Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.
ノート 31(2) 146—150 (2005)

ブロチゾラム口腔内崩壊錠の自動分包機調剤後における形状および色調変化の検討と服用性に関する患者意識調査

田中恵理子*，葛谷孝文，大西明子，千崎康司，野田幸裕，鍋島俊隆
名古屋大学大学院医学系研究科医療薬学・医学部附属病院薬剤部

Study on Changes in Form and Color of Orally Disintegrating Brotizolam Tablets after Dispensing by an Automatic Packaging Machine and Patient Preference with Regard to This Type of Tablet

Eriko Tanaka*, Takahumi Kuzuya, Akiko Onishi, Koji Senzaki, Yukihiro Noda and Toshitaka Nabeshima
Department of Neuropsychopharmacology and Hospital Pharmacy, Nagoya University Graduate School of Medicine

(Received August 2, 2004
Accepted November 27, 2004)

Orally disintegrating tablets are generally highly hygroscopic and less resistant to physical damage than other types of tablets. In consideration of this, we examined orally disintegrating brotizolam tablets (D tablets), for damage sustained in dispensing using an automatic packaging machine as well as for changes in form and color after being packaged in the cassette. There was no damage to or changes in the form or color of the D tablets due to the automatic packaging machine, suggesting that it is strong enough for daily dispensing using such machines.

We also conducted a questionnaire survey of inpatients taking D tablets to find out how useful they were. Only 26% of the 62 inpatients surveyed took the D tablet without water because many of them were taking other drugs simultaneously. We therefore assumed that the D tablet would be useful when taken as a single drug in elderly and other patients in whom there are restrictions on water intake. There was no difference in numbers of patients who wished to continue taking the D tablet and the ordinary brotizolam tablet.

In conclusion, the D tablet appears to be as resistant as other types of tablets to unit dose packaging, and it should be selected in favour of the ordinary tablet in accordance with the preference and condition of each patient. With a view to improving QOL and patient compliance, pharmacists should provide the necessary information on such tablets.

Key words —— Brotizolam, orally disintegrating tablets, automatic packaging machine, questionnaire survey, unit dose package

はじめに

近年，水なしで口腔内で速やかに崩壊し簡便に服用できる剤形の薬剤が多くの製薬会社から開発され，コンプライアンスの向上に貢献している．今回開発されたブロチゾラム口腔内崩壊錠；レンドルミン®D錠(日本ベーリンガーインゲルハイム㈱)(以下，D錠と略す)は睡眠導入剤であることから，就寝前に単剤で服用する場合や，高齢者または嚥下困難な患者でも服用しやすいといった特徴がある．さらに麻酔前や水分制限している患者への投薬も可能であり，介護者が患者の服用を援助しやすいといった利点がある．

一方，単剤投与ではなく他の薬剤と併用して服用するケースでは，患者サービスの向上や調剤業務の効率化を図るために，D錠も自動分包機を用いた一包化によって投薬されることが予想される．しかし，D錠は糖衣錠などの他の錠剤に比べ，吸湿性が高く物理的衝撃に弱いことが考えられ，自動分包機調剤後の破損や，カセット充填後の形状および色調の変化についての検討が必要となってくる．尾鳥らは，自動分包機を使用してファモチジン新口腔内崩壊錠の分包試験を行い，通常の分包調剤

* 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65番地；65, Tsuruma-cho, Showa-ku, Nagoya-shi, Aichi, 466-8560 Japan

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

が可能であることを示唆している[1]．そこで，通常の調剤を行う条件下において，自動分包機調剤後とカセット充填後のD錠の形状および色調の変化について検討を行った．加えて，実際に服用する患者の本製剤に対する印象や服薬状況を把握することを目的として，D錠を服用した患者の意識調査を行ったので報告する．

方　法

1. ブロチゾラム口腔内崩壊錠の自動分包機調剤後における形状および色調変化の検討

試験薬剤であるD錠は，日本ベーリンガーインゲルハイム㈱から提供を受けた．また，院内採用睡眠導入薬の中で最もサイズの大きいベゲタミン®錠-A(塩野義製薬㈱)と最も頻繁にD錠と併用投与されるユーロジン®錠(武田薬品工業㈱)をD錠と同時に分包する薬剤として用いた．

