栄養学部門⁷

19

1 Division of Clinical Pharmacology, Department of Pharmacology, School of Medicine,
2 Showa University¹, Showa University Clinical Research Institute for Clinical Pharmacology
3 and Therapeutics², Division of Pharmaceutics, Department of Pharmacology, Toxicology and
4 Therapeutics, School of Pharmacy, Showa University³, Division of Pharmacology,
5 Department of Pharmacology, Toxicology and Therapeutics, School of Pharmacy, Showa
6 University⁴, Pharmacological Research Center, Showa University⁵, Division of Social
7 Pharmacy, Department of Healthcare and Regulatory Sciences, School of Pharmacy, Showa
8 University⁶, Division of Clinical Nutrition and Metabolism, Department of Clinical
9 Pharmacy, School of Pharmacy, Showa University⁷

10

11 所在地：〒157-8577 東京都世田谷区北烏山 6-11-11

12

13 総文字数：10,046 文字

14

1 英文サマリー

2 Patients with reduced swallowing function have difficulty taking tablets in their original
3 form. In such cases, tablets are crushed (crushing method) and administered through feeding
4 tubes, but this practice may affect efficacy. A simple suspension method (SSM) has been
5 widely used to address issues of administering crushed tablets through feeding tubes. Most of
6 all angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors are ester prodrugs. When they are
7 suspended with magnesium oxide, ester prodrugs are hydrolyzed, and the active metabolite
8 increases before absorption. In this study, we investigated the effects of SSM and crushing
9 methods on the pharmacokinetics of the ACE inhibitor using temocapril and magnesium oxide.
10 A human clinical trial was conducted to compare the pharmacokinetics of temocapril and
11 magnesium oxide in three groups in six healthy adult men (period 1, tablet group; period 2,
12 SSM group; and period 3, crushing-and-mixed group). The pharmacokinetics of temocaprilat,
13 which is the active metabolite, was examined. The AUC_{0-24} and C_{max} of the SSM group were
14 89.3% and 86.1% compared with those of the tablet group, whereas those of the crushing-and-
15 mixed group decreased to 73.0% and 78.9%, respectively. In the crushing-and-mixed group,
16 the concentration of temocapril decreased during crushing and long-term storage. Findings in
17 the present study suggest that the crushing method may decrease in AUC_{0-24} and C_{max} and that
18 the expected drug effect may not be achieved. For ester prodrugs, the SSM might be consider

1 to be used rather than the crushing method.

2

3

4

5 **Key words** : Simple suspension method, Crushing method, Ester prodrug, Temocapril,

6 Pharmacokinetics, Magnesium oxide

7

8

9 **サマリーの和訳**

10 嚥下機能の低下している患者にとって錠剤のまま服用することは困難である。その
11 場合、錠剤を粉砕し（粉砕法）、経管投与する。これにより効力や副作用等に問題が
12 生じる。粉砕法による経管投与の問題点を解決する簡易懸濁法が広く普及してきて
13 いる。

14 ACE 阻害薬の多くはエステルプロドラッグであり、酸化マグネシウムと同時に簡易
15 懸濁すると、エステルプロドラッグが加水分解され、吸収する以前に活性代謝物が増
16 加するとの報告がある。本研究では、ACE 阻害薬のテモカプリルと酸化マグネシウ
17 ムを併用した際に簡易懸濁法および粉砕法がテモカプリルの薬物動態に及ぼす影響
18 について検討した。

1 6名の健康成人男性を対象にテモカプリルと酸化マグネシウムを投与し、3群3期の
2 薬物動態を比較するヒト臨床試験（1期錠剤群、2期簡易懸濁法群、3期粉砕法+混
3 合群）を行った。薬物動態はテモカプリル及び活性代謝物であるテモカプリラートを
4 評価した。簡易懸濁法群の AUC_{0-24} 、 C_{max} は、錠剤群の 89.3 %、86.1 %であったが、
5 粉砕法+混合群では AUC_{0-24} 、 C_{max} は 73.0%、78.9%まで減少した。粉砕法+混合群で
6 は、錠剤を粉砕し長期保存する間にテモカプリルが減少し、血中テモカプリル濃度が
7 低下した。本研究の結果、粉砕法ではテモカプリルの AUC_{0-24} 、 C_{max} が低下していた
8 ことから、想定する薬効が得られない可能性が示唆された。エステルプロドラッグで
9 は、粉砕法を行うよりも簡易懸濁法を行うことが望ましい。

10

11

12

1 本文

2 緒言

3 高齢社会が進む昨今，加齢や疾患により嚥下機能の低下した患者が増加している。
4 医療機関や介護施設のみならず，在宅医療で看護師や介護者が経鼻胃管や胃瘻や腸
5 瘻のチューブを介して薬剤を投与する機会が増加している．日本病院薬剤師会平成
6 25 年度学術委員会学術第 6 小委員会が実施したアンケート調査では，アンケートに
7 回答した 753 病院のうち，経管投与を実施していると回答した病院は 98%であった
8 ¹⁾．嚥下機能が低下している患者に対する薬物投与は，経管投与を選択することが一
9 般的であり，その使用頻度は今後も増加していくと推察される．

10 薬剤を経管投与する際，錠剤やカプセル剤はチューブを通過できない．そのため，
11 薬剤師は，剤形の変更（散剤，水剤等）や，錠剤の粉碎や脱カプセル（カプセル内容
12 剤を開封すること）をして，処方薬剤を粉末状に調剤（粉碎法）することで，経管投
13 与を可能にしてきた．これらの調剤は以前より行われてきたが，複数の薬剤を粉碎や
14 脱カプセルし混合した場合，薬剤は調剤から患者に投与されるまでの期間，配合変化
15 が生じうる状態で保存されることになる．この粉碎法における問題を解決するべく，
16 倉田は簡易懸濁法を発案した ^{2,3)}．簡易懸濁法とは，錠剤の粉碎や，脱カプセルを行
17 わず，投与直前に薬剤をお湯（約 55℃）に 10 分間浸漬することで崩壊懸濁させ，経
18 鼻胃管や胃瘻・腸瘻チューブを介して患者へ投与する手法である ^{2,3)}．複数の薬剤を

