

後発医薬品（酸化マグネシウム細粒製剤）の製剤特性と 服用感・利便性の評価

高知大学医学部附属病院薬剤部

小松仁美 齋藤雅恵 平田 歩
長崎志津 森田靖代 吉岡三郎
宮村充彦

EVALUATION OF FORMULATION PROPERTIES, MOUTHFEEL AND CONVENIENCE OF GENERIC PRODUCTS (FINE GRANULES OF MAGNESIUM OXIDE)

Hitomi KOMATSU, Masae SAITO, Ayumu HIRATA, Shizu NAGASAKI,
Yasuyo MORITA, Saburo YOSHIOKA and Mitsuhiko MIYAMURA

Department of Pharmacy, Kochi Medical School Hospital
185-1 Kohasu, Okou-cho, Nankoku-shi, Kochi, 783-8505 Japan

Abstract

Magnesium oxide, which is frequently used as an antacid and laxative, is widely used as a heavy preparation in the clinic. However, it has some disadvantages, such as causing discomfort when taken, having an unpleasant feel and taste and being a heavy formulation, all of which cause a reduction in patient adherence. To solve these issues, generic products have been developed with a unique formulation design, such as 83% “Kenei” fine granules of magnesium oxide. Currently, in our hospital, we have made changes to the formulation dosage and use the 83% fine granule formulation. We investigated the effect the new formulation property (fine granules) had on patient adherence, using a survey. Indicators such as “residual feel in the mouth”, “taste” and “mouthfeel” were evaluated, and overall it was found that the new formulation was useful. However, patient opinion regarding the “convenience of opening the medicine packet” was that “it was harder to open”, and so this should be improved in the future. The survey suggests that the improved formulation consisting of fine granules of magnesium oxide improved patient perception of the drug and could contribute significantly to the improvement of patient adherence.

Key words : magnesium oxide, generic products, mouthfeel, convenience

要 旨

制酸剤や緩下剤として繁用される酸化マグネシウムは、临床上、重質製剤が多く使用されてきた。しかしながら、重質製剤は、服用時の不快感、さらには特有の不快感を感じる等の欠点が指摘され、アドヒアランスの低下が懸念されていた。これらの問題を解消するため、独自の製剤設計による後発医薬品：酸化マグネシウム細粒 83%「ケンエー」が開発・上市された。今回、当院において、重質製剤から細粒 83%製剤へ剤形変更を行った。その過程において、細粒剤の製剤特性が患者のアドヒアランスに及ぼす影響を検討するために、服用感および利便性等についてアンケート調査を行った結果、「味」、「服用感」、「口腔内残存感」の項目において「良い」という方向への評価が得られた。一方、「開封操作の利便性」においては、「材質が硬く力がある」という意見が認められ、改良すべき点が明らかとなった。今回の調査から、細粒製剤への製剤改良は、服用感を改善することによって、患者のアドヒアランスの向上に大きく寄与できたものと評価した。

緒 言

酸化マグネシウムは、主に胃内における制酸作用と腸内における緩下作用を持ち、多岐にわたって汎用されている。剤形は散剤・錠剤が主流であり、散剤は服用時に口内に拡散し、ザラザラ感や義歯の隙間に入り痛みを感じる等の不快感があり、さらには酸化マグネシウム特有の不快感も感じる等、アドヒアランスの低下が懸念されていた¹⁾²⁾。従来の散剤である重質酸化マグネシウムは、質が緻密な粉末または粒で、比重は約 3.0～3.6、酸に対する溶解速度は軽質に比べて遅く、においはないがやや“土様”の味がある³⁾。そこで、2010年12月にアドヒアランスの向上に配慮した後発医薬品、酸化マグネシウム細粒 83%「ケンエー」が上市された。

本製剤は有効成分として酸化マグネシウムを 83.3%含有した細粒剤で、レモン風味の香料を配合することにより、酸化マグネシウム特有の不快感を極力抑え、服用時の不快感を軽減する等、独自の製剤設計を図ったことで、アドヒアランスの向上を指向した製剤である⁴⁾。また、包装材質にアルミニウムを含み、切り口を分かりやすくするなどの改良がなされている。

