

博士學位論文

押し出しやすさに着目した医薬品の使用性に関する研究

Study on the Usability of the Drugs Focusing on Easily Pushed Out

兵庫医療大学大学院

薬学研究科

DPH1601 田中 里佳

目次

緒論.....	1
第 I 章 スイッチ OTC 医薬品の PTP 包装からの錠剤の押し出しやすさに関する検討.....	3
I. 緒言.....	3
II. 実験方法.....	4
III. 実験結果.....	7
IV. 考察.....	12
第 II 章 緑内障治療点眼薬の製剤学的特性と介護者の視点から見た使用性に関する 検討.....	14
I. 緒言.....	14
II. 実験方法.....	15
III. 実験結果.....	17
IV. 考察.....	21
総括.....	23
引用文献.....	25
博士論文の基盤となる原著論文.....	28
謝辞.....	29

緒論

わが国は、すでに超高齢社会を迎えており、いわゆる「団塊の世代」が 75 歳以上となる 2025 年には、65 歳以上人口が 3,677 万人に達し、国民全体の 30%を占めると推計されている¹⁾。このような背景のもと、厚生労働省は、その対策として 2025 年を目途に、高齢者の尊厳の保持と自立生活の支援の目的のもとで、可能な限り住み慣れた地域で、自分らしい暮らしを人生の最期まで続けることができるよう、地域の包括的な支援・サービス提供体制(以下、地域包括ケアシステム)の構築を推進している。

地域包括ケアシステムにおける薬局薬剤師の役割には、適切な薬物治療の提供、他職種との連携、在宅医療サービスの推進、健康サポート推進などがあり、地域における「チーム医療」を構成する重要な一員²⁾となることが求められている。そのため、地域住民から日々の健康サポートを行う「かかりつけ薬剤師」として認識されるためには、住民それぞれの背景を踏まえた上で、必要とされる情報を的確に可能な範囲でエビデンスに基づき提供していくことが重要であると考えている。

薬物治療では、患者が医薬品を適正使用することで、はじめてその治療が開始されると言える。例えば、高齢者では加齢に伴う手指機能の低下が原因となり、医薬品の使用時やその前段階で問題が生じる場合も考えられる。また、患者自身ではなく介護者により医薬品が使用される場合においても、高齢者が高齢者を介護する老老介護のような状況であれば同様のことが考えられる。

そこで本研究では、薬物治療を実践する上で必要とされる情報を的確に提供することで薬局薬剤師の役割を見出すという目的のもと、患者および介護者それぞれの視点から見た医薬品の適正使用において重要と考えられる添付文書やインタビューフォームに未記載の製品特性について検討し、その情報提供について考察した。すなわち、第 I 章では、薬剤師によるセルフメディケーション支援として、製品選択時に有用な情報となり得る錠剤の PTP 包装からの押し出しやすさについて、一般用医薬品(以下、OTC 医薬品)であるロキソプロ

フェンナトリウム錠を対象に検討を行った。第Ⅱ章では、厚生労働省が明示しているホームヘルパーなど介護職が行うことができる「医療行為でないもの」に該当する点眼操作における介護者の視点から見た点眼液の使用性について、緑内障治療点眼薬を対象とした点眼容器からの点眼液の押し出しやすさについて検討した。

第 I 章 スイッチ OTC 医薬品の PTP 包装からの 錠剤の押し出しやすさに関する検討

I. 緒言

現在、わが国では、超高齢社会に伴う国民医療費の増加が重大な問題となっている。医療需要の増大をできる限り抑えながら、「国民の健康寿命が延伸する社会」を実現するためには、国民自らが自己の健康管理を進めるセルフメディケーションの推進が重要³⁾と考えられる。すなわち、「国民の健康寿命が延伸する社会」の実現には、セルフメディケーション推進の場となる薬局が重要な鍵を握ることになる。

セルフメディケーションでは、OTC 医薬品が使用される場合が多いことから、薬局薬剤師による情報提供は必要不可欠である。特に、要指導医薬品や第 1 類医薬品に関しては、薬剤師による販売が義務付けられている。しかし、現状では、OTC 医薬品に関する医療者向けの情報は不足しており、活用できる資料としては患者も閲覧が可能な添付文書が主となっている。そのため、OTC 医薬品の適正使用推進に必要な情報として、薬物動態に影響を及ぼす溶出性や崩壊性に関する報告がいくつかなされている^{4,5)}。

医薬品のうち、錠剤やカプセル剤の包装形態として幅広く使用されている Press Through Package 包装（以下、PTP 包装）は、品質保持や携帯性に優れており、押し出し操作で簡単に医薬品が取り出せるなどの利点がある。一方で、手指機能が低下した患者では、PTP 包装からの押し出し操作が困難な場合もあると報告されている⁶⁾。現在、高齢化に加え、フレイルという概念も提唱されていることから、加齢に伴う様々な機能変化、筋量や筋力の低下による手指機能への影響を踏まえた製品情報の提供は個々の患者に合わせた製品選択に有用な情報となり得ることが考えられる。医療費削減を進める中で、高齢者がセルフメディケーションとして OTC 医薬品を使用する機会も増加する。そこで薬局薬剤師は、患者が必要とする情報を的確に提供することでセルフメディケーションにおいてその役割を見出す

必要がある。

PTP 包装から医薬品を押し出すために必要な力（以下、押し出し強度）は、フォースゲージと呼ばれる物体の強度や耐久性を評価する機器で測定可能であり、製品ごとにその強さは異なることが報告されている⁷⁾。また、押し出し強度や医薬品の重量や直径、厚さは、主観的な押し出しやすさとの間に相関関係があると報告されている^{8,9)}。

そこで本研究では、製品選択に有用な情報を提供することを目的とし、第1類医薬品として販売されているロキソプロフェンナトリウム錠について、PTP 包装からの錠剤の押し出し強度、重量、直径および厚さの測定、押し出しやすさに関する主観的評価の検討を行った。なお、ロキソプロフェンナトリウムは、医療用医薬品として30年以上の使用経験があり、2011年にOTC医薬品に転用された解熱鎮痛薬である。また、わが国では最も使用されている解熱鎮痛薬である¹⁰⁾ことから、今回の調査対象医薬品として選択した。

II. 実験方法

1. 調査対象医薬品

対象医薬品は、調査時点（2018年9月）で販売されていたロキソプロフェンナトリウムを単独で含有するOTC医薬品のうち、流通経路の関係で購入可能であった4製品とした(表1)。

表1 本研究に使用した製品の一覧

略称	製品名	Lot. No.	製造販売会社
L	ロキソニン®S	2830	第一三共ヘルスケア株式会社
E	エキセドリンLOX	62551	ライオン株式会社
K	ロキソプロフェン錠「クニヒロ」	ZFL440	皇漢堂製薬株式会社
Y	ユニペインL	4E6	小林薬品工業株式会社

2. 押し出し強度の測定

押し出し強度は、デジタルフォースゲージ FGP-5（日本電産シンポ株式会社，京都）を使用して測定した。なお、押し出し強度の単位はニュートン（N）で示した。デジタルフォースゲージは、専用の電動式タテ型フォースゲージスタンド FGS-50E（日本電産シンポ株式会社，京都）に装着し、スタンド底部には PTP 包装を固定するための治具を取り付けた（図 1）。