1 同時に投与する場合、薬剤を粉碎後、混合させて分包し長期間保存する粉碎法に比べ
2 て、簡易懸濁法は、投与直前まで錠剤・カプセル剤のままの剤形を保持できるため、
3 配合変化が生じる時間は大きく短縮される。また、簡易懸濁法は、幅広い種類の薬剤
4 (錠剤 3,686 錠, カプセル剤 432 カプセル) において、経管栄養チューブ通過性試験
5 では、粉碎法と比較し、より多くの医薬品が経管投与可能であった⁴⁾。そのため、簡
6 易懸濁法は、日本国内で広く普及し、78%の病院で実施されている¹⁾。

7 これまでに、簡易懸濁法を行った際の単一の薬剤の安定性についていくつかの *in*
8 *vitro* 試験で検討されてきた。ゾニサミドやチクロピジン、ワルファリンは、55°Cの
9 お湯に懸濁し、室温で2時間放置しても主薬は安定であった⁵⁾。しかし、複数の医薬
10 品を同時に投与する場合は、簡易懸濁法でも配合変化が生じるとの報告がある⁶⁻⁸⁾。
11 また、酸化マグネシウムは懸濁液をアルカリ化させ、他の薬剤との配合変化が生じる
12 ことが知られている。既報では、酸化マグネシウムとアムロジピンベシル酸塩、アス
13 ピリンを同時に簡易懸濁した場合、配合変化の結果、主薬含量が減少した^{6,7)}。さら
14 に、エステル構造をもつプロドラッグは、塩基性条件下で加水分解を受けるため、酸
15 化マグネシウムとの併用の簡易懸濁が問題となる。例えば、インドメタシンのグリコ
16 ール酸エステルであるアセメタシンは、エステル構造を持つプロドラッグであり、ア
17 セメタシンと酸化マグネシウムを同時に簡易懸濁すると、配合変化によってアセメ
18 タシンが加水分解された結果、アセメタシンが減少し、活性体であるインドメタシン

1 が増加した⁸⁾。このように、簡易懸濁法であったとしても、配合変化が生じうる。簡
2 易懸濁法、粉碎法の両者ともに配合変化が生じるものの、粉碎後から投与するまでの
3 期間保存される粉碎法においては、簡易懸濁法よりもより配合変化が進行する可能
4 性がある。しかし、調剤から投与までの保存期間での配合変化や、ヒトへの投与の薬
5 物動態において、粉碎法と簡易懸濁法の差違に関する報告はない。

6 生活習慣病である高血圧症は有病率が高く⁹⁾、高血圧症の第一選択薬の一つであ
7 るアンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACE 阻害薬）のテモカプリル塩酸塩（以下、
8 テモカプリル）（図 1）は、病院または在宅医療において簡易懸濁法を用いて投与さ
9 れることが少なくない。また、消化管機能が低下した高齢者では、慢性的な便秘を罹
10 患していることが多く、酸化マグネシウムを定期的に服薬していることが多い。テモ
11 カプリルは、アセメタシンと同じエステル結合を有するプロドラッグであり、消化管
12 で吸収された後、主に肝臓で速やかにカルボキシエステラーゼにより加水分解され、
13 活性体であるテモカプリラートに変換される。テモカプリラート（図 1）は、アンジ
14 オテンシン変換酵素を阻害して、アンジオテンシンⅡの生成を抑制することにより
15 降圧作用を示す。しかし、テモカプリルと塩基性薬物である酸化マグネシウムを粉碎
16 し混合後に投与した場合、保存中及び投与直前の懸濁から消化吸収までの間にテモ
17 カプリルが加水分解を受け、活性体に変化し投与薬の含量が低下する可能性がある。
18 また、含量が低下した投与薬とその活性代謝物がヒトに投与された場合、それらの薬

1 物動態がどのように変化するかについて報告は少ない。

2 本研究は、粉碎法と簡易懸濁法を用いて、健康成人に対して、テモカプリルを酸化
3 マグネシウムと併用投与した際の薬物動態を評価することを目的とする。粉碎法と
4 簡易懸濁法において、酸化マグネシウムの併用投与時の、テモカプリルの薬物動態パ
5 ラメータ (AUC_{0-24} , C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$) への影響を検討した。

6

7 方法

8 1. 研究のデザイン

9 研究対象者 6 名に対し、空腹条件下でテモカプリル 2.0mg 錠および酸化マグネシ
10 ウム 330mg 錠を投与し、経時的に血中薬物濃度を測定した。投与方法として、1 期：
11 錠剤群、2 期：簡易懸濁法群、3 期：錠剤を粉碎後混合したもの（粉碎法＋混合群）
12 の 3 期に分けて、同一被験者に対し、非盲検下で投与した（図 2）。それぞれの投与
13 期における経口投与前のテモカプリル・テモカプリラートの含量について検量線を
14 用いて確認した。試験薬の調製・保存方法に関しては後述する。投与された薬剤及び
15 その代謝物に対して薬物動態学的評価として、テモカプリルおよびテモカプリラー
16 トの血中濃度を評価した。薬物を代謝及び排出する期間として、各期とも薬剤投与後
17 6 日間の休薬期間を設けた。

18 本研究は、「ヘルシンキ宣言」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」

1 及び「臨床研究法」に従い、学校法人昭和大学臨床研究審査委員会の承認を受けて
2 実施した (jRCTs031190270).

3

4 2. 試験薬

5 エースコール[®]錠 2 mg (1 錠中, テモカプリル (日局) 2.0 mg 含有, 製造番
6 号 : FJA3016, 第一三共株式会社, 東京), マグミット[®]錠 330 mg (1 錠中, 日局酸
7 化マグネシウム 330 mg 含有, 製造番号 : 20B061, 協和化学工業株式会社, 香川)
8 を用意した.

