簡易懸濁法の器具および手技が ストロメクトール[®]錠の投与量に及ぼす影響

大谷真理子*, 山本陽介, 酒巻智美, 大沼亜紀, 赤木圭太, 松田慶祐
杉山奈津子, 宮嶋篤志, 廣田孝司, 小茂田昌代
東京理科大学薬学部

Influence of Devices and Technique of Administering a Simple Suspension on the Dosage of STROMEKTOL[®] Tablets

Mariko Ohtani*, Yousuke Yamamoto, Tomomi Sakamaki, Aki Onuma, Keita Akagi, Keisuke Matsuda,
Natsuko Sugiyama, Atsushi Miyajima, Takashi Hirota and Masayo Komoda
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science

〔 Received July 20, 2011
Accepted November 9, 2011 〕

An oral scabicide, STROMEKTOL[®] Tablets (ivermectin) is often administered to patients as a simple suspension by feeding tube. However, it was reported that the administration by this method was less effective than oral administration of tablets. One reason for this lower efficacy might be that the devices and technique for this method of administration are not appropriate. The aim of this study is to propose an appropriate technique.

In this report, we compare the recovery ratio when a simple suspension is pushed through a syringe under various conditions. As a result of washing the syringe with distilled water after the first use, the recovery of ivermectin was higher than that without washing. The recovery of ivermectin from syringes set at an angle of 90° and 45° to the horizon was significantly higher than that at 0° and -45°. And recovery from previously used syringes was about 10% higher than that from new syringes ($p < 0.05$). Furthermore, after having orally administered STROMEKTOL[®] Tablets and gavaged its suspension with an appropriate delivery technique to rabbits, we measured the ivermectin concentrations in plasma by LC-MS/MS. The AUC_{0-192h} of ivermectin was almost equivalent for both methods of administration.

In conclusion, to secure the same dosage of administration with a simple suspension as that of tablets, it is highly recommended to employ a previously used syringe at an angle of over 45°, and to inject by a technique that washes out the entire residue in the syringe after first injection.

Key words — scabicide, ivermectin, simple suspension, dosage, pharmacokinetics, bioequivalent

緒 言

疥癬はヒト皮膚角質層にヒゼンダニ（疥癬虫, *Sarcoptes scabiei* var. *hominis*）が寄生することで発症し, その虫体や排泄物などに対するアレルギー反応によって皮膚病変や瘙痒を呈する感染症である¹⁾. 本邦での疥癬の治療には特殊製剤である γ -BHC (γ -benzene hexachloride) 軟膏などの外用薬が用いられてきたが, 全身塗布を必要とするなど医療従事者および患者の負担が大きいという

問題があった. 加えて, ストックホルム条約や化学物質の審査および製造等の規制に関する法律の改正に伴い国内外での流通が中止され, 2010年4月以降, γ -BHCを用いた製剤の調製は事実上不可能となった. 一方, 2006年にストロメクトール[®]錠（一般名: イベルメクチン）の経口疥癬治療薬としての適応が承認され, 2010年の製造販売後調査報告では, 非常に高い有効性が示された²⁾. 現在, 本剤はその有効性および簡便性から疥癬治療に繁用されている.

* 千葉県野田市山崎2641

疥癬は免疫力の低下した高齢者などに多く発症する疾患であるため³⁾、患者は経腸栄養剤を経管投与されている場合も多い。ストロメクトール[®]錠を経管投与する場合、近年では錠剤を粉碎せずに水を用いて崩壊・懸濁させて投与する簡易懸濁法が普及しつつある。疥癬診療ガイドライン（第2版）においても「投与直前に水にて崩壊・懸濁し、経管投与することが可能である」と記載されている¹⁾。しかし、ストロメクトール[®]錠の製造販売後調査では経管投与を行った際の有効性などに関する記載はない。一方、経管投与時の有効性は経口投与に比べて劣るとの報告もある⁴⁻⁵⁾。この明確な原因は明らかとなっていないため、早急な解明が望まれている。