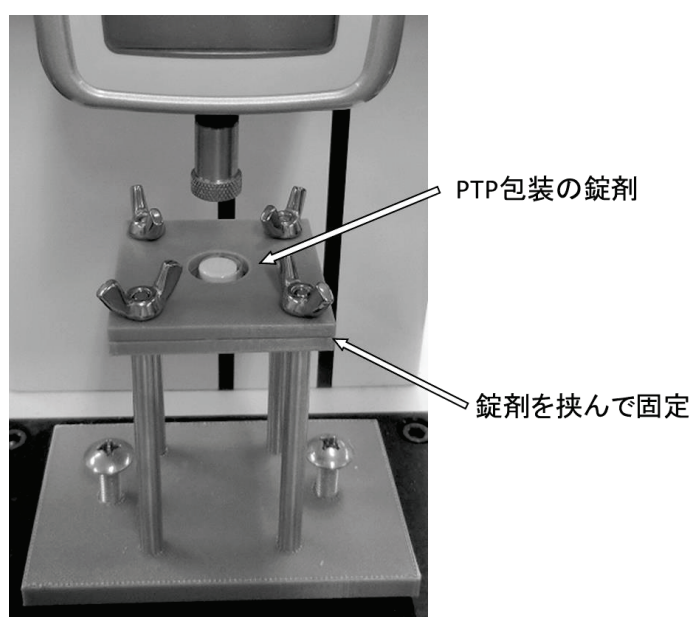


図 1 押し出し強度の測定に使用した治具

PTP 包装を治具にセットし、50mm/min の速度でデジタルフォースゲージを降下させ、PTP 包装のアルミシートが破れた時点までに加えられた力の最大値を押し出し強度として測定した。測定は各医薬品につき 10 回ずつ行い、その平均値を算出した。なお、デジタルフォースゲージを使用した PTP 包装からの押し出し強度は、50mm/min の速度で測定を行った場合の測定値と押し出しやすさに関する主観的評価の間に有意な負の相関関係があることが報告されている⁸⁾。したがって、本研究においても 50mm/min の速度で測定を行った。

3. 錠剤の重量、直径および厚さの測定

重量は直示天秤 GH-300（株式会社エー・アンド・デイ、東京）、直径および厚さはデジタルノギス（株式会社エー・アンド・デイ、東京）により測定を行った。測定は各医薬品につき 6 回ずつ行い、その平均値を算出した。

4. 錠剤の押し出しやすさに関する主観的評価試験

被験者は、20 歳以上の成人ボランティアとした。なお、疾患などにより手指機能が低下しており、PTP 包装からの医薬品の押し出し操作が不可能な者は研究対象から除外した。被験者の背景として、年齢、性別および利き手に関する聞き取り調査を行った。次に、被験者の手指機能を把握するため、握力およびピンチ力（指尖つまみ、指腹つまみ、側方つまみ）の測定を行った。測定は 3 回ずつ行い、その平均値を算出した。

押し出しやすさの主観的評価については、以下の手順で行った。被験者は 2 錠ずつにカットされた状態の PTP 包装から錠剤を 1 錠ずつ押し出し、その後、「非常に押し出しやすい」「押し出しやすい」「やや押し出しやすい」「どちらともいえない」「やや押し出しにくい」「押し出しにくい」「非常に押し出しにくい」の 7 段階で押し出しやすさを評価した。なお、評価は「非常に押し出しやすい」ものを 7 点とし、順に点数化した。

試験実施に際しては、説明文書を使用して被験者に試験内容を十分に説明し、同意を得た被験者には同意書への署名を得たのち、試験を開始した。なお、本試験は兵庫医療大学倫理審査委員会による審査を経て、兵庫医療大学学長の承認を受けた後、実施した（承認番号：第 17020 号）。

5. 統計解析

手指機能の解析は Student's t-test、主観的評価の解析は Steel-Dwass test および Mann-Whitney U test により行った。手指機能と主観的評価の解析はスピアマン順位相関係数検定、押し出し強度、重量、直径および厚さと主観的評価の解析はピアソンの相関係数

の検定により行った。解析には Statcel 3 software（オーエムエス出版，東京）を使用し、 P 値は $P < 0.05$ を統計的に有意差ありと判定した。

Ⅲ. 実験結果

1. 被験者背景

被験者の平均年齢は 66.8 ± 17.4 歳であり、75 歳未満が 39 名 (68.4%)、75 歳以上が 18 名 (31.6%) であった。性別は、男性が 19 名 (33.3%)、女性が 38 名 (66.7%) であった。利き手は、右手が 53 名 (93.0%)、左手が 4 名 (7.0%) であった。服用している医薬品が「ある」と回答した人は 38 名 (66.7%)、「ない」と回答した人は 19 名 (33.3%) であった。

2. 被験者の手指機能

握力の平均値は 28.4 ± 10.5 kg であり、ピンチ力のうち指尖つまみの平均値は 9.7 ± 3.8 kg、指腹つまみの平均値は 10.9 ± 3.7 kg、側方つまみの平均値は 13.7 ± 4.8 kg であった。握力およびピンチ力の全ての項目において、男性の方が女性よりも高い値を示し、性別間に有意差が認められた (表 2)。

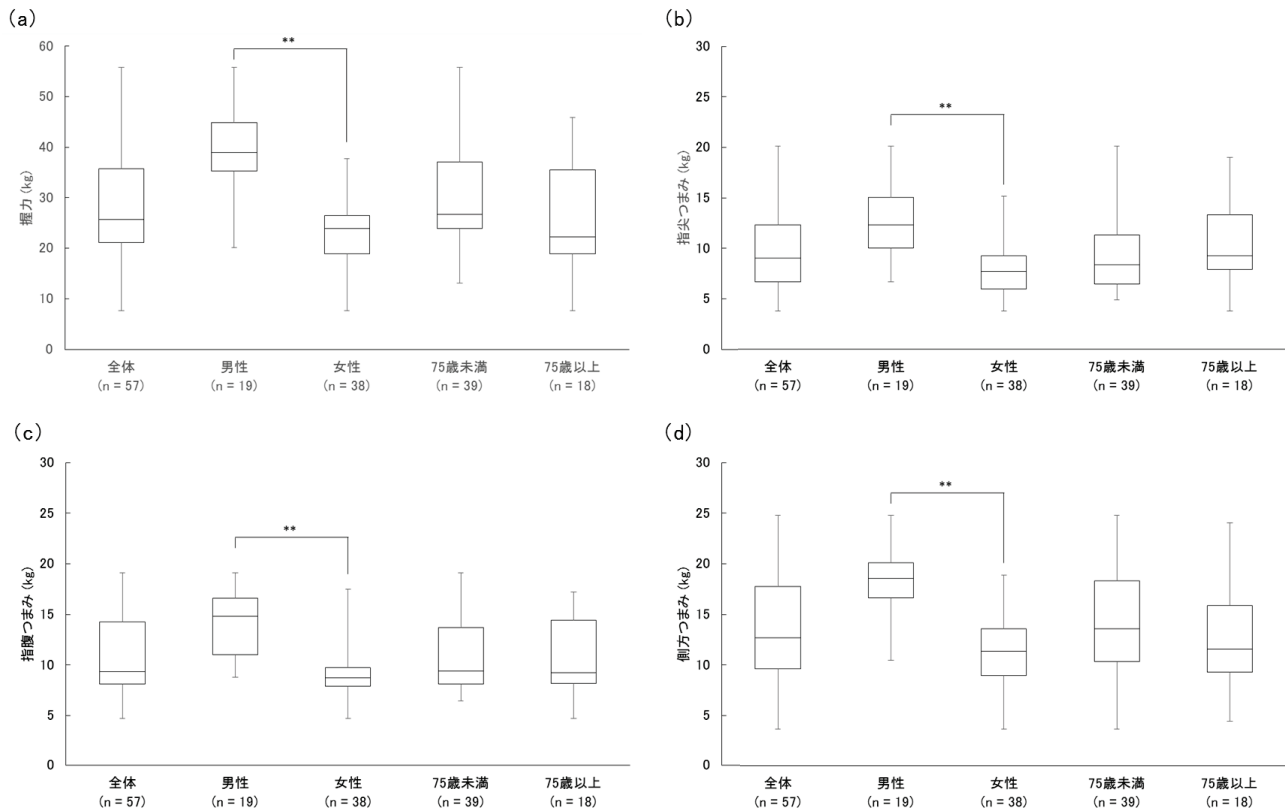


図2 被験者の手指機能

(a)：握力，(b)：指尖つまみ，(c)：指腹つまみ，(d)：側方つまみ。 $**P < 0.01$. Student's t-test。

3. 押し出し強度、重量、直径および厚さ

押し出し強度の最大値は Y の 74.5 N であり、最小値は E の 68.1 N であった。重量の最大値は E の 301.1 mg であり、直径はすべての製品で 9.1 mm であった。厚さの最大値は Y の 4.1 mm であり、最小値は L と K の 3.3 mm であった (図 3)。