9

10 3. 研究対象者

11 本研究は, 20 歳以上 35 歳未満の健康成人男性を対象とした. スクリーニング検
12 査として, 病歴聴取, 採血, 飲酒歴, アレルギー歴, バイタル測定, 心電図測定を行
13 い, 健康であることを確認した. 除外基準として, 本研究の評価ならびに安全性に影
14 響があると考えられる既往歴 (薬物乱用, 依存, アルコール乱用, 依存, 心, 肝, 腎,
15 肺, 眼, 血液疾患等) を有する者, 本研究の評価ならびに安全性に影響があると考え
16 られる薬剤 (サプリメント, 健康補助食品を含む) を服用中の者, 薬物アレルギーの
17 既往歴のある者, 他の臨床試験への参加から 3 ヶ月以内の者, 研究担当医師により
18 本試験の対象として不適格と判断された者は除外した.

1

2 4. 試験薬の調製・保存方法および投与方法

3 (1) 試験薬の調製・保存方法

4 温度，湿度を一定条件に保つため，飽和塩法を用いた．デシケーターに蒸留水を加
5 え，溶解度以上の水酸化ナトリウムを加え飽和塩溶液を作成した．本試験では，加速
6 試験と同様の条件（温度 40 °C，湿度 75%RH）で保存した．1 期～3 期に使用する試
7 験薬はそれぞれ下記の方法で保存した．一包化には，ニッカ卓上型面シール方式分包
8 器 NS-21A（日科ミクロン株式会社，埼玉），ニッカ対応分包紙（ダブル）NS-21A-DFS-
9 230（日科ミクロン株式会社，埼玉）を使用した．1 期（錠剤群），2 期（簡易懸濁法
10 群）でテモカプリル 2.0 mg 錠と酸化マグネシウム 330 mg 錠を PTP シートから取り
11 出し錠剤のまま一包化した．その後，前述の条件で，恒温槽に 29 日間保存した．3 期
12 （粉碎法＋混合群）としてテモカプリル 2.0 mg 錠と酸化マグネシウム 330 mg 錠を
13 粉碎し混合したのち，重量を基に本来の含量が担保できるように秤量し，分包した．
14 その後，1 期，2 期と同じ条件で恒温槽に 29 日間保存した．

15

16 (2) 試験薬の投与方法

17 研究対象者は，試験薬投与前日より 12 時間絶食とし，空腹条件下で試験薬を経口
18 投与した．試験薬投与後は，2 時間まで絶飲，投与後 4 時間まで絶食とした．1 期（錠

1 剤群) テモカプリル 2.0mg 錠と酸化マグネシウム 330mg 錠の錠剤をそのまま水
2 100mL で経口投与した。2 期 (簡易懸濁法群) テモカプリル 2.0 mg 錠と酸化マグネ
3 シウム 330 mg 錠の錠剤を簡易懸濁法を用いて懸濁液として作成した薬液 (20mL) と
4 水 80 mL を合わせて経口投与した。3 期 (粉碎法+混合群) テモカプリル 2.0 mg 錠
5 と酸化マグネシウム 330 mg 錠を粉碎し混合したものを水 100mL に懸濁し経口投与
6 した。

7

8 5. 観察検査項目および採血

9 血中薬物濃度測定のための採血は投与前, 投与後 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12,
10 24 時間の計 10 回行い, 正中皮静脈からそれぞれ 5 mL 採取した。採取した血液は
11 速やかに冷却遠心分離し, 分離した血漿を薬物濃度測定まで -20°C 以下で凍結保存
12 した。試験薬および活性代謝物の薬物動態の評価および研究対象者の安全確保のため,
13 前述の時間および適時, バイタルサインの測定, 医師の診察, 有害事象に関し
14 て評価した。

15

16 6. 投与前主薬含量の確認

17 (1) 定量方法

18 測定方法は第十八改正日本薬局方に記載のテモカプリル錠の定量法を参考に昭和

1 大学 薬学部 基礎医療薬学講座 薬剤学部門で行った。懸濁液 20 mL をアセトニト
2 リル を用いて 2.5 倍希釈し 50 mL とし、30 分間超音波処理(GSC-320 ADJ:9,
3 SMT 株式会社, 東京)した。この液体を遠心分離した後、上清を高速液体クロマト
4 グラフィー (High Performance Liquid Chromatography, HPLC) で測定しテモ
5 カプリルとテモカプリラートを定量した。HPLC は Degassing Unit DGU-20A3,
6 Prominence 送液ユニット LC-20AT, Prominence オートサンプラ SIL-20AC, カラ
7 ムオープン CTO- 20AC, フォトダイオードアレイ検出器 SPD-M20A, システムコ
8 ントローラ CBM-20A (それぞれ, 株式会社島津製作所, 京都)を用いて行った。カ
9 ラムは TSKgel® ODS-80Ts 4.6mm I.D.×15 cm,5 μm (東ソー株式会社, 東京)を
10 使用し、温度は 40°Cとした。移動相は、500 倍希釈したリン酸とアセトニトリルの
11 混液 (63 : 37)を用い、流速 50 mL/min, 測定波長は 234 nm と設定した。テモカ
12 プリルとテモカプリラートの定量は検量線を用いて行った。

13

14 7. 血中テモカプリル・テモカプリラート濃度の測定

15 テモカプリル・テモカプリラートの血中濃度の測定は Weitao Xiao ら¹⁰⁾の方法を
16 参考に HPLC-electrospray ionization mass spectrometry 法 (ESI-MS) により昭和大学 薬
17 学部 基礎医療薬学講座 薬理学部門で測定した。血漿 50 μL にアセトニトリル 100
18 μL および 60 ng/mL ルテカルピン 50 mL を加え、5 秒間ボルテックスした。この液