自動分包機は，名古屋大学医学部附属病院薬剤部調剤室に設置してあるユヤマ㈱製全自動錠剤分包機YS-TR-500FDS(以下，自動分包機と略す)を用い，当院における日常業務に準じ自動分包機による調剤を行った．目視およびデジタルカメラにて記録した画像から複数人により錠剤の割れ，傷など形状の変化を観察し，D錠に形状の変化が確認された場合を「破損あり」とし，それ以外を「破損なし」とした．

検討1：自動分包機のカセット内にセットした錠剤の形状および色調の変化についての検討

D錠を自動分包機内のカセットに充填し，1カ月後および3カ月後にその形状および色調の変化について目視により観察した．

検討2：自動分包機のカセット位置(高さ)の違いおよび他錠剤との同時分包後の形状および色調の変化についての検討

自動分包機：本機種はカセットが内輪(円周上に28個，高さ10段のカセットを装填可能)および外輪(円周上に26個，高さ9段のカセットを装填可能)のカセット装填部位にセットされており，錠剤はそれぞれのセット位置から一旦カセット最下段より185mm下方にある受け皿に落下後，さらにその300mm下方に落下して分包される構造となっている．

カセットの設置位置：緒方らは，市販の速崩壊錠を用いた自動分包機での検討において，カセットからの落下位置が高くなることが，錠剤の割れ・欠けにより大きく影響することを報告している[2]こと，本自動分包機は，カセット装填部位の最上段と最下段では約87cmの落下差があることから，錠剤が分包される際に錠剤が落下する高さが錠剤の傷の要因になる可能性が高いと考えられる．通常，カセットの設置位置は，ユヤマ㈱があらかじめ測定した個々の錠剤の落下時の跳ね返りの大きさと錠剤の強度に基づいて決められているが，その位置に空きカセットがない場合は，強制的に空きのある場所に設置することがある．そこで，本検討ではD錠のカセットの設置位置を，最上段，中段目および最下段の3カ所とし，落下高さは，おのおの135.5，92.0および48.6cmである．

分包と評価：D錠が他剤と併用された場合を想定し，①D錠を2錠/包，②(D錠＋ベゲタミン®錠-A)/包および③(D錠＋ユーロジン®錠)/包について分包試験を行い，分包数はD錠が向精神薬であることから14日分を想定し，14包とした．その形状と色調の変化を分包直後，1週間後，2週間後および4週間後に観察した．また，カセット充填1カ月後と3カ月後に再度分包して，分包後4週間後まで錠剤の破損や色調の変化がないか目視により観察した．なお，ベゲタミン®錠-AおよびユーロジンR錠のカセット設置位置は，当院の調剤業務で設置されている位置，下段からそれぞれ4段目および2段目とした．

2. D錠の服用性に関する患者意識調査

対象患者：対象は，D錠を服用した経験がある入院患者62名(男性33名，女性29名；精神科・移植外科・耳鼻科・皮膚科・循環器内科・消化器内科・整形外科・泌尿器科・呼吸器内科・血液内科・眼科・産婦人科・心臓外科・脳神経外科)とした．

アンケート調査：アンケート用紙を用いて聞き取り形式にて実施した．アンケート内容は，薬の剤形に関する嗜好性，D錠の服用性，利便性に関して焦点をあて，D錠の服用感，利点，欠点等の各項目の設問で構成した．また，62名中7名に関しては入院中レンドルミン錠(素錠)からの変更であったため，両剤の相違についても質問を追加して行った．

結　果

1. ブロチゾラム口腔内崩壊錠の自動分包機調剤後における形状および色調変化の検討

検討1：自動分包機のカセット内にセットした錠剤の形状および色調の変化についての検討

D錠をカセットに充填してから1カ月および3カ月後の形状および色調の変化を観察したところ，いずれの検討項目においても変化は認められなかった(変化が認められないため，データおよび画像は示さず)．

検討2：自動分包機のカセット位置(高さ)の違いおよび他錠剤との同時分包後の形状および色調の変化についての検討

D錠充填カセット位置を外輪の最上段，中段および最

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

下段に設置した後，一包化分包を行ったところ，いずれの設置箇所から分包しても①D錠を2錠/包，②(D錠＋ベゲタミン®錠-A)/包および③(D錠＋ユーロジン®錠)/包に破損は認められなかった(表1)(変化が認められないため，画像は示さず)．