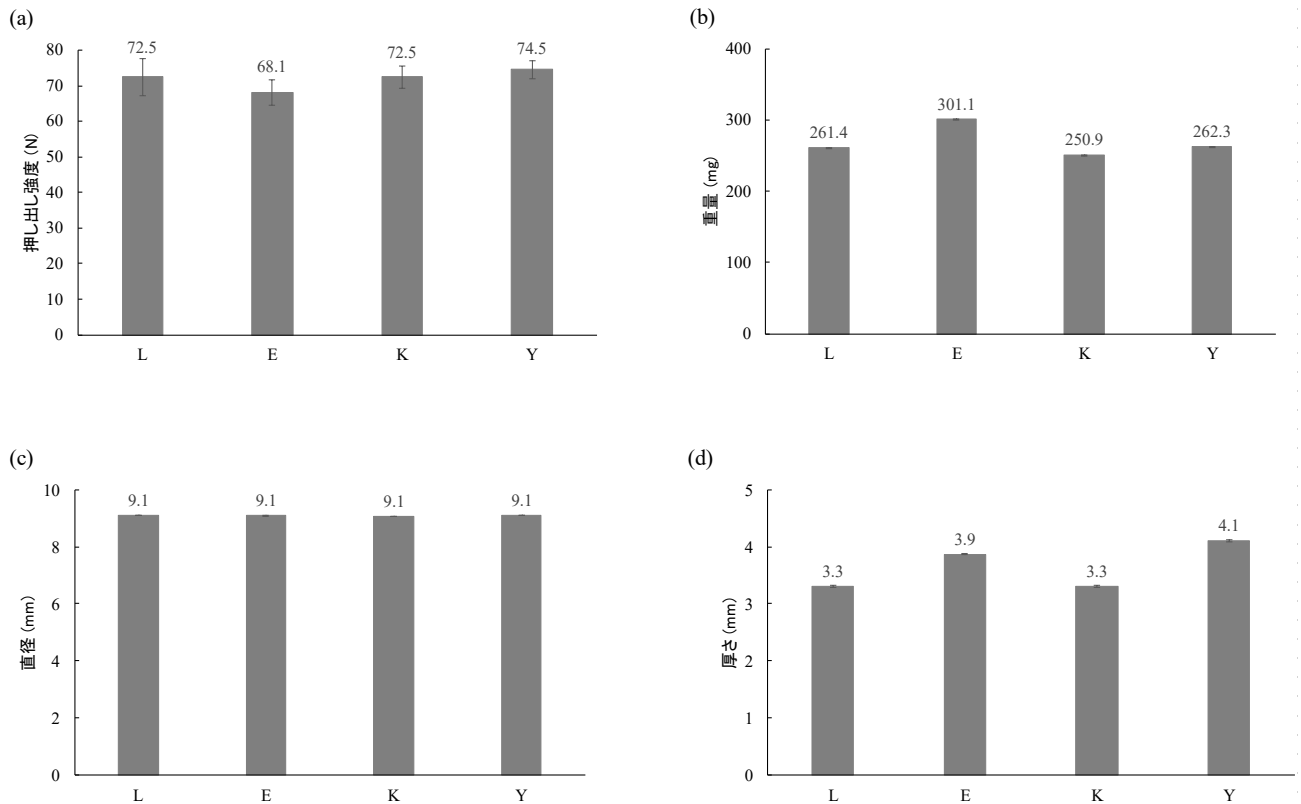


図3 押し出し強度、重量、直径、厚さの測定結果

(a) : 押し出し強度 (n = 10), (b) : 重量 (n = 6), (c) : 直径 (n = 6), (d) : 厚さ (n = 6)。データは平均値 ± 標準偏差にて示した。

4. 押し出しやすさに関する主観的評価

主観的評価の最大値は E の 4.7 点であり、最小値は L の 4.2 点であった。主観的評価の年齢による比較では、すべての製品において 75 歳以上の被験者の方が高い評価であった。また、K では年齢間で有意差が認められた ($P=0.001$)。主観的評価の性別による比較では、すべての製品において女性の方が低い評価であった (図 4)。