1 を 12,000 rpm 10 分間 4 °C で遠心分離後，上清 10 μL を ESI-MS で定量した．ESI-MS
2 は Degassing Unit DGU-20A3，Prominence 送液ユニット LC-20AD，オートインジェク
3 タ SIL-20AC，システムコントローラ CBM-20A，カラムオープン CTO-20AC（それぞ
4 れ，株式会社島津製作所，京都），Triple Quad システム AB SCIEX QTRAP® 5500（株
5 式会社エービー・サイエックス，東京）を用いて行った．カラムは XTERRA® MS C18
6 5 μm 4.6×250 mm Column（Waters 社，ミルフォード，アメリカ）を使用し，温度は
7 30°C とした．移動相には，アセトニトリル（A 液）と 0.1% ギ酸水溶液（B 液）を用
8 い，グラジエント溶出とした．グラジエント溶出は後述のようにプログラムした．移
9 動相には，アセトニトリル（A 液）と 0.1% ギ酸水溶液（B 液）を用い，グラジエン
10 ト溶出とした．グラジエント溶出は後述のようにプログラムした．0-5 分 B 液 80 %，
11 5-15 分 B 液 80-20 %，15-23 分 B 液 20 %，23-25 分 B 液 20-80 %，25-30 分 B 液 80 %．
12 また，流速は 0.3 mL/min に設定した．テモカプリルとテモカプリラートの定量は検
13 量線を用いて行った．

14

15 8. 薬物動態学的パラメータの算出

16 薬物動態学的パラメータとして，最終採血時間（投与後 24 時間）までの血中薬物
17 濃度-時間曲線下面積（AUC₀₋₂₄）及び最高血中濃度（C_{max}）を主要評価項目，最高血
18 中濃度到達時間（t_{max}），消失半減期（t_{1/2}）を副次評価項目として算出した．AUC₀₋₂₄

1 は実測値に基づいて台形法により求め、 C_{\max} は実測の最大値を用いた。また、 $t_{1/2}$ は
2 Yong Zhang ら¹¹⁾によって開発された Microsoft 社 Excel 用アドインプログラムである
3 PKsolver を用いて算出した。

4

5 9. 統計解析

6 Per Protocol Set (PPS) 解析を行った。1 期 (錠剤群) を対照として、2 期 (簡易
7 懸濁法群)、3 期 (粉碎法+混合群) で得られた薬物動態に関する値の変化量につい
8 て 3 群間で比較した。連続変数は、平均値 \pm 標準誤差で表記した。有意水準は定
9 めず、探索的な解析結果として評価した。解析ソフトは、JMP[®] Pro 15.0.0 (SAS,
10 東京) を用いた。

11 (1) 主要評価項目

12 血中テモカプリル、血中テモカプリラートの AUC_{0-24} 、 C_{\max} について、各期の値を
13 Wilcoxon の符号付順位検定を用いて解析した。

14 (2) 副次評価項目

15 血中テモカプリル、血中テモカプリラートの $t_{1/2}$ 、 t_{\max} について、各期の値を、
16 Wilcoxon の符号付順位検定を用いて解析した。調剤から投与までの配合変化に関し
17 て、1 期 (錠剤群) のデータを対照として、2 期 (簡易懸濁法群)、3 期 (粉碎法+
18 混合群) における投与前テモカプリル、テモカプリラートの含有量を 3 群間で比較

1 した. 1期(錠剤群)の測定値を対照として各期の値を Student's t-test を用いて
2 解析した.

3

4 結果

5 1. 対象

6 研究対象者6名で試験を開始し,途中で研究を中止,脱落した者はいなかつ
7 た.研究対象者の年齢は 27.0 ± 4.1 歳,身長は 165.1 ± 5.2 cm,体重は 61.5 ± 12.2
8 kg, BMIは 22.4 ± 3.4 であった.

9

10 2. 投与前主薬含量の測定

11 1期(錠剤群),2期(簡易懸濁法群),3期(粉碎法+混合群)の投与前
12 (調剤後29日間保存)のテモカプリル含量は,それぞれ 1.81 ± 0.01 mg,
13 1.73 ± 0.02 mg, 1.55 ± 0.01 mgであり.1期(錠剤群)と比較して,2期
14 (簡易懸濁法群),3期(粉碎法+混合群)は,それぞれ低下していた ($P <$
15 0.01 , $P < 0.0001$).また,投与前のテモカプリラート含量は,それぞれ 168.8
16 ± 1.22 μ g, 173.4 ± 3.35 μ g, 171.6 ± 0.42 μ gであり,2期(簡易懸濁法
17 群),3期(粉碎法+混合群)は1期(錠剤群)と比較して,それぞれ同等であ
18 った ($P = 0.13$, $P = 0.32$).

1

2 3. 血中テモカプリル・テモカプリラート濃度

3 1期（錠剤群）、2期（簡易懸濁法群）、3期（粉碎法＋混合群）におけるテモカプリ
4 ル、テモカプリラートの平均血中濃度の時間的推移を図3に示した。各血中濃度の
5 AUC₀₋₂₄、C_{max}、t_{max}、t_{1/2}を表1、2に示した。薬物血中濃度－時間曲線が不均一であ
6 ったためt_{1/2}は算出できなかった。

7

8 3. 安全性の評価

9 研究期間中を通じて、有害事象は見られなかった。また、試験薬服用後、いずれ
10 の試験期も明らかな血圧の変動は認めなかった。また、自覚症状、他覚所見ともに
11 異常はなかった。

12

13 考察

14 本研究では、粉碎法と簡易懸濁法におけるテモカプリルの1) 調剤から投与までの
15 配合変化、2) 薬物動態において評価した。

16 まず、本研究では、投与前のテモカプリル含量は1期（錠剤群）と比較し、2期（簡
17 易懸濁法群）は95.8%、3期（粉碎法＋混合群）は86.0%であった。このことから、
18 投与前に2期（簡易懸濁法群）ではお湯へ浸漬し10分間放置することで、3期（粉

1 砕法+混合群)では予め粉碎し混合したものを分包することで、1期(錠剤群)と比
2 較しテモカプリル含量が減少することが示唆された。本研究では、実臨床で多く見ら
3 れる環境、つまり、2期(簡易懸濁法群)では錠剤のまま一包化、3期(粉碎法+
4 混合群)は粉碎し混合した状態で一包化し、調剤から投与まで29日間保存した。そ
5 の後のテモカプリルの含有量を2期と同様に錠剤のまま一包化した1期(錠剤群)
6 の主薬含量と比較した。その方法において、PTPシートから取り出して錠剤として
7 29日間酸化マグネシウムと一包化し保存したものをお湯で10分かけて懸濁した場
8 合、テモカプリル含有量が4.2%低下しているのに対して、粉碎し混合した後一包化
9 した場合は14.0%低下していることとなる。この投与前の保存中におけるテモカプ
10 リル含有量の減少は、投与後の血中テモカプリラートの AUC_{0-24} 、 C_{max} にも影響を及
11 ぼすことは十分に想定されるが、臨床的に想定されている保存状態が及ぼす配合変
12 化であり、在宅医療等で多く使用されている簡易懸濁法という手法の特性上、この配
13 合変化を含めて投与薬剤の薬物動態を評価する必要がある。