D錠を2錠/包となるように充填1カ月後および3カ月後に再度分包しても分包直後に破損は認められず，分包1，2および4週間後においても形状および色調には変化が認められなかった(変化が認められないため，データおよび画像は示さず)．

2. D錠の服用性に関する患者意識調査

D錠に関する質問の前にこれまでの服薬状況について質問したところ，図1Aに示すように54%の患者が「薬を飲みにくいと感じたことがある(31%)」あるいは「時々ある(23%)」と回答した．これまで服用した薬のなかで一番飲みにくかった薬を選択する質問では，散剤が最も多く(34%)，錠剤(11%)，カプセル剤(8%)，水剤(5%)の順であった(図1B)．また一番飲みやすかった薬としては，錠剤(41%)，カプセル剤(6%)，水剤(5%)であった(図1C)．

実際にD錠を水なしで服用したかについての質問に対して，水なしで服用した患者は26%で，水で服用した患者は74%であった(図2)．水で服用した理由としては，「気づかずに水で飲んでしまった」(24名；39%)，「他に水で飲む薬剤があった」(21名；34%)，「水なしでは飲みたくなかった」(10名；16%)等が挙げられた．味

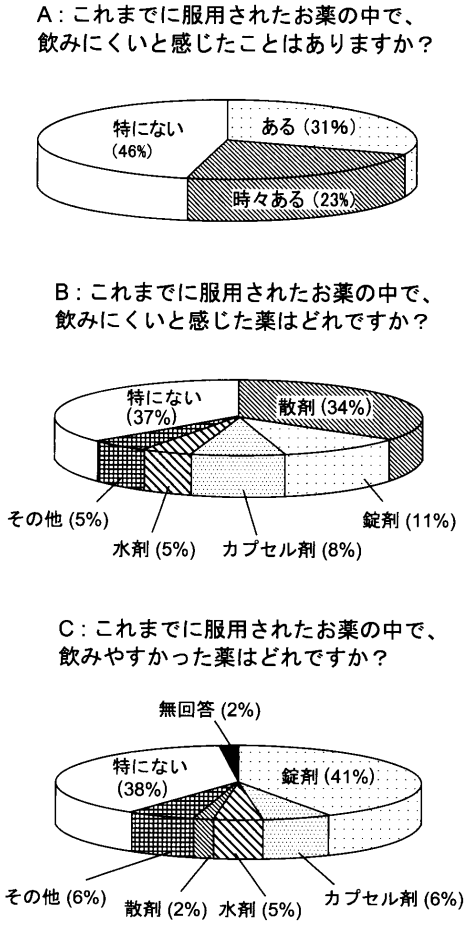

図1. レンドルミン®D錠を服用している入院患者の服薬状況(1)

表1. 自動分包機のカセット位置(高さ)の違いおよび他錠剤との同時分包後の形状および色調の変化についての検討

①カセット充填直後にD錠を2錠分包した場合(形状・色調変化のあった分包数／総分包数)

カセット位置	分包直後	分包1週間後	分包2週間後	分包4週間後
最上段	0/14	0/14	0/14	0/14
中段	0/14	0/14	0/14	0/14
最下段	0/14	0/14	0/14	0/14

②カセット充填直後にD錠およびベゲタミン®錠-Aを各1錠分包した場合(形状・色調変化のあった分包数／総分包数)

カセット位置	分包直後	分包1週間後	分包2週間後	分包4週間後
最上段	0/14	0/14	0/14	0/14

③カセット充填直後にD錠およびユーロジン®錠を各1錠分包した場合(形状・色調変化のあった分包数／総分包数)