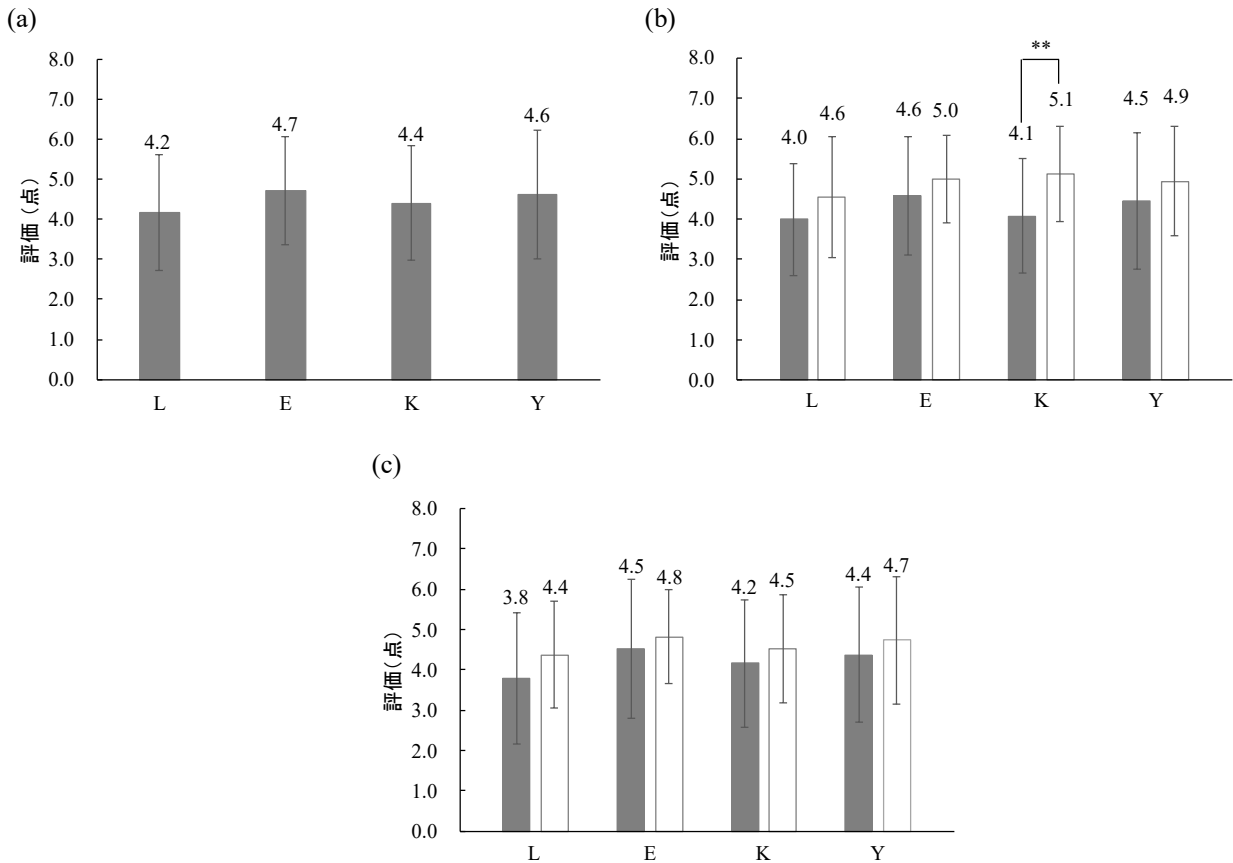


図4 押し出しやすさに関する主観的評価

(a) : 全体, (b) : 年齢による比較, (c) : 性別による比較。(a) : ■全体 (n = 59), (b) : ■75歳未満(n = 39), □75歳以上(n = 18), (c) : ■女性 (n = 38), □男性 (n = 19)。データは平均値 ± 標準偏差にて示した。 ** $P < 0.01$. Mann-Whitney U test。

5. 主観的評価と製剤学的特性との相関

主観的評価と製剤学的特性との関連について相関係数 r から判断すると、押し出し強度との間には負の相関、重量との間には正の相関、厚さとの間には強い正の相関が認められたが、いずれも有意な結果ではなかった (図5)。

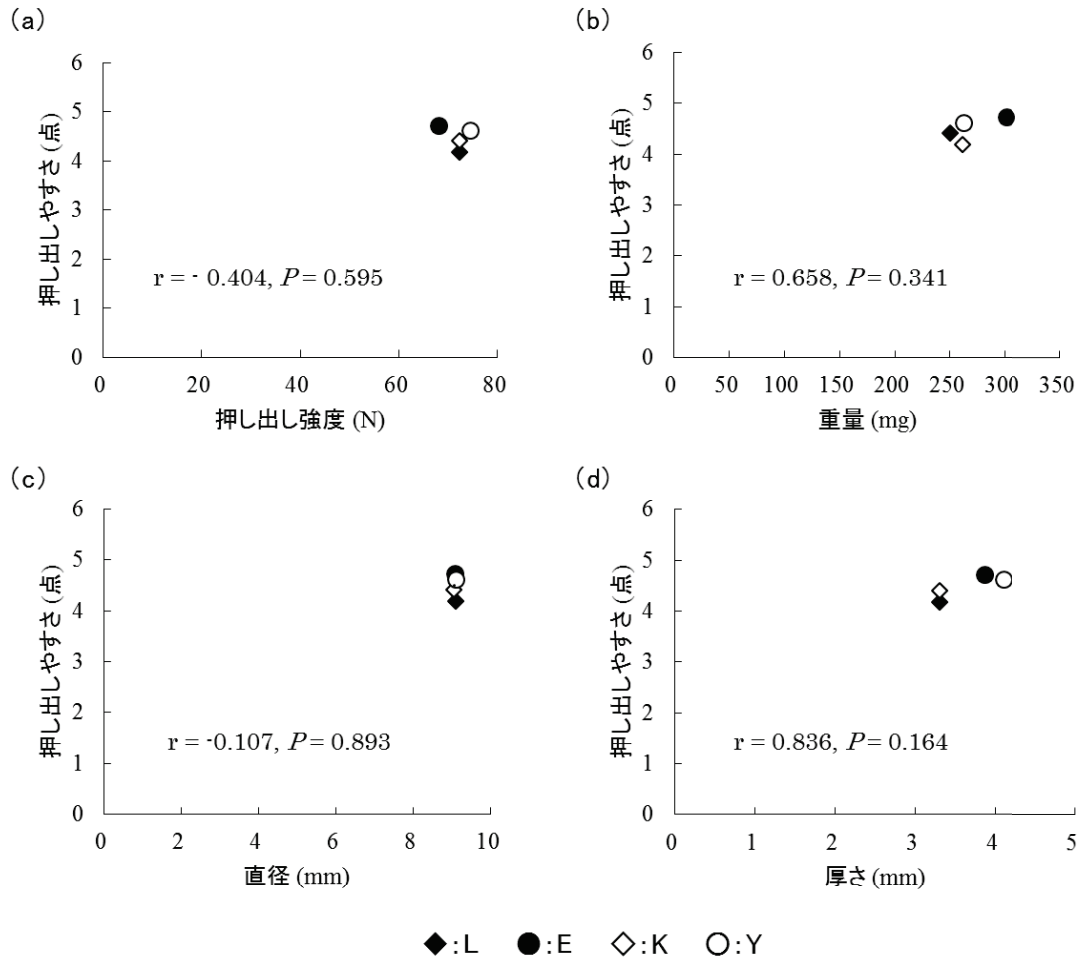


図5 主観的評価と製剤学的特性との相関

(a) : 主観的評価と押し出し強度との相関, (b) : 主観的評価と重量との相関, (c) : 主観的評価と直径との相関, (d) : 主観的評価と厚さとの相関。

IV. 考察

OTC 医薬品には、同一成分を含有する製品が複数販売されているものがあり、ロキソプロフェンナトリウムを含有する内服薬もその 1 つである。本研究では、ロキソプロフェンナトリウム錠について、PTP 包装からの押し出し強度に加え、重量、直径、厚みを測定し、主観的な押し出しやすさとの相関を検討することにより、個々の患者に合った製品選択に有用な情報の提供を目的とした。

これまでに、PTP 包装からの錠剤やカプセル剤の押し出しやすさについては、フォースゲージにより測定した押し出し強度と官能評価に相関があり⁹⁾、錠剤の重量や直径、厚みが大きくなるほど押し出しやすくなると報告されている⁸⁾。また、錠剤の厚みが大きくなるほど押し出し強度が小さくなることも報告されている⁷⁾。本研究結果では、押し出し強度に加え、医薬品の重量、厚みと主観的評価に有意な相関が認められたことから、PTP 包装からの押し出しやすさを評価するデータとして有用であることが示された。

手指機能は、年齢や性別で差があることが報告されている¹¹⁾。本研究においても、性別間で握力やピンチ力に有意差が認められた。一方、年齢での比較では、手指機能のすべての項目で有意差は認められなかった。主観的評価の年齢による比較では、製品 K において 75 歳以上の被験者の方が有意に高い点数であった。また、その他の製品においても有意差は認められなかったが、75 歳以上の被験者の点数の方が高い傾向にあった。その理由として、押し出し操作に重要である指尖つまみの平均値が 75 歳未満の被験者よりも高い傾向にあったことが原因として挙げられた。

製品 K の押し出し強度、直径、厚さは、製品 L と同じ値であった。また、重量もほぼ同じ値であり、その差はわずか 10.5 mg であった。しかし、製品 K のみ有意差が認められていたことから、その理由として PTP シートの硬さが関係している可能性が考えられる。このような状況であるが、本研究では PTP シートの硬さは測定していないため、詳細は不明である。