14 酸化マグネシウムを併用したテモカプリルの粉碎法と簡易懸濁法という投与方法
15 を用いたヒトにおける薬物動態試験の比較において、それぞれの血中濃度推移を1
16 期(錠剤群)のテモカプリラート濃度を基準として、2期(簡易懸濁法群)のテモカ
17 プリラート濃度は、 AUC_{0-24} は89.3%、 C_{max} は86.1%であったのに対し、3期(粉碎
18 法+混合群)は、 AUC_{0-24} は73.0%、 C_{max} は78.9%であった。保存期間および投与直

1 前の懸濁による配合変化の結果，3期（粉碎法＋混合群）において，テモカプリラー
2 トの AUC_{0-24} ， C_{max} が減少したと推察される．簡易懸濁時の ACE 阻害薬の安定性に
3 対する酸化マグネシウムの影響について，*in vitro* 試験での報告がある¹²⁾．エステル
4 化されたプロドラッグの ACE 阻害薬と酸化マグネシウムを同時懸濁状態で長時間保
5 つ（55℃のお湯に 5 時間室温で放置）と，テモカプリル含有量は 69%まで減少した．
6 本研究における簡易懸濁法の懸濁時間は 10 分であり，5 時間という長時間ではない
7 ものの，酸化マグネシウムとの同時懸濁によるテモカプリルの配合変化が薬物動態
8 に対して少なからず影響したと考える．

9 本研究以外にも粉碎法では次のような酸化マグネシウム併用による配合変化が報
10 告されている．レボドパ含有錠，メチルドパ含有錠とともに酸化マグネシウムを粉碎
11 し一包化し保存すると，配合変化が生じ薬物含量が経時的に低下したことが報告さ
12 れている¹³⁾．本研究で用いたテモカプリルと酸化マグネシウムも，これらの例と同
13 様に，2 剤を一緒に混合後に分包し，29 日間保存したことで配合変化が生じ，テモカ
14 プリルの薬物含量が低下したと考える．つまり，介護施設や老人保健施設では，調剤
15 時に薬剤を粉碎後一包化，長期間保存することも多いことから，保存期間中にテモカ
16 プリルが加水分解されていることが推察される．本研究の薬剤の保存条件は加速試
17 験と同様の厳しい条件であるが，複数薬剤を粉碎，混合して長期間保存することは，
18 このような配合変化の可能性を考慮し避けるべきである．

1 また、本研究では、これらの保存期間中の薬剤配合変化が、その薬剤をヒトに投与
2 した際の、薬物動態に及ぼす影響についても評価した。テモカプリルは、保存期間中、
3 および懸濁中の配合変化により、経口投与直前には、含量が低下し、その結果、血中
4 テモカプリルの AUC_{0-24} 、 C_{max} は、錠剤群、簡易懸濁群、粉碎法+混合群の順で、減
5 少していると想定された。実際のテモカプリル薬物動態学評価でも、有意差はなかつ
6 たものの、同様の傾向がみられた。一方で、テモカプリルは、プロドラッグであり、
7 胃、空腸、十二指腸から吸収されるが、活性代謝物であるテモカプリラートは吸収さ
8 れない。そのため、投与前までにテモカプリルが酸化マグネシウムにより加水分解さ
9 れることから、粉碎法+混合群では、投与直前薬剤のテモカプリラート含量が増加す
10 るものの、体内に吸収されず、血中テモカプリラートの AUC_{0-24} 、 C_{max} は、錠剤群、
11 簡易懸濁群、粉碎法+混合群の順で、低下するものと想定された。しかし、投与直前
12 の2期、3期のテモカプリル含量が低下しているのにも関わらず、投与直前のテモカ
13 プリラート含量は、1期、2期、3期で、それぞれ $168.8 \pm 1.22 \mu\text{g}$ 、 173.4 ± 3.35
14 μg 、 $171.6 \pm 0.42 \mu\text{g}$ であり、それぞれ同等であった。その一方で、血中テモカプ
15 リラートの AUC_{0-24} 、 C_{max} は低下傾向であった。これは、保存期間中のテモカプリル
16 含量の低下が最も薬物動態に影響を及ぼしたと考えられるが、剤型の違いや消化管
17 内での薬物代謝等も影響した可能性も示唆される。

1 本研究では、テモカプリルと酸化マグネシウムの 2 剤を同時に簡易懸濁法で投与
2 する場合と、粉碎法での薬物動態の差を確認することができた。錠剤のまま服用でき
3 ない嚥下機能の低下した患者に 2 剤を投与する場合には、 AUC_{0-24} 、 C_{max} の減少が少
4 ない簡易懸濁法での投与が望ましい。これまでに投与方法の違いが薬物血中濃度の
5 及ぼす影響を検討した報告はなく、高齢社会で嚥下機能の低下した患者が増えると
6 想定される状況において、本研究結果は社会的意義があると考えられる。また、本研究で
7 用いたテモカプリルと同様に、吸収性を改善させる目的でエステル化を施したプロ
8 ドラックは、ノイラミニダーゼ阻害薬のオセルタミビルやセフェム系抗生物質のセ
9 フカペンピボキシル^{14,15)}、ACE 阻害薬のデラプリルなど¹²⁾、多数上市されている。
10 本研究の結果から、これらの薬剤もテモカプリルと同様に、酸化マグネシウムと一緒に
11 に粉碎法など薬剤の加工を行うと、体内に吸収される前に活性体となり、吸収性が下
12 がる可能性が示唆される。