当研究室で医療施設に簡易懸濁法に関するアンケートを行ったところ、半数以上の医療施設で薬剤をシリンジに直接入れて崩壊・懸濁させて注入する簡易懸濁法が行われていた（大沼亜紀，赤木圭太，酒巻智美，松田慶祐，大谷真理子，橋本薫，杉山奈津子，小熊麗子，増田光枝，小茂田昌代，ストロメクトール錠の有効性に影響を与える要因の検討3—簡易懸濁法の手技の現状について—，第20回日本医療薬学会年会講演要旨集，2010，20，410）。しかし，この方法以外にも小カップ内で錠剤を崩壊・懸濁させ，その懸濁液をシリンジで吸い取り注入する方法などを用いる施設もあり，各施設で方法に相違が認められた。こうした投与手技の違いが簡易懸濁法による投与における薬剤の有効性に影響を与えている可能性が指摘されている。特に，難水溶性薬物は小カップやシリンジ内に主薬が残留し，投与量が減少する可能性がある。ストロメクトール[®]錠の主薬であるイベルメクチンも溶解度4 mg/L（4 µg/mL）と難水溶性であり，簡易懸濁法の手技によってはシリンジ内に残存する可能性が考えられる。そこで本研究では，ストロメクトール[®]錠をシリンジに直接入れて崩壊・懸濁させて注入する方法において，崩壊・懸濁する温度，投与するシリンジおよび投与手技の違いがストロメクトール[®]錠の投与量に及ぼす影響について検討を行った。

方 法

1. 試薬

イベルメクチン標準品（Lot. No. TSK2747）および酢酸は和光純薬工業株式会社より，メタノールおよびアセトニトリルは関東化学株式会社より，アバメクチンは林純薬工業株式会社より購入した。イベルメクチン標準品，メタノールおよびアセトニトリルは高速液体クロマトグラフィー（high performance liquid chromatography：以下 HPLC と略す）用を，酢酸は LC-MS（liquid chromatography-mass spectrometry）用を用いた。ストロメクトール[®]錠 3 mg（Lot. No. NK340102, NK340103, NK494102, NL191501, NM019601, NM148502）はマルホ株式会社より購入した。なお，イベルメクチン標準品およびストロメクトール[®]錠はイベルメクチン B_{1a} とイベルメクチン B_{1b} の混合物であるが，本研究では含有成分の 90% 以上を占めるイベルメクチン B_{1a}（以下，イベルメクチンと略す）のみを定量した。

2. ストロメクトール[®]錠の懸濁液におけるイベルメクチンの溶解性

ガラス製の 50 mL 遠沈管に 3 錠のストロメクトール[®]錠 3 mg および精製水 20 mL を加えて 10 分間静置した。その後緩やかに 30 回往復横転させ懸濁液を調製した。これを 2,600 × g，25℃ で 10 分間遠心分離し，上清 15 mL を分取した。この上清 5 mL に対して 35 mL のメタノールを加えて激しく攪拌した。この溶液を孔径 0.45 µm のポリテトラフロロエチレン製メンブランフィルター（DISMIC[®]，アドバンテック東洋株式会社）でろ過し，イベルメクチン濃度を HPLC-UV により測定した。また，50 mL 遠沈管内の沈殿物を含む残液に同様に 35 mL のメタノールを加えて激しく 30 回往復横転させ，30 秒間超音波処理を行うことで沈殿物中のイベルメクチンを溶解させた。この溶液を 2,600 × g，25℃ で 10 分間遠心分離し，不溶性の添加剤などを分離した。上清 1 mL をメタノール/精製水（90:10, v/v）で 10 倍に希釈し，同様にメンブランフィルターでろ過した。イベルメクチン濃度を HPLC-UV により測定し，沈殿物中のイベルメクチン量（mg）を算出した（図 1）。

図1 ストロメクトール®錠の懸濁液におけるイベルメクチンの溶解性の実験フローチャート

沈殿物中のイベルメクチン濃度測定用サンプルを調製する際、懸濁液を遠心分離した後の沈殿物が緩く、上清を除去する際に沈殿物が混入してしまい、完全に上清を除去することが難しかった。そこで本研究では、「沈殿物」＝「全量」－「上清15 mL」として、沈殿物中のイベルメクチン量を表記することとした。なお、予めメンブランフィルターへの吸着が無いことを確認した。