錠剤では、直径が 10 mm 以上になると視覚的に大きく感じるとの報告がある¹²⁾。そのため、それが原因となり服用しづらい印象を与える可能性もある。しかし、錠剤の直径はすべて 9.1 mm であったことから、服用しづらいと感じる可能性は低いと考えられた。平岡ら⁸⁾は、PTP 包装から押し出しやすい錠剤の条件は、重量が重く、直径が 8 mm 以上の大きさ、厚みが 4 mm 以上であると報告している。この条件に最も近い製品は、主観的評価の点数が最大値を示した E であった。また、E の押し出し強度は、4 製品の中で最小であったことから、主観的評価の結果を裏付けるものであると言える。しかし、主観的評価の点数は、製品間で有意差は認められなかった。竹下ら⁹⁾は、人は 10 N 程度の押し出し強度の差を認識できると報告している。押し出し強度の差は最大で 6.4 N であったことから、人が主観的に押し出しにくさを感じるほどの差はないと考えられた。

本研究結果より、PTP 包装からの押し出し強度、錠剤の重量、直径および厚さから総合的に判断して、E が最も押し出しやすい製品であることが明らかとなった。しかし、主観的評価に有意差は認められなかったことから、押し出しやすさに明確な違いを感じる可能性は低いことが示された。本研究では、PTP 包装自体の硬さや手触りに関する評価は実施していない。そのため、これらの要因が主観的評価に影響した可能性は否定できないと考えている。

薬局薬剤師による OTC 医薬品を活用したセルフメディケーション支援では、患者のニーズに合った製品選択が重要であると言える。そのため、添付文書に記載された情報だけではなく、本研究結果のような添付文書には記載されていないが患者にとって有用な情報の提供が必要不可欠であると考えられた。

第Ⅱ章 緑内障治療点眼薬の製剤学的特性と介護者の視点から見た 使用性に関する検討

I. 緒言

厚生労働省の調査によると、緑内障はわが国における失明原因の第1位を占めている¹³⁾。また、日本緑内障学会が実施した大規模調査によると、40歳以上では20人に1人が緑内障であることが報告されている¹⁴⁾。緑内障の治療では、眼圧を下げ、視神経の障害を進行させないことが最優先となる。そのため、眼圧降下作用のある点眼薬を使用した薬物治療が行われる。最近では、多剤併用時のコンプライアンス向上を目的に、代表的な眼圧下降薬を組み合わせた配合点眼薬が販売されている。

通常、点眼操作は患者本人により行われるが、手指機能の著しい低下や寝たきり状態などさまざまな理由から、介護者による点眼が必要となる場合がある。介護が必要な患者への点眼については、厚生労働省が明示しているホームヘルパーなど介護職が行うことができる「医療行為でないもの」に含まれている。そのため、患者家族以外に介護職が点眼を行うことも想定される。一方、わが国では高齢化率が2019年時点で28.4%¹⁾であることを踏まえると、介護者が高齢者である場合も少なくないと推測される。そのため、薬剤師は患者だけではなく介護者が必要とする情報を的確に提供することで、適正な薬物治療の遂行をサポートする必要があると言える。

点眼薬では、容器の形状や材質により1滴を押し出すために必要な力(以下、スクイズ力)が異なり、その違いがコンプライアンスに影響を与えることが報告されている^{15,16)}。しかし、これは患者の視点における研究報告であり、介護者による点眼では使用性の評価が異なる可能性も否定できない。高齢化が進む現状では、老老介護などにより手指機能が低下した患者家族がやむを得ず点眼を行うことも想定される。したがって、患者だけではなくその介護者の背景も考慮した製品選択が必要であると考えられる。

そこで本検討では、介護者の視点に基づく点眼薬の製品選択に有用な情報を得る目的で、緑内障治療点眼薬のうち配合点眼薬について、製剤学的特性に関する評価と押し出しやすさに関する主観的評価の比較検討を行った。

II. 実験方法

1. 調査対象医薬品

対象医薬品は、調査時点（2019年4月）で薬価収載されていた緑内障治療点眼薬であるドルゾラミド塩酸塩／チモロールマレイン酸塩配合点眼液 5 製品およびトラボプロスト／チモロールマレイン酸塩配合点眼液 2 製品とした（表 2）。

表 2 本研究に使用した点眼薬の一覧

一般名／分類／製品名	製造番号	製薬会社
<ドルゾラミド塩酸塩／チモロールマレイン酸塩配合点眼液>		
先発医薬品		
コソプト [®] 配合点眼液	1CJ0026	参天製薬株式会社
後発医薬品		
ドルモロール [®] 配合点眼液「センジュ [®] 」	P009	千寿製薬株式会社
ドルモロール [®] 配合点眼液「日点」	L1858G	株式会社日本点眼薬研究所
ドルモロール [®] 配合点眼液「ニットー」	180051	日東メディック株式会社
ドルモロール配合点眼液「わかもと」	8703	わかもと製薬株式会社
<トラボプロスト／チモロールマレイン酸塩配合点眼液>		
先発医薬品		
デュオトラバ [®] 配合点眼液	18E24BA	ノバルティスファーマ株式会社
後発医薬品		
トラチモ [®] 配合点眼液「ニットー」	180011	日東メディック株式会社

2. 押し出しやすさに関する主観的評価試験

調査対象者は、20歳以上の成人ボランティアとした。調査対象者の募集は、阪神調剤薬局本社にて新人研修を受けていた事務職員、兵庫県伊丹市にあるサンシティーホールおよび

有岡センターにて活動をしている社交ダンスサークルの参加者に対して行った。なお、疾患などにより手指機能が低下しており、点眼操作が不可能な場合は研究対象から除外した。調査対象者の背景として、年齢、性別および利き手に関する聞き取り調査を行った。次に、調査対象者の手指機能を把握するため、握力およびピンチ力（指尖つまみ、指腹つまみ、側方つまみ）の測定を行った。測定は3回ずつ行い、その平均値を算出した。

押し出しやすさに関する主観的評価については、以下の手順で行った。調査対象者は利き手に点眼薬を持ち、もう一方の手で人体モデルの下まぶたを下げる動作を行い、点眼薬1滴を点眼した（図6）。



図6 本研究で実施した点眼操作

その後、「非常に押し出しやすい」「押し出しやすい」「やや押し出しやすい」「どちらともいえない」「やや押し出しにくい」「押し出しにくい」「非常に押し出しにくい」の7段階で押し出しやすさを評価した。なお、評価は「非常に押し出しやすい」を7点とし、順に点数化した。

試験実施に際しては、説明文書を使用して調査対象者に試験内容を十分に説明し、同意を得た調査対象者には同意書への署名を得たのち、試験を開始した。なお、本試験は兵庫医療大学倫理審査委員会による審査を経て、兵庫医療大学学長の承認を受けた後、実施した（承認番号：第18041号）。

3. 点眼液の製剤学的特性に関する評価試験

スクイズ力は、倉本ら¹⁷⁾の方法に準じてデジタルフォースゲージ（FGP-5，日本電産シン

が株式会社、京都)により測定を行い、測定結果はニュートン (N) で示した。1 滴重量は、直示天秤 (GH-300, 株式会社エー・アンド・デイ, 東京) により測定を行った。比重はゲーリュサック型比重瓶 (株式会社 三商, 東京) により、 25 ± 1 °Cにおける値を測定した。また、測定した比重から 1 滴重量の結果を基に、1 滴容量を算出した。総滴数は、1 本の点眼薬から 1 滴ずつビーカーに滴下を行い、点眼液が全量なくなるまでの滴数をカウントした。なお、測定は各製品につき 3 回ずつ行い、その平均値を算出した。

4. 統計解析

製剤学的特性に関する評価の解析は、Dunnett's test による多重比較検定あるいは Student's t-test により行った。押し出しやすさに関する主観的評価の解析は、Mann-Whitney U test により行った。点眼液のスクイズ力と押し出しやすさに関する主観的評価および 1 滴容量との相関に関する解析は、ピアソンの相関係数の検定により行った。解析には Statcel 3 software (オーエムエス出版, 東京) を使用し、 P 値は $P < 0.05$ を統計的に有意差ありと判定した。