13 本研究の限界として、研究対象が健康成人であり、血圧が高い状態でテモカプリル
14 を投与しておらず、投与方法の AUC_{0-24} 、 C_{max} に与えた影響が降圧作用へ、どれほど
15 影響したか評価できない。さらに、簡易懸濁法を用いることが想定される高齢者や嚥
16 下機能低下患者は、肝、腎機能が低下していることが少なくなく、そのような患者に
17 おける薬物動態は、異なっていることを考慮する必要があるが、本研究では健康成人
18 を対象としており、そのような患者群では評価していない。また、保存期間中に配合

1 変化し、含量が低下した割合と同程度テモカプリラート含量が上昇していないこと
2 に関して、本研究では、その詳細については、評価できていない。しかし、既報では、
3 テモカプリル以外の分解物が生成されている可能性¹²⁾が示唆されており、さらなる
4 詳細な解析が必要である。さらに、ヒトへの投与後に、口腔内、食道内、その他消化
5 管内において、投与方法の違いが薬物動態に及ぼす影響に関して、本研究では評価し
6 ていない。

7 以上を総括すると、本研究では、テモカプリルと酸化マグネシウムを同時に併用し
8 た際に粉碎法や簡易懸濁法の投与方法の違いをヒトの薬物動態試験を用いて比較し
9 た。簡易懸濁法と比較して、粉碎法は、テモカプリルの AUC₀₋₂₄、C_{max} においてより
10 影響を及ぼした。このことから、テモカプリルは、酸化マグネシウムと併用する場合、
11 粉碎法を行うよりも簡易懸濁法を行うことが望ましい。本研究が医療従事者や介護
12 施設で嚥下機能の低下している患者への薬剤投与方法の選択において一助となり得
13 る。

14

15 謝辞

16 本研究を実施するにあたりご指導賜りました、研究の実施設である昭和大学臨
17 床薬理研究所のスタッフの皆さまに深謝致します。

18

1 利益相反

2 倉田なおみ（第一三共株式会社）. その他の著者には開示すべき利益相反はな

3 い.

4

5 引用文献

6 1) 倉田 なおみ, 秋山 滋男, 新井 克明, 近藤 幸男, 藤原 琴, 宮川 哲也, 大脇

7 孝行, 篠原 久仁子, 西園 憲郎, 平成 25 年度学術委員会学術第 6 小委員会報

8 告: 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, 日本病院薬

9 剤師会雑誌, 2014, **50**, 1060-1064

10 2) 倉田なおみ, 小松千絵, 平藤 彰, 森 義明, 経管投与可能な固形製剤の検討

11 と一覧表の作成, 医療薬学, 2001, **27**, 461-472

12 3) 倉田 なおみ, 石田 志郎編, “簡易懸濁法マニュアル”, 株式会社じほう, 東

13 京, 2018, pp1-16

14 4) Kunieda K, Kurata N, Yoshimatsu Y, Ohno T, Shigematsu T, Fujishima I, A Safe Way to

15 Administer Drugs Through a Nutrition Tube—The Simple Suspension Method,

16 *Dysphagia* ,2021,(doi: 10.1007/s00455-021-10280-w)

17 5) 矢野 勝子, 竹澤 崇, 望月 俊秀, 五十嵐 信智, 伊藤 清美, 折井 孝男, 倉田

18 なおみ, 杉山 清, 簡易懸濁法による薬剤経管投与時の主薬の安定性の検討, 医

- 1 療薬学, 2006, **32**, 1094-1099
- 2 6) 峯垣 哲也, 湯月 翔太, 伯井 理恵子, 藤井 尚子, 濱田 美輝, 若林 未稀, 辻
3 本 雅之, 西口 工司, 酸化マグネシウム製剤とアムロジピンベシル酸塩製剤間
4 における 同時簡易懸濁時に生じる配合変化の相違, 医薬品情報学, 2017, **19**,
5 97-103.
- 6 7) 清水 幸雄, 柚原 亜美, 矢野 勝子, 北川 佳奈子, 飯田 純一, 五十嵐 信智,
7 伊藤 清美, 落合 和, 折井 孝男, 杉山 清, 簡易懸濁法におけるアルカリ性薬
8 剤併用時の低用量アスピリンの安定性の検討, 医療薬学, 2010, **36**, 31-36
- 9 8) Suryani N, Sugiyama E, Kurata N, Sato H, Stability of Ester Prodrugs with Magnesium
10 Oxide Using the Simple Suspension Method , *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci* , 2013 ,
11 **39** , 375-380
- 12 9) 厚生労働省 政策統括官付参事官付世帯統計室, “策統括官年 国民生活基礎調査
13 の概況”, 2020, pp17-22
- 14 10) Xiao W, B, Yao S, Cheng Z, Simultaneous determination of benazepril hydrochloride and
15 benazeprilat in plasma by high-performance liquid chromatography/electrospray-mass
16 spectrometry , *Journal of chromatography. B* , 2005 , **814** , 303-308
- 17 11) Zhang Y, Huo M, Zhou J, Xie S , PKSolver: An add-in program for pharmacokinetic
18 and pharmacodynamic data analysis in Microsoft Excel, *Computer Methods and*

- 1 *Programs in Biomedicine*, 2010, **99**, 306-14
- 2 12) 高野 由博, 加部 春香, 溝井 健太, 箱田 恵子, 峯野 知子, 矢野 健太郎, 萩
- 3 野 琢馬, 簡易懸濁法における ACE 阻害薬の安定性に対する酸化マグネシウム
- 4 の影響, 医療薬学, 2021, **47**, 208-216
- 5 13) 石田 志朗, 岡野 善郎, 倉田 なおみ : 第 6 回 経管投与時における内服薬の配
- 6 合変化. 月刊薬事, 2006, **48**, 905-910
- 7 14) 木村 靖雄, 中野 雅夫, 中清水 弘, 中本 省三, 渡辺 芳浩, 大坪 龍, 松原 尚
- 8 志, 佐藤 誠二, 奈良 博, 吉田 正, 新規エステル型経口セフェム剤, S-1108 の
- 9 実験動物における体内動態に関する検討, CHEMOTHERAPY, 1993, **41**, 163-
- 10 176
- 11 15) 中島 光好, 植松 俊彦, 尾熊 隆嘉, 吉田 正, 木村 靖雄, 小西 雅治, 松野
- 12 敏, 山本 貞雄, 新規エステル型経口セフェム剤, S-1108 の第 I 相臨床試験,
- 13 CHEMOTHERAPY, 1993, **41**, 109-125
- 14