カセット位置	分包直後	分包1週間後	分包2週間後	分包4週間後
最上段	0/14	0/14	0/14	0/14

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

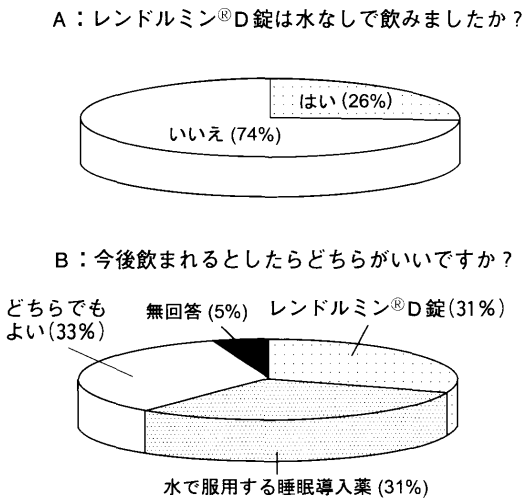

図2. レンドルミン®D錠を服用している入院患者の服薬状況(2)

に関しては，水なしで服用した患者の44%が「味はよかった」，50%は「どちらでもない」と回答し，1名は「味がよくなかった」と回答した．

D錠の良いところと良くないところについて質問したところ，D錠の良いところとして「水や白湯などの飲み物がいらない」15名，「味が良い」4名，「特になし」38名であった．その他の意見として「すぐ溶ける」，「飲みやすい」が挙げられた(表2)．

一方，良くなかったところについては，「水で服用しなくてはいけない薬があるのでD錠の意味がない」15名，「水なしで飲むのに不安に感じる」8名であった(表3)．

この62症例のうち，7例はレンドルミン錠からレンドルミン®D錠へ切り換えをした患者であった．この切り換えに際してD錠の効果について質問した．その結果，「レンドルミン錠とかわりなかった」2名，「レンドルミンより眠りにつくのが遅くなった」2名，「レンドルミンより早く眠りにつくことができた」1名であった(表4)．

D錠と従来通り水で服用する睡眠剤または睡眠導入剤を選べるとしたらどちらを選択するか質問した結果，「D錠」19名(31%)，「水で服用する睡眠導入剤」19名(31%)および「どちらでもよい」21名(33%)であった(図2B)．

表2. レンドルミン®D錠の良いところはどんなところですか？

項目(複数回答可)	人数
1：水や白湯などの飲み物がいらない	15
2：味が良い	4
3：特になし	38
4：その他	8
・すぐに溶ける	
・飲みやすい	
5：無回答	3

表3. レンドルミン®D錠の良くないところはどんなところですか？

項目(複数回答可)	人数
1：水なしで飲むのが不安に感じる	8
2：味が悪い	1
3：こわれやすい	1
4：(就寝前に服用する他の薬がある患者さんのみ)	
水で服用しなくてはいけない薬があるのでD錠の意味がない	15
5：特になし	37
6：その他	3
・噛んで飲むのが苦手	
・口に残る感じがする	
7：無回答	3

表4. レンドルミン®D錠の効果はいかがでしたか？

項目(62名中D錠へ切り換えた7名のみ回答)	人数
1：レンドルミン錠とかわりなかった	2
2：レンドルミン錠よりぐっすりと深く眠れた	0
3：レンドルミン錠より夜中に何度か目が覚めた	0
4：レンドルミン錠より早く眠りにつくことができた	1
5：レンドルミン錠より眠りにつくのが遅くなった	2
6：その他	1
・ぼっとした感じが残る	
7：無回答	1

考　　察

近年，コンプライアンスの向上や高齢者および小児の服用性を改善すること等を目的とした製剤開発により，種々の口腔内崩壊錠が発売されている．口腔内崩壊錠も他の錠剤と同様に，自動分包機による調剤が望まれることが予想される．今回，通常想定され得る条件下において自動分包機を用いたところ，問題となると予想された形状および色調の変化は認められなかった．この結果から，D錠はカセット内で少なくとも3カ月は保管が可能であり，日常調剤において一包化調剤する場合でも十分な製剤強度を有していることが明らかとなった．したがって，本検討より一包化調剤が可能であることから，複数の薬剤を併用している患者またはPTPシートから錠剤を押し出すことが困難な患者のコンプライアンスの向上や，介護者による服薬援助がしやすくなることが期待される．新規の薬剤を調剤する際には，本検討と同様に自動分包機への適応性を検討した上で，さらなる患者