3. HPLC-UVによるイベルメクチンの定量条件

HPLC装置は、Waters 600 Controller（システムコントローラー、日本ウォーターズ社）、Waters 600 Pump（送液ユニット、日本ウォーターズ社）、Waters CHM（カラムオープン、日本ウォーターズ社）および Waters 2489 UV/Visible Detector（検出器、日本ウォーターズ社）を用いた。カラムは Waters Xbridge™ C₁₈（5 μm, 4.6 φ × 150 mm, 日本ウォーターズ社）を用いた。移動相はメタノール／精製水（90:10, v/v）を用い、測定波長を245 nmに設定した。流速は1.0 mL/min、カラム温度は40℃に設定し、注入量は20 μLとした。イベルメクチンの定量は絶対検量線法により行い、測定したデータの解析に解析用ソフトウェア Empower™2を用いた。

4. イベルメクチンの投与量に影響を及ぼす簡易懸濁法の条件検討

懸濁液注入後のイベルメクチン回収率を求めるために、内服薬経管投与ハンドブック⁶⁾を基にして以下の操作を行った。30 mL シリンジに3錠のストロメクトール®錠3 mg および精製水20 mLを加えて10分間静置した。その後、シリンジの先端を下に向けて90°方向に15回往復横転させることで錠剤を崩壊・懸濁させ、懸濁液を2～3 mL/secの速さで50 mL 遠沈管に注入して回収した。回収された懸濁液の沈殿物中のイベルメクチン濃度を前述の方法2および3により測定し、沈殿物中のイベルメクチン量を算出した。本検討では、一般に市販されているシリンジの形状として中口および横口の2種類を使用した。中口シリンジにはテルモカテーテルチップシリンジ（テルモ株式会社）を、横口シリンジにはニプロカテーテル用シリンジ（ニプロ株式会社）のいずれも30 mLを使用した。

(1) 崩壊・懸濁操作における水温の影響

疥癬診療ガイドライン（第2版）において、ストロメクトール®錠は常温の水で崩壊・懸濁すると記載されている。しかし、一般的な簡易懸濁法

における崩壊・懸濁操作時の水温は 55℃であるため、この水温の違いがイベルメクチン回収率に影響を及ぼすかを検討した。未使用シリンジを用いてストロメクトール®錠を常温あるいは 55℃の精製水で崩壊・懸濁させ、両方法におけるイベルメクチン回収率を比較した。以降の検討では疥癬診療ガイドライン（第 2 版）に則り、全て常温の精製水で崩壊・懸濁を行った。

(2) 未使用シリンジの影響

未使用シリンジおよび再使用シリンジにおけるイベルメクチン回収率を比較した。実際の現場では経管投与に使用するシリンジの押し子の動きが硬くなるまで繰り返し使用されている⁶⁾。洗浄や消毒方法は各施設で異なるため、本検討ではメタノールで 6 回以上洗浄して押し子の動きを硬くしたシリンジを再使用シリンジとした。

(3) シリンジの洗浄回数の影響

未使用シリンジおよび再使用シリンジを用いてストロメクトール®錠を崩壊・懸濁させ、懸濁液注入後のシリンジに精製水 5 mL を加えて同様に往復横転して洗浄し、別の遠沈管に回収した。この洗浄操作を 6 回繰り返し、各洗浄操作後に得られた洗浄液中のイベルメクチンを定量し、累積イベルメクチン回収率 (%) を算出した。

(4) シリンジの筒先の位置および注入角度の影響

再使用シリンジを用いて注入角度 45°における

中口シリンジ、横口シリンジの筒先を上にした場合および下にした場合のイベルメクチン回収率を比較した（図 2 A, B, C）。

さらに、注入角度を 90°、45°、0°および -45°の 4 通りで注入した場合のイベルメクチン回収率および 1 回洗浄後の回収率を算出した（図 2 D）。懸濁液注入後のシリンジに精製水 20 mL を加えて往復横転させて洗浄を行い、懸濁液注入時と同じ注入角度で別の遠沈管に注入して回収した。なお、横口シリンジの場合は筒先を下にして注入した。

5. 錠剤および簡易懸濁法の生物学的同等性評価

前述の検討結果より簡易懸濁法の推奨される投与方法を用いて、錠剤投与との生物学的同等性の評価を行った。

(1) 動物実験

投与前日より 15 時間絶食させたウサギ（日本白色種、雄性、1.5～3.5 kg）にストロメクトール®錠の経口投与および簡易懸濁法による経管投与を行った（各 3 mg イベルメクチン／ウサギ）。投与後、ヘパリン処理した注射筒を用いて経時的に耳介周囲静脈より採血を行った。得られた血液を 3,000 × g、4℃で 10 分間遠心分離を行い、血漿を採取した。得られた血漿をイベルメクチン濃度測定に用いた。血漿 200 μL に対して 800 μL の 12.5 ng/mL アバメクチン溶液 [移動相 A : 0.2 % (v/v)]