1 Figure legends :

2

3 図 1. テモカプリル塩酸塩, テモカプリラートの化学構造式

4

5 図 2. 研究デザイン

6 A. 1 期 (錠剤群) テモカプリル 2.0 mg 錠・酸化マグネシウム 330mg 錠を錠剤のま

7 ま経口投与した. 2 期 (簡易懸濁法群) テモカプリル 2.0 mg 錠・酸化マグネシウム

8 330mg 錠を簡易懸濁法で懸濁液とし, 経口投与した. 3 期 (粉碎法+混合群) 粉

9 砕・混合したテモカプリル 2.0 mg 錠・酸化マグネシウム 330mg 錠を水に懸濁さ

10 せ, 経口投与した. B. 1 期と 2 期の間, 2 期と 3 期の間にはそれぞれ代謝排出期間

11 として, 6 日間の休薬期間を設けた.

12

13 図 3. テモカプリル, テモカプリラートの経時的血中濃度

14 A. 血中テモカプリル濃度 (N = 6 : 平均値 ± 標準誤差). B. 血中テモカプリラ

15 ート濃度 (N = 6 : 平均値 ± 標準誤差).

16

1 表 1. テモカプリルの薬物動態パラメータと解析結果

2

	1 期 (錠剤群)	2 期 (簡易懸濁法 群)	P 値 (1 期 - 2 期)	3 期 (粉碎法+混 合群)	P 値 (1 期 - 3 期)	P 値 (2 期 - 3 期)
AUC ₀₋₂₄ (ng · h/mL)	7.55 ± 2.03	4.22 ± 1.48	0.06	3.64 ± 1.34	0.06	0.56
C _{max} (ng/mL)	9.96 ± 3.54	5.42 ± 1.67	0.09	3.68 ± 2.01	0.06	0.69
t _{max} (h)	0.75 ± 0.23	0.5 ± 0.0	1.00	0.67 ± 0.10	1.00	0.50
t _{1/2} (h)	—	—	—	—	—	—

3

4 N = 6, 平均値 ± 標準誤差, Wilcoxon の符号付順位検定 (Prob > |S|), 濃度-時間曲線下面積 (AUC₀₋₂₄), 最高血中濃度 (C_{max}), 最高血中濃度

5 到達時間 (t_{max}), 消失半減期 (t_{1/2})

6

1 表2. テモカプリラートの薬物動態パラメータと解析結果

2

	1 期 (錠剤群)	2 期 (簡易懸濁法 群)	P 値 (1 期 - 2 期)	3 期 (粉碎法+混 合群)	P 値 (1 期 - 3 期)	P 値 (2 期 - 3 期)
AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	414.80 ± 70.06	370.51 ± 69.97	0.56	302.66 ± 50.48	0.22	0.31
C _{max} (ng/mL)	106.47 ± 16.65	91.71 ± 41.84	0.44	83.99 ± 15.67	0.22	1.00
t _{max} (h)	1.67 ± 0.38	1.33 ± 0.47	0.75	2.33 ± 0.45	0.25	0.13
t _{1/2} (h)	4.62 ± 0.64	5.64 ± 0.51	0.22	5.14 ± 1.14	0.56	0.84

3

4 N = 6, 平均値 ± 標準誤差, Wilcoxon の符号付順位検定 (Prob > |S|), 濃度-時間曲線下面積 (AUC₀₋₂₄), 最高血中濃度 (C_{max}), 最高血中濃度到

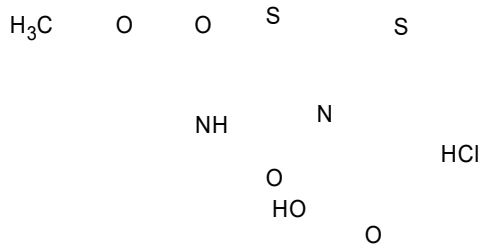
5 達時間 (t_{max}), 消失半減期 (t_{1/2})

6

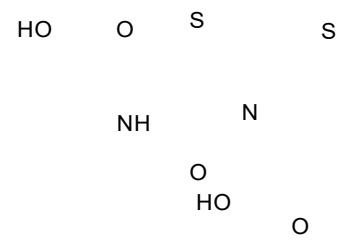
1

☒ 1

2



テモカプリル塩酸塩



テモカプリラート

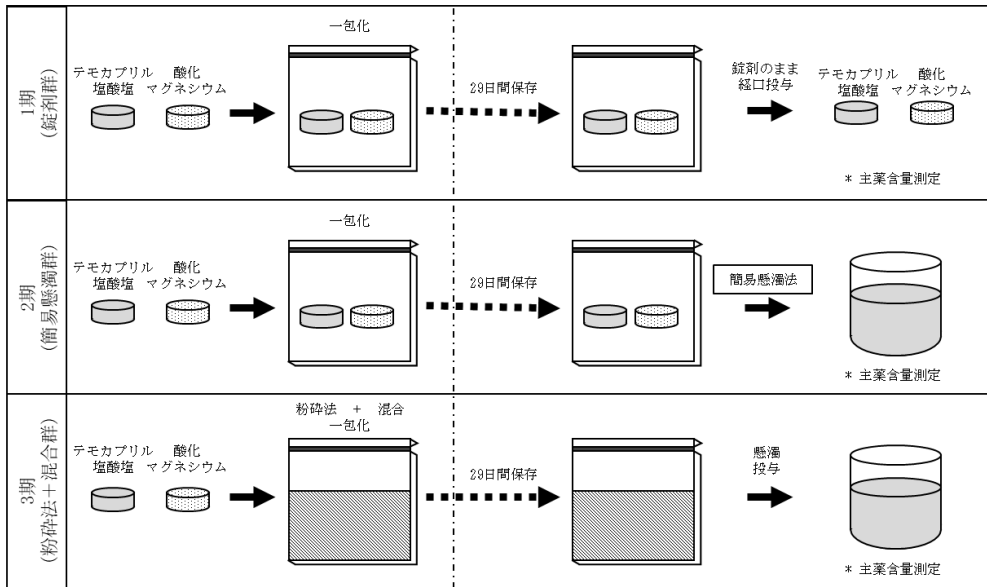
3

4

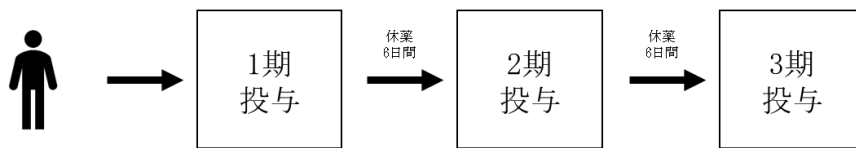
1

2

A.