III. 実験結果

1. 調査対象者の背景

被験者の性別は、男性が 21 名 (51.2%)、女性が 20 名 (48.8%) であり、平均年齢は 48.3 ± 15.6 歳であった。利き手は、右手が 40 名 (97.6%)、左手が 1 名 (2.4%) であった。握力の平均値は 27.9 ± 11.2 kg であり、ピンチ力のうち指尖つまみの平均値は 6.8 ± 3.5 kg、指腹つまみの平均値は 9.9 ± 3.9 kg、側方つまみの平均値は 13.3 ± 4.5 kg であった。

2. 押し出しやすさに関する主観的評価

ドルゾラミド塩酸塩／チモロールマレイン酸塩配合点眼液の主観的評価を図7に示す。ドルモロール[®]配合点眼薬「日点」では、上位3段階の評価が68.2%と最も高かった。一方、ドルモロール[®]配合点眼液「ニッター」では、上位3段階の評価が26.9%と最も低かった。先発医薬品であるコソプト[®]配合点眼液の上位3段階の評価である51.2%と後発医薬品の評価を比較すると、ドルモロール[®]配合点眼液「ニッター」との間に有意差が認められた。

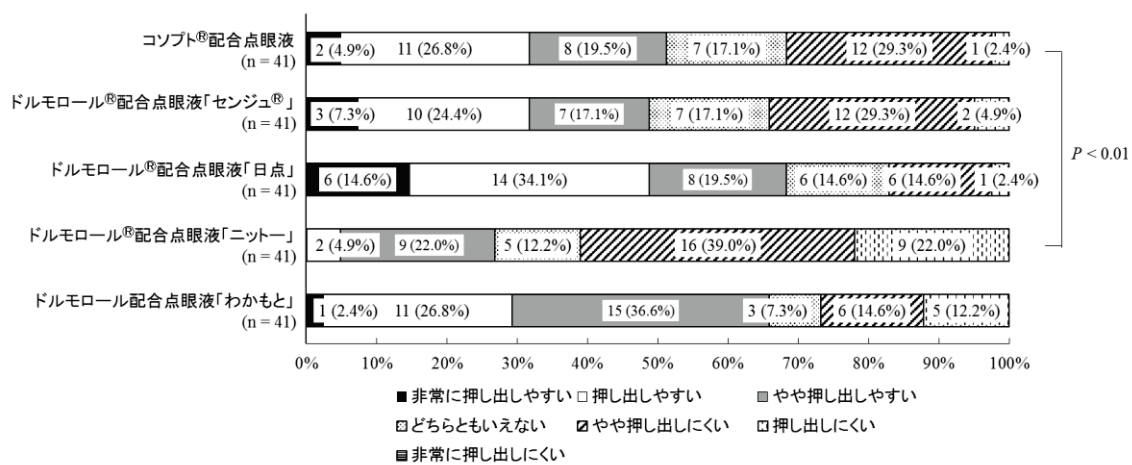


図7 ドルゾラミド塩酸塩／チモロールマレイン酸塩配合点眼液の押し出しやすさに関する主観的評価

トラボプロスト／チモロールマレイン酸塩配合点眼液の評価を図8に示す。先発医薬品であるデュオトラバ[®]配合点眼液では、上位3段階の評価が68.4%であり、後発医薬品のトラチモ[®]配合点眼液「ニッター」の上位3段階の評価である90.3%よりも有意に低かった。

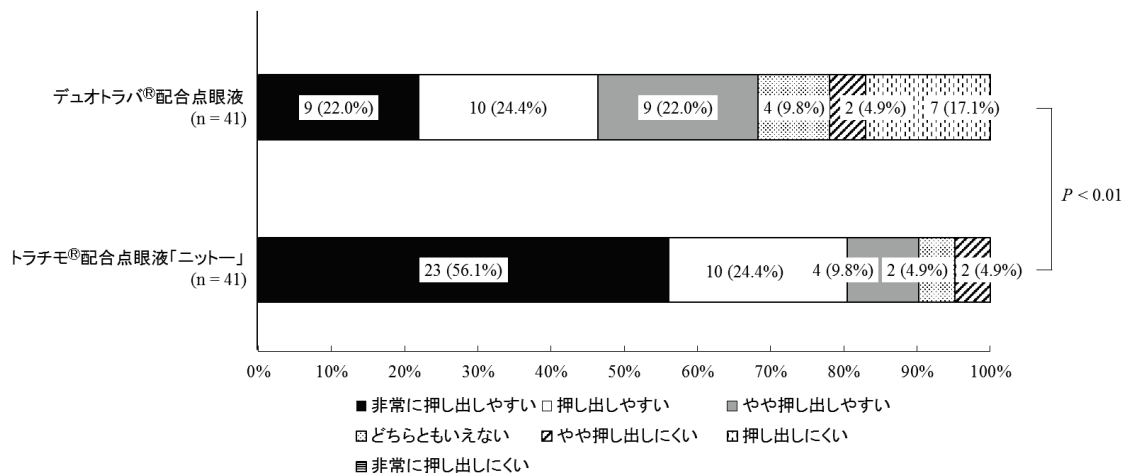


図 8 トラボプロスト／チモロールマレイン酸塩配合点眼液の押し出しやすさに関する主観的評価

3. 点眼液の製剤学的特性に関する評価

ドルゾラミド塩酸塩／チモロールマレイン酸塩配合点眼液のスライズ力は 11.8～24.1 N の範囲であり、先発医薬品であるコソプト®配合点眼液と比較して、後発医薬品 4 製品の方が有意に大きく、最大で 2 倍の有意な差が認められた。1 滴重量と比重から算出した 1 滴容量は 33.6～42.9 μL の範囲であり、先発医薬品であるコソプト®配合点眼液と比較して、後発医薬品 4 製品の方が有意に多かった。総滴数は 121～152 滴の範囲であり、先発医薬品であるコソプト®配合点眼液と比較して、後発医薬品 4 製品の方が少なく、その差は最大で 35 滴であった。

トラボプロスト／チモロールマレイン酸塩配合点眼液の先発医薬品であるデュオトラバ®配合点眼液のスライズ力は後発医薬品の約 1.3 倍であり、製品間で有意な差が認められた。1 滴重量と比重から算出した 1 滴容量は、先発医薬品と後発医薬品との間で有意差が認められた。先発医薬品であるデュオトラバ®配合点眼液の総滴数は 100 滴であり、後発医薬品よりも約 20 滴多かった (表 3)。

表 3 製剤学的特性に関する評価結果

一般名/分類/製品名	スクイズ力(N)		1滴重量(mg)		比重		1滴容量(μL)		総滴数(滴)	
	mean	± S.D.	mean	± S.D.	mean	± S.D.	mean	± S.D.	mean	± S.D.
<ドルゾラミド塩酸塩/チモロールマレイン酸塩点眼液>										
先発医薬品										
コソプト [®] 配合点眼液	11.8	± 1.4	34.3	± 1.9	1.0198	± 0.0004	33.6	± 1.8	152	± 5
後発医薬品										
ドルモロール [®] 配合点眼液「センジュ [®] 」	12.7	± 0.8	43.8	± 3.5	1.0200	± 0.0005	42.9	± 3.4	117	± 3
ドルモロール [®] 配合点眼液「日点」	13.6	± 0.8	39.8	± 4.5	1.0209	± 0.0005	38.9	± 4.4	125	± 1
ドルモロール [®] 配合点眼液「ニッター」	24.1	± 4.5	41.6	± 5.0	1.0201	± 0.0007	40.8	± 4.9	121	± 1
ドルモロール配合点眼液「わかもと」	14.5	± 1.3	42.0	± 4.7	1.0200	± 0.0008	41.2	± 4.6	121	± 4
<トラボプロスト/チモロールマレイン酸塩配合点眼液>										
先発医薬品										
デュオトラバ [®] 配合点眼液	12.3	± 2.3	27.1	± 1.0	1.0067	± 0.0006	26.9	± 1.0	100	± 1
後発医薬品										
トラチモ [®] 配合点眼液「ニッター」	9.8	± 1.0	29.2	± 0.6	1.0063	± 0.0005	29.0	± 0.6	83	± 2

** $P < 0.01$ vs コソプト[®]配合点眼液 (Dunnett's test.)

†† $P < 0.01$ vs デュオトラバ[®]配合点眼液 (Student's t -test.)