図 2 シリンジの筒先の位置および注入角度

A : 中口シリンジ (筒先中央), B : 横口シリンジ (筒先上),
C : 横口シリンジ (筒先下), D : 注入角度

酢酸-アセトニトリル溶液]を添加して攪拌した。これを遠心分離 ($10,800 \times g$, 4°C , 10 分間) した後の上清中イベルメクチン濃度を測定した。

(2) 血漿中イベルメクチン濃度測定

イベルメクチンの定量には API3200TMLC-MS/MS system (アプライドバイオシステムズ社) を用いた。カラムは Waters Symmetry[®]C₁₈ ($5 \mu\text{m}$, $2.1 \phi \times 150 \text{ mm}$, 日本ウォーターズ社) を用いた。移動相には A : 0.2% (v/v) 酢酸-アセトニトリル溶液および B : 0.2% (v/v) 酢酸水溶液を用いてグラジェント溶離を行った。分析開始後 0~1.0 min は A : B = 85 : 15 で送液を行った。その後、組成を変化させ、1.1~6.0 min は A : B = 95 : 5 で、6.1~8.0 min は A : B = 85 : 15 で送液を行った。流速は 0.4 mL/min 、カラム温度は 40°C に設定し、注入量は $10 \mu\text{L}$ とした。イベルメクチンの定量は内標準法を用い、内標準物質としてアバメクチンを使用した。そしてエレクトロスプレーイオン化法の Positive-ion Mode でイベルメクチン (m/z : $897.5 \rightarrow 329.3$) およびアバメクチン (m/z : $895.5 \rightarrow 327.1$) をそれぞれ検出した (定量下限値: 1 ng/mL)。イベルメクチンおよびアバメクチンの保持時間はそれぞれ 3.87 および 2.74 min であった (図 3)。

得られた血漿中イベルメクチン濃度推移より、各剤形における血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) を Moment 解析ソフト⁷⁾ により算出し、両者の生物学的同等性について検討した。

6. 統計解析

検定は全て両側検定とし、有意水準は 5% とした。方法 4. (1), (2), (3) および 5. の比較における有意差検定は Student-*t* 検定により行った。方法 4. (4) においては Turkey 型多重検定を行った。

結 果

1. ストロメクトール[®]錠の懸濁液におけるイベルメクチンの溶解性

ストロメクトール[®]錠の懸濁液の上清中にイベルメクチンは検出できず、その濃度は HPLC-UV の定量下限値 $1 \mu\text{g/mL}$ 以下であった。一方、沈殿物中のイベルメクチン量は $9.4 \pm 0.2 \text{ mg}$ であり、表示量の $104.3 \pm 2.2\%$ が沈殿物中に存在していた。

図 3 イベルメクチン (100 ng/mL) およびアバメクチン (500 ng/mL) の血漿サンプル測定時のクロマトグラム (アバメクチン: 保持時間 2.74 min, イベルメクチン: 保持時間 3.87 min)

2. イベルメクチンの投与量に影響を及ぼす簡易懸濁法の条件検討

(1) 崩壊・懸濁操作における水温の影響

崩壊・懸濁操作における水温がイベルメクチン回収率に及ぼす影響を検討した。イベルメクチン回収率は常温では $77.2 \pm 4.2\%$ 、 55°C では $74.0 \pm 7.3\%$ であり、両者に有意な差は認められなかった ($p > 0.05$)。

(2) 未使用シリンジの影響

シリンジの未使用および再使用がイベルメクチン回収率に及ぼす影響を検討した (表 1)。未使用シリンジを用いた際のイベルメクチン回収率は $74.3 \pm 3.5\%$ であり、再使用シリンジの $87.7 \pm 2.6\%$ に比べて有意に低かった。

(3) シリンジの洗浄回数の影響

シリンジの洗浄回数がイベルメクチン回収率に及ぼす影響を検討した (図 4)。再使用シリンジにおいて洗浄を行わない場合の回収率は $87.7 \pm 2.6\%$ であり、1 回の洗浄により回収率は $92.7 \pm 2.3\%$ に上昇したものの、その後 5 回の洗浄による顕著な変化は認められなかった。一方、未使用