B.



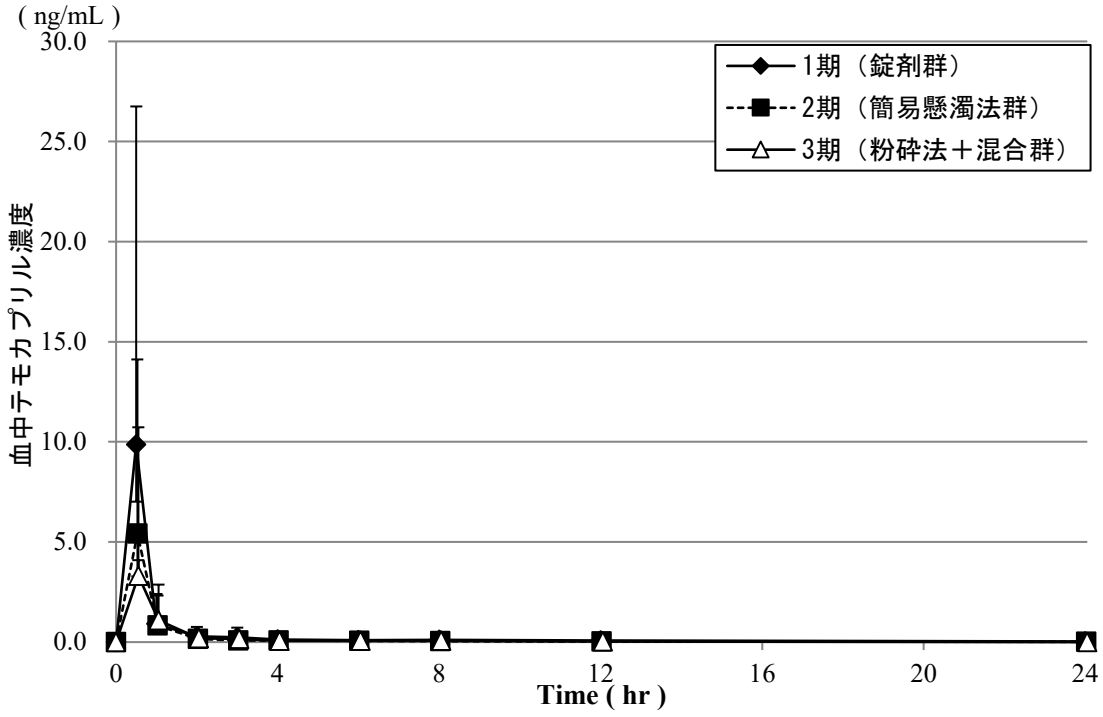
3

4

5

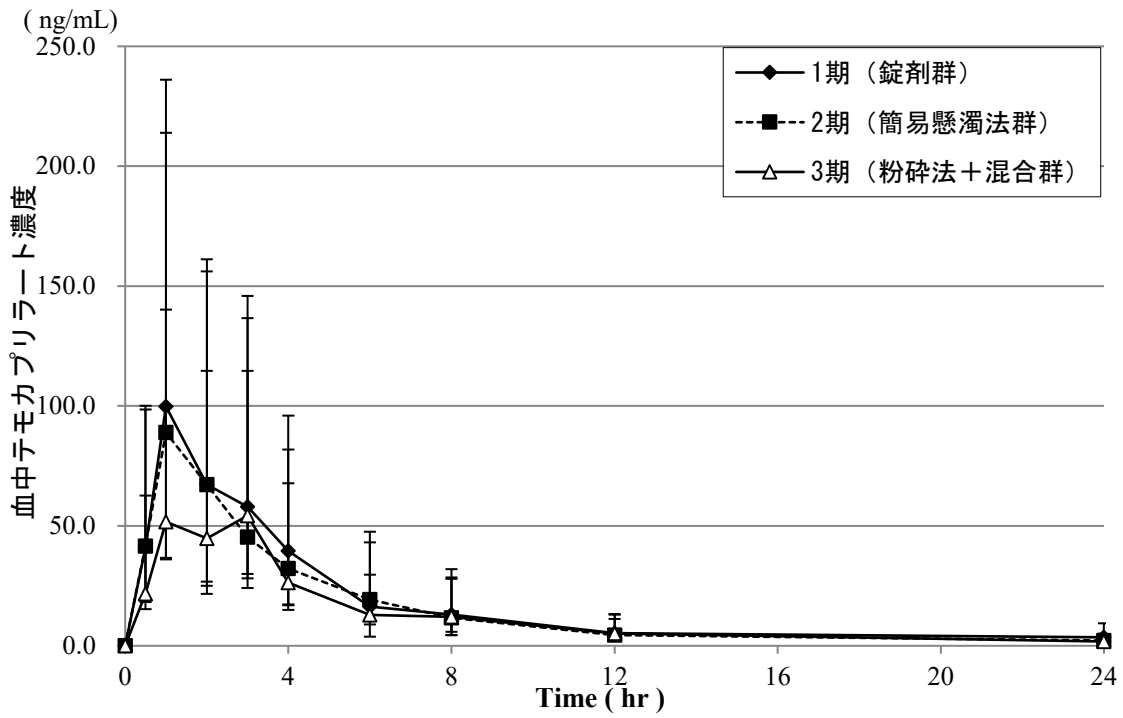
1

2 A



3

4 B



5