点眼液のスクイズ力と押し出しやすさに関する主観的評価との関連について相関係数 r から判断すると、両者の間に負の強い相関が認められ、有意な結果となった。一方、スクイズ力と1滴容量との関連について相関係数 r から判断すると両者の間に正の相関が認められたが、有意な結果とはならなかった (図 9)。

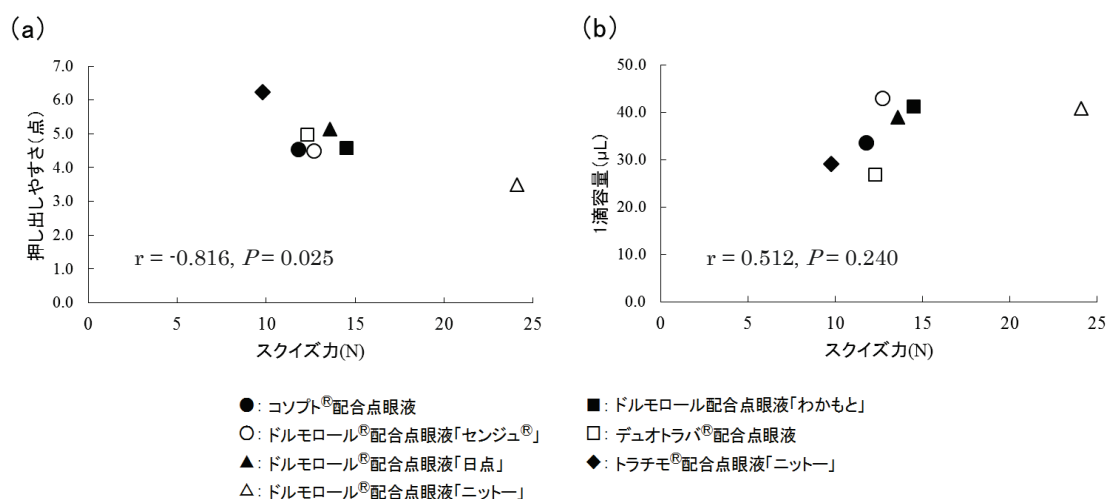


図 9 スクイズ力と押し出しやすさに関する主観的評価および1滴容量との相関

(a) スクイズ力と押し出しやすさに関する主観的評価との相関、(b) スクイズ力と1滴容量との相関

IV. 考察

今回測定した握力およびピンチ力に関して、著者らの過去の報告¹⁸⁾と比較したところ、側方つまみ以外の値については大きな差は認められなかった。一方で、点眼液を押し出す操作には、ピンチ力のうち側方つまみではなく、指腹つまみが影響すると考えられる。そのため、調査対象者の背景という点において、本研究は妥当であると考えられた。

患者本人が点眼することを想定した点眼薬の使用性に関する研究では、点眼薬のスクイズ力と主観的な押し出しやすさとの間に強い負の相関がみられることが報告されている¹⁹⁾。本研究においても、同様の結果となったことから、介護者による点眼操作においても点眼液のスクイズ力が主観的な押し出しやすさに影響することが示唆された。倉本ら¹⁷⁾は、点眼薬のスクイズ力は1.5 kgf、すなわち15 N以上になると主観的な押し出しやすさが低下すると報告している。本研究では、ドルモロール[®]配合点眼液「ニットー」のスクイズ力のみが15 Nを超えており、押し出しやすさに関する主観的評価においても最も低い評価であることが明らかとなった。スクイズ力に影響を与える要因として、点眼容器の形状や本体部分の材質が挙げられる^{15,16)}。しかし、ドルモロール[®]配合点眼液「ニットー」と容器の形状や材質が同じであるトラチモ[®]配合点眼液「ニットー」では、今回測定した製品の中でスクイズ力が最小であり、主観的評価も高かった。そのため、これらの要因がスクイズ力に影響を与えたとは考えにくい。一方、ドルモロール[®]配合点眼液「ニットー」は粘稠性のある液体であるため、点眼液の粘度がスクイズ力に影響した可能性も考えられる。しかし、本研究において粘度測定は行っていないため、その詳細は不明である。

吉川ら¹⁵⁾は、1滴容量に対する点眼容器の影響に関する検討において、スクイズ力と1滴容量との間に明らかな相関はないと報告している。しかし、本研究では両者の間で有意差はないが正の相関が認められたことから、製品選択時に1滴容量の違いも考慮する必要があることが示唆された。

総滴数と1滴容量から1本あたりの総液量を概算すると、表示容量との差はほとんど認め

られないことから、製品間における総滴数の差は1滴容量に由来していることがわかった。1本あたりの容量および点眼回数や使用滴数が同じ場合、総滴数が多い製品では、他の製品と比較して長期間使用できるという利点がある。一方で、点眼薬の長期使用は、細菌汚染のリスクを上昇させるとの報告²⁰⁾があるため、汚染に対して細心の注意を払うよう指導する必要があると考えられた。

本研究結果より、患者本人が点眼を行う場合と同様に、介護者による点眼においても点眼薬のスクイズ力と押し出しやすさに関する主観的評価との間に相関がみられることが明らかとなった。すなわち、介護者の視点に基づく点眼薬の使用性に関する情報を示すことができた。今後、さらなる高齢化の進展が予想されることから、介護者による点眼の機会も増加すると推測される。そのため、これからの薬剤師は本研究で示されたような情報を活用し、患者だけではなく介護者の視点に基づく製品選択も必要であると考えられた。さらに、本研究結果のような情報を医師が処方を行う際に活用してもらうことも非常に有用であると考えられる。そのためには、今後の課題として医師への情報提供という観点から、先発医薬品との比較だけではなく、同系統で成分が異なる製品間での比較も必要であると考えられた。

総括

本研究では、超高齢社会における薬局薬剤師の役割に関する研究をテーマとし、薬物治療を実践する上で必要とされる情報を的確に提供することで薬局薬剤師の役割を見出すという目的のもと、患者および介護者それぞれの視点から見た医薬品の適正使用に重要と考えられる添付文書やインタビューフォームに未記載の製品特性について検討し、その情報提供について考察した。

第Ⅰ章では、錠剤の PTP 包装からの押し出しやすさについて検討した。調査対象とした OTC 医薬品であるロキソプロフェンナトリウム錠において、製品 E の主観的評価および押し出し強度が最も高かった。主観的評価と押し出し強度との関連性については、両者の間に負の相関が認められたことから、押し出し強度の増加に伴い押し出しやすさが低下することが明らかとなった。また、主観的評価と錠剤の重量および厚みとの間には正の相関が認められたことから、錠剤の重量および厚みの増加に伴い押し出しやすさも上昇することが明らかとなった。PTP 包装からの錠剤の押し出しやすさは、服薬コンプライアンスに影響を与える一因となり得る可能性もある。そのため、これらの情報をうまく活用し、患者の手指機能を考慮した製品選択を行うことは、医薬品の適正使用につながると考えられた。