シリンジにおいて洗浄を行わない場合の回収率は $74.3 \pm 3.5\%$ であり、洗浄を繰り返しても回収率は約 80% と再使用シリンジに比べて有意に低かった。

(4) シリンジの筒先の位置および注入角度の影響

まず、イベルメクチン回収率に及ぼすシリンジの筒先の位置の影響を検討した。イベルメクチン回収率は中口シリンジ、横口シリンジで筒先を上にした場合および下にした場合 (図 2 A, B, C 参照) でそれぞれ $74.1 \pm 3.4\%$ 、 $68.2 \pm 16.5\%$ および $93.2 \pm 4.8\%$ であり、横口シリンジで筒先を下にした場合がほかの 2 通りの方法に比べて有意に高かった (図 5)。従って、以降の横口シリンジを用いた検討では全て筒先を下にして行った。

次に、注入角度がイベルメクチン回収率に及ぼす影響をシリンジの形状別に検討した。中口シリンジにおける洗浄操作後の注入角度別 (図 2 D 参照) のイベルメクチン回収率は 90° 、 45° 、 0° および -45° でそれぞれ $90.4 \pm 2.8\%$ 、 $86.5 \pm 3.1\%$ 、 $78.5 \pm 2.7\%$ および $77.0 \pm 2.0\%$ であり、 90° および 45° では 0° および -45° における回収率に比べて有意に高かった (図 6 A)。横口シリンジにおける洗浄後の注入角度別のイベルメクチン回収率は、 90° 、 45° 、 0° および -45° でそれぞれ $89.8 \pm 3.8\%$ 、 $94.6 \pm 2.7\%$ 、 $71.9 \pm 8.0\%$ および $72.5 \pm 2.5\%$ であり、中口と同様に 90° および 45° では 0° および -45° における回収率に比べて有意に高かった (図 6 B)。

表 1 未使用シリンジがイベルメクチン回収率に及ぼす影響 (中口シリンジ, 注入角度: 90°)

	イベルメクチン回収率 (%)
未使用シリンジ	$74.3 \pm 3.5^*$
再使用シリンジ	87.7 ± 2.6

(n=6, 平均値±標準偏差, $*p < 0.05$ vs. 再使用シリンジ)

図 4 イベルメクチン回収率に及ぼす洗浄回数の影響

中口の未使用および再使用シリンジを用いて注入角度 90° におけるイベルメクチン回収率に及ぼす洗浄回数の影響を検討した。

○: 未使用シリンジ, ●: 再使用シリンジ

(n=6, 平均値±標準偏差, $*p < 0.05$ vs. 再使用シリンジ)

図5 筒先の位置の違いにおけるイベルメクチン回収率
再使用シリンジを用いて注入角度45°における中口シリンジ、横口シリンジの筒先を上にした場合および下にした場合のイベルメクチン回収率を比較した。
(n=6, 平均値±標準偏差, * $p<0.05$)

3. 錠剤および簡易懸濁法の生物学的同等性評価

前述の検討結果より、簡易懸濁法の推奨される投与手技を用いて、錠剤投与との血漿中イベルメクチン濃度の比較を行った(図7)。錠剤投与時の血漿中イベルメクチン濃度は、投与後6時間にピークを示し、投与後24時間に血漿中濃度の再

表2 錠剤投与および簡易懸濁法による経管投与時の血漿中濃度-時間曲線下面積

AUC _{192h} /Dose ((ng・h/mL)/(mg/kg))	
錠剤	878 ± 216
簡易懸濁法	774 ± 47

(n=3, 平均値±標準偏差)

上昇が認められる二峰性の推移となった。簡易懸濁法による経管投与後の血漿中濃度推移も錠剤投与とほぼ同様の推移を示した。これら血漿中濃度推移よりAUCの算出を行った。各個体において体重当たりの投与量(Dose, mg/kg)が異なるため、血漿中濃度推移より算出されるAUCをDoseで補正して比較を行った(表2)。錠剤および簡易懸濁法による投与時のAUC_{192h}/Doseはそれぞれ878±216, 774±47 ((ng・h/mL)/(mg/kg))と算出され、両者に有意な差は認められなかった($p>0.05$)。