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

サービスの向上へとつなげる必要があると示唆される．

患者意識調査では，5割以上(54%)の患者が「薬を飲みにくいと感じたことがある／時々ある」と回答していた．また服用しにくい剤形として散剤(34%)，服用しやすい剤形として錠剤(41%)を回答しており，剤形は服用感へ影響を与えている要因であることが示唆される．このような患者には，服用状況や嗜好性に合わせた剤形選択が必要であると思われる．

D錠に関する質問において，実際にD錠を水で服用した患者は74%と高い割合であった．その理由として多かった回答は「気づかずに水で飲んでしまった」，「他に水で飲む薬剤があった」ことが挙げられ，このうち9名は両方を回答した．これらの結果は，対象が入院患者であり，睡眠導入剤以外に服用する薬がある患者が多かったことが要因のひとつとして挙げられる．また，水で内服する習慣から水なしで飲むことに不安や抵抗感があると答えた患者も少なくなかった．したがって，薬剤を複数内服している場合は，1種類のみ水なしで服用できる薬剤であっても，その他の薬剤が水で服用するものであれば，口腔内崩壊錠としての利便性が生かされないこととなるようである．しかし，手術前後や水が飲めないあるいは制限されている場合，夜中に目が覚めて寝付けないときの追加睡眠薬として単剤で内服する場合など，水が飲めないあるいは水が手元にない場合を想定すると有用性は高いと思われる．今回は入院患者のみを対象としてアンケートを実施したが，水なしで服用できる薬剤の便宜性についての外来患者を対象とした調査では，どんな時に便利かの質問については，就寝前，旅行中に便利であると回答している[3]．したがって，外来患者を対象とすると，旅行中や出張先など水なしでも飲めるという利点が生かされる機会が多くなり，その割合が増えることが予想される．今後外来患者についても同様のアンケートを行い，その利便性についてさらに調査する必要があると思われる．

レンドルミン錠からD錠への切り換えをした際のD錠の効果は，レンドルミン錠と比べ「かわりなかった」または「眠りにつくのが遅くなった」，「早く眠りにつくことができた」と患者個々に感じ方が異なる結果であった．D錠は水とともに服用しても水なしで服用しても，レンドルミン錠と生物学的に同等であることが証明されている[4]ことから，いずれの服用法にも対応できるという点ではD錠で対応可能な場面が多いと思われる．また，本調査においてD錠は「こわれやすい」と感じている患者がいたが，本研究において一包化分包によって形状および色調の変化は認められなかった．したがって，こうした不安を有する患者を含めD錠を服用する患者に対しては，本剤の製剤学的な情報を提供する必要があると思われる．さらに，味に関しての質問では，「味が良くなかった」と回答した患者は少なかったことから，本製剤に添加されている乳糖やアスパルテームにより，口腔内で溶解した場合に感じる甘味は，コンプライアンスに影響を与えないものと思われる．

以上の結果から，患者個々の嗜好性に合わせて水で飲む薬，水なしでも飲める薬が選択できるということを含めて薬剤師が情報提供していくことが必要である．また，D錠のみ服用する患者に服薬指導を行う場合には，水で服用する必要がないこと，水などで服用しなくても薬効に影響を与えないこと，製剤学的特長や味についても十分に説明する必要があると思われる．今後，さらに患者の多様なニーズに答えられるような製剤開発を製薬企業に期待したい．

引用文献

1) 尾鳥勝也，矢後和夫，ファモチジン新口腔内崩壊錠の自動分包機調剤における実地検証，*Progress in Medicine*, **21**, 725–728 (2001).
2) 緒方賢次，高村徳人，山口長三郎，日高宗明，山崎啓之，奥村学，児玉裕文，有森和彦，市販の速崩壊錠の自動錠剤分包機への適応性，日本病院薬剤師会雑誌，**39**, 719–722 (2003).
3) 矢後和夫，黒山政一，尾鳥勝也，口腔内崩壊錠に対する患者アンケートを中心に，新薬と治療，**47**, 14–17 (1997).
4) 樽井佐千代，多々見真司，五十嵐隆，関野久邦，健常成人におけるブロチゾラム口腔内崩壊錠の生物学的同等性試験，新薬と臨床，**51**, 480–488 (2002).

NII-Electronic Library Service