第Ⅱ章では、介護者の視点から見た点眼薬の使用性について検討した。調査対象とした緑内障治療点眼液において、ドルゾラミド塩酸塩／チモロールマレイン酸塩配合点眼液では、後発医薬品の 1 つであるドルモロール[®]配合点眼薬「日点」の主観的評価が最も高く、先発医薬品であるコソプト[®]配合点眼液のスクイズ力および 1 滴容量が最も小さかった。また、トラボプロスト／チモロールマレイン酸塩配合点眼液では、後発医薬品であるトラチモ[®]配合点眼液「ニットー」の方が主観的評価は高く、スクイズ力および 1 滴容量は小さかった。主観的評価とスクイズ力との関連性については、両者の間に負の強い相関が認められたことから、スクイズ力の増加に伴い押し出しやすさが低下することが明らかとなった。さらに、スクイズ力と 1 滴容量との間には正の相関が認められたことから、スクイズ力の増加に伴い

1 滴容量も増加することが明らかとなった。これまで、患者の視点に立った点眼薬の使用性に関する検討は行われてきたが、介護者の視点に立ったものはない。そのため、これらの情報を活用し、介護者の手指機能を考慮した製品選択を行うことは、結果的に医薬品の適正使用につながると考えられた。

以上、超高齢社会における薬局薬剤師の役割として、セルフメディケーション支援における製品選択に有用な情報および介護者の視点に立った点眼薬の使用性に関する情報を示すことができた。今後は、これらの情報をうまく活用し、地域医療に貢献していく必要があると考えている。

引用文献

- 1) 内閣府. “令和 2 年版高齢社会白書 第 1 章 高齢化の状況 第 1 節 高齢化の状況と将来像”. https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2020/zenbun/pdf/1s1s_01.pdf (2020 年 11 月 27 日閲覧).
- 2) 日本薬剤師会. “平成 29 年度『地域包括ケアシステムにおける薬剤師・薬局の取り組み事例集』”. <https://www.nichiyaku.or.jp/assets/uploads/activities/29torikumi.pdf> (2020 年 11 月 27 日閲覧).
- 3) 厚生労働省. “平成 28 年度 主な税制改正要望の概要”. https://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-12601000-Seisakutoukatsukan-Sanjikanshitsu_Shakaihoshoutantu/0000096732.pdf (2020 年 11 月 27 日閲覧).
- 4) 鈴木一衛, 宮寄靖則, 内野智信, 賀川義之. 医療用医薬品と一般用医薬品のブチルスコポラミン臭化物の溶出挙動の比較. 薬学雑誌 2011 ; 131(11) : 1645-1651.
- 5) 斉藤佑治, 安達直生, 加藤美紀, 灘井雅行. ファモチジン含有一般用医薬品の溶出挙動の評価. 薬学雑誌 2018 ; 138(6) : 843-851.
- 6) 大脇奈保子, 間瀬定政, 柴田ゆうか, 牛田誠, 増田修三, 柴田友紀子, 上町亜希子, 小川克己, 熊谷美香子, 横田学, 早川達. 多施設共同による錠・カプセル剤の開封性に関する検討. 医療薬学 2004 ; 30(5) : 312-320.
- 7) 山谷明正, 福島信一郎, 林誠, 森行雄, 鈴木達男. PTP 包装の押し出し強度測定と開封性に関する検討. 医療薬学 2001 ; 27(6) : 576-582.
- 8) 平岡修, 安藤成多, 末宗悠生, 島田憲一, 赤松昌夫. PTP シートからの錠剤の取り出しやすさについての科学研究. 薬局薬学 2017 ; 9(2) : 219-226.
- 9) 竹下治範, 北早織, 若林知子, 藪田有沙, 猪野彩, 原田祐希, 中川素子, 中川道昭, 波多江崇, 濱口常男. PTP 包装からの錠剤の押し出し力に及ぼす製剤間の影響. 医薬品情報学 2018 ; 20(2) : 98-103.

- 10) 八田和大. 解熱鎮痛薬. 臨床研修プラクティス 2009 ; 6(6) : 6-13.
- 11) 高岡厚視, 真木豊美, 増山智, 川岸俊光, 生田宗博. 健常者におけるピンチ力. 作業療法 1985 ; 4(1) : 47-52.
- 12) 杉原正泰. 高齢者に適した新規剤形および包装容器. ファルマシア 1994 ; 30(12) : 1396-1400.
- 13) 厚生労働省. “厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究」平成 28 年度 総括・分担研究報告書”.
<https://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201610055A> (2020年11月27日閲覧).
- 14) Iwase A, Suzuki Y, Araie M, Yamamoto T, Abe H, Shirato S, Kuwayama Y, Mishima H, Shimizu H, Tomita G, Inoue Y, Kitazawa Y. The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese : the Tajimi Study. Ophthalmology 2004 ; 111(9) : 1641-8.
- 15) 吉川啓司, 山田博. 緑内障点眼薬:点眼瓶の硬さ, スクイズ力と1滴量. 臨床眼科 2002 ; 56(11) : 1587-93.
- 16) AJ Winfield, D Jessiman, A Williams, L. Esakowitz. A study of the causes of non-compliance by patients prescribed eyedrops. British Journal of Ophthalmology 1990 ; 74(8) : 477-80.
- 17) 倉本美佳, 樋上智子, 高橋佳子, 檜垣文子, 山下典子, 合田昌子, 足立亜紀子, 室親明, 橋本肇, 濱口常男, 門林宗男. 点眼剤の使用性に関する検討(第1報)一点眼容器の押し出し力(スクイズ力)と点眼液滴下量の変動-. 医療薬学 2004 ; 30(1) : 13-9.
- 18) Tanaka R, Murakami M, Yasuda M, Amano M. Examination regarding the force required to push Rx-OTC-switch tablets out of PTP. Japanese Journal of Community Pharmacy 2019 ; 7(1) : 9-16.
- 19) 和田侑子, 野澤充, 後藤美穂, 下川健一, 石井文由. 患者ベネフィットおよび安全性確保のためのジェネリック医薬品選択基準 [III] 「チモロールマレイン酸塩配合点眼液」の先

発医薬品および後発医薬品における製剤学的特性および患者アンケートによる使用感比較研究. 医療薬学 2015 ; 41(6) : 394 -403.

20) 野村征敬, 塚本秀利, 池田博昭, 村田和彦, 野間英孝, 山内誠, 国友孝幸, 福島豊樹.
眼科外来患者が使用中の点眼瓶の汚染率の検討. 眼科臨床医報 2005 ; 99(10) : 779-82.

博士論文の基盤となる原著論文

本論文内容は、下記の学術雑誌に公表した。

第 I 章

Rika Tanaka, Masahiro Murakami, Megumi Yasuda and Manabu Amano

Examination regarding the force required to push Rx-OTC-switch tablets out of PTP

Japanese Journal of Community Pharmacy, 7(1), 9-16(2019).

第 II 章

田中里佳, 村上雅裕, 安田恵, 天野学

緑内障治療点眼薬の製剤学的特性と介護者の視点から見た使用性に関する検討

医薬品情報学, 22(3), 147-152(2020).

謝辞

終わりに臨み、本研究の実施において、終始御懇切なる御指導と御鞭撻を賜りました兵庫医療大学薬学部の天野学教授に深甚なる謝意を表します。

研究を遂行するにあたり、多大な御助言と御指導を下さいました兵庫医療大学薬学部の村上雅裕講師、安田恵助教に深く感謝いたします。