考 察

本研究は、簡易懸濁法によるストロメクトール®錠の適切な投与条件、手技の確立を目的として、それらが投与量に及ぼす影響を検討した。

ストロメクトール®錠の懸濁液における上清中

図6 中口シリンジ(A)および横口シリンジ(B)における注入角度別のイベルメクチン回収率
再使用シリンジを用いて中口シリンジおよび横口シリンジの筒先を下にした場合の注入角度90°、45°、0°および-45°における洗浄後のイベルメクチン回収率を比較した。
□: 懸濁液, ■: 洗浄液
[n=6, 平均値±標準偏差, * $p<0.05$ (洗浄後)]

図7 錠剤投与および簡易懸濁法による経管投与時の血漿中イベルメクチン濃度推移
投与前日より15時間絶食させたウサギにストロメクトール®錠の経口投与および簡易懸濁法による経管投与を行い、血漿中イベルメクチン濃度推移を比較した（各3 mg イベルメクチン/ウサギ）。
◆：錠剤投与，■：簡易懸濁法による経管投与

のイベルメクチン濃度はHPLC-UVの定量下限値以下であった。これに加えて、予検討であるものの、上清中のイベルメクチン濃度をより検出下限値の低いLC-MS/MSにより定量した結果、表示量の約0.4%程度が水に溶解していることが示された。以上の結果より、懸濁液中のイベルメクチンは水にほとんど溶解せず、ほぼすべてが沈殿物中に存在することが示唆された。従って、懸濁液を患者に投与する場合、シリンジとチューブの接続などの準備から注入終了までにイベルメクチンが沈降し、シリンジ内に残る可能性が考えられた。特に小カップ等のシリンジ以外で懸濁させている場合、シリンジの吸引による沈殿物の回収が難しく、投与量が少なくなる可能性もある。従って、沈殿物を残さず注入できる手技で投与することが望ましいと考えられる。

イベルメクチン投与量に影響を及ぼす簡易懸濁法の条件として懸濁時に使用する水温および再使用シリンジの使用について検討した。ストロメクトール®錠を崩壊・懸濁する際の水温の違いによるイベルメクチン回収率に有意な差は認められず、水温は投与量に影響しないことが示された。未使用シリンジにおける回収率は再使用シリンジに比べて有意に低く（表1）、精製水による洗浄を行っても回収率に大きな改善は認められなかった（図4）。この結果より、未使用シリンジによる投与ではストロメクトール®錠の有効性に影響

を与える可能性が示唆された。予検討ではあるが、精製水により洗浄した後のシリンジをメタノールで再度洗浄することで累積回収率が顕著に上昇したことから、イベルメクチンがシリンジに吸着する可能性が考えられた。しかし、この明確な原因は不明であり、今後詳細な検討が必要である。

注入手技としてシリンジの洗浄回数、筒先の位置および注入角度を検討した。懸濁液の注入を行った後のシリンジを精製水により洗浄することでイベルメクチン回収率が上昇したことより、投与後に少なくとも1回はシリンジの洗浄を行うことが望ましいと考えられた。注入角度では、中口および横口シリンジのいずれを用いた場合も、90°および45°における回収率が顕著に高く（図6）、これら注入角度がイベルメクチンの投与に適していると考えられた。一方、注入角度が0°や-45°の場合は、シリンジの洗浄を行っても20~30%程度の有効主成分を損失することが明らかとなった。特に横口シリンジは筒先の位置によって回収率が大きく変動するため、筒先を下にして投与することが必要であると考えられた（図5）。これらは、イベルメクチンが難水溶性で、注入操作などの間に沈殿物としてシリンジ内に残ることに起因していると考えられる。本研究においてこうした注入角度の検討は再使用シリンジを用いており、未使用シリンジの使用や洗浄の有無によっては、投与量が半分程度になる可能性も考えられる。

投与の際にはシリンジの洗浄、筒先の位置および注入角度には十分に注意し、沈殿物が残らないようにする必要があると考えられた。

ストロメクトール[®]錠を簡易懸濁法で経管投与する場合、経口投与と同等の投与量にするためには、1) 再使用シリンジを用いて、2) 横口シリンジの場合は筒先を下にして、3) 注入角度は45°以上で注入し、4) シリンジの洗浄を少なくとも1回行うことが望ましいと考えられた。これらを遵守した簡易懸濁法による経管投与をウサギに行ったところ、血漿中イベルメクチン濃度は錠剤を経口投与した場合とほぼ同等に推移した(図7, 表2)。従って、本研究が推奨する方法を用いることで懸濁液中の沈殿物を多く注入することが可能であり、経口投与時とほぼ同等の投与を行うことが可能であると考えられる。この結果より、これまでに報告される経管投与による治療効果の低下は製剤上の問題ではなく、簡易懸濁法に用いる手技上の問題である可能性が考えられた。ストロメクトール[®]錠は原則単回投与であるため、投与量の損失は有効性に大きな影響を与えることが予想される。本検討で提案した4点については、十分に注意して投与する必要があると考えられる。しかし、シリンジは単回使用が原則であり、メタノールは人体に有害であるため医療現場では使用できない。そこで、医療現場で使用されており、極性もメタノールとほぼ同じ無水エタノールで再使用シリンジの作成が可能であると考えられる。今後、薬物の投与量に影響を与えないシリンジの開発が望まれる。

本研究では簡易懸濁法によりストロメクトール[®]錠を経管投与する場合の検討を行ったが、製剤や有効主成分の性質によって適切な手技や崩壊・懸濁条件は異なるものと考えられ、本研究の方法が全ての製剤に適切とは限らない。水溶性の高いチアプリド塩酸塩やプラバスタチンナトリウムの場合は容易に水に溶解するため、ほぼ全量が回収可能であると報告されており^{8~9)}、今回の場合ほど厳密な投与手技が要求されないと考えられる。一方、メフェナム酸の報告⁸⁾のように脂溶性の高い薬物や特殊な物理化学的性質を持つ薬物に対して

は、それぞれに異なった配慮が必要である。様々な医薬品が開発される現代において、薬剤師は医薬品が患者に投与される状況も把握し、投与する器具や手技にまで踏み込んだ積極的な関与が必要であると考えられる。

引用文献

- 1) 石井則久, 朝比奈昭彦, 天谷雅行, 飯島正文, 石川治, 今村英一, 大江麻里子, 大滝倫子, 加藤安彦, 金澤伸雄, 上出良一, 神崎保, 木花光, 小茂田昌代, 杉山奈津子, 関根万理, 竹崎伸一郎, 田中勝, 田村暢子, 永岡譲, 南光弘子, 林正幸, 牧上久仁子, 松田知子, 吉住順子, 和田康夫, 疥癬診療ガイドライン(第2版), 日本皮膚科学会雑誌, 2007, **117**, 1-13.
- 2) 小泉一馬, 大仲陽一, 竹下由紀代, 沢田繁, 樊立元, 原満良, 中村圭吾, 坂下祐子, 浜名信幸, 松村憲一, 岡森和彦, 疥癬に対するストロメクトール[®]錠3mg(イベルメクチン)の製造販売後調査—使用成績調査—, 新薬と臨牀, 2010, **59**, 924-938.
- 3) 大滝倫子, “疥癬対策パーフェクトガイド”, 第1版, 南光弘子編, 秀潤社, 東京, 2008, pp. 30-41.
- 4) 大滝倫子, 谷口裕子, 牧上久仁子, 高齢者施設での疥癬の集団発生に対するイベルメクチンの治療効果, 臨床皮膚科, 2005, **59**, 692-698.
- 5) 田村暢子, 石井則久, 高齢者の疥癬に対するイベルメクチンの治療効果について, 日本皮膚科学会雑誌, 2005, **115**, 2405-2407.
- 6) 倉田なおみ, “内服薬 経管投与ハンドブック”, 第2版, 藤島一郎監, じほう, 東京, 2006, pp. 2-47.
- 7) 田端健司, 山岡清, 貝原徳紀, 鈴木眞吾, 寺川雅人, 秦武久, Microsoft Excel[®]で利用可能なモーメント解析プログラムMOMENT(EXCEL), 薬物動態, 1999, **14**, 286-293.
- 8) 飯田純一, 北川佳奈子, 清水幸雄, 柚原亜美, 矢野勝子, 五十嵐信智, 伊藤清美, 落合和, 加賀谷肇, 折井孝男, 杉山清, 簡易懸濁法におけるグラマリール[®]細粒およびポンタール[®]カプセルの主薬溶出性の検討, 医療薬学, 2010, **36**, 357-365.
- 9) 矢野勝子, 五十嵐信智, 伊藤清美, 折井孝男, 倉田なおみ, 飯田純一, 杉山清, 簡易懸濁法におけるプラバスタチン製剤の先発医薬品と後発医薬品の比較検討, 医療薬学, 2008, **34**, 699-704.