今回、高知大学医学部附属病院（以下、当院）では、製剤特性を考慮して、2012年2月より従来採用品である重質酸化マグネシウム「ケンエー」（重質製剤）から酸化マグネシウム細粒 83%「ケンエー」（細粒製剤）への採用切り替えを行った。酸化マグネシウム細粒 83%「ケンエー」への採用切り替え理由は、当院の薬事委員会における医薬品選

定基準および後発医薬品選定基準に則り、従来採用品である重質製剤が健栄製薬(株)製品であることから、細粒製剤の治療学的同等性および医薬品情報データの優位性等を考慮した。そこで、細粒製剤の製剤特性が患者のアドヒアランスに及ぼす影響を検討するために、重質製剤と細粒製剤の味、服用感および開封操作の利便性について、患者を対象としたアンケート調査により両者の比較検討および評価を行った。

方 法

調査方法・期間：当院の入院および外来患者のうち、重質製剤の服用経験を有し、2012年2月の採用切り替え後、細粒製剤を変更服用中の患者を対象とした。患者は、当院の総合医療情報システム IMIS (Integrated Medical Information System) データベースより、2011年10月～2012年1月の4カ月間に重質製剤が処方されており、継続して2012年2月より細粒製剤が処方されている患者を抽出した。

入院患者には、当院病棟スタッフが服薬指導時にアンケートを配布し、次回訪問時に回収した。外来患者には、薬剤もしくは院外処方箋とともにアンケート用紙、お薬変更の案内を配布し、次回来院時に回収した。アンケート調査期間は2012年2月～4月までの3カ月間とした。

本研究の趣旨や使用目的などを十分に説明したうえで同意を得た。なお、本調査は、高知大学医学部倫理委員会の承認を得て実施した（承認番号：23-122）。

酸化マグネシウム製剤に関するアンケート調査

このたび便秘薬のお薬が変わりました。新しいお薬は味、および形状を変更した製剤です。1回分の服用量が変わりますが、成分や効き目は今までのお薬と同じです。当院では、「今までのお薬」と「新しいお薬」について、味、服用感及び開封操作の利便性等について調査を行いますので、ご協力いただきますようお願いいたします。なおご記入いただいた調査内容については、当該目的以外には使用いたしません。

性別:(男・女) 年齢:()歳 受診診療科:()科

あてはまると思う番号またはアルファベットに○をつけてください。

【今までのお薬(酸化マグネシウム)について】

① 味は? 1. 2. 3. 4. 5.
良い ふうふう 悪い

② 服用感は? 1. 2. 3. 4. 5.
良い ふうふう 悪い

⇒ ②において 4, 5. と答えた方へ、その理由は? (複数回答可)
〔 a. ザラザラする b. 入れ歯や差し歯に詰まり痛い c. むせることがある d. その他() 〕

③ 服用後、口腔内の残存感は? 1. 2. 3. 4. 5.
良い ふうふう 悪い

④ 包装は開けやすいですか? 1. 2. 3. 4. 5.
良い ふうふう 悪い

⇒ ④において 4, 5. と答えた方へ、その理由は? (複数回答可)
〔 a. 切り口が分かりにくい b. 材質が硬く力がある c. その他() 〕

【総合評価】

⑨ 服用しやすいのは? [a. 今までのお薬 b. 新しいお薬 c. どちらでもない]
 ⑩ その理由は? ()

ご協力ありがとうございました。
 次回来院時に、当院薬剤部 ⑤番窓口前(薬剤部アンケート回収ボックス)までご持参ください。

【新しいお薬(酸化マグネシウム細粒83%「ケンエー」)について】

⑤ 味は? 1. 2. 3. 4. 5.
良い ふうふう 悪い

⑥ 服用感は? 1. 2. 3. 4. 5.
良い ふうふう 悪い

⇒ ⑥において 4, 5. と答えた方へ、その理由は? (複数回答可)
〔 a. ザラザラする b. 入れ歯や差し歯に詰まり痛い c. むせることがある d. その他() 〕

⑦ 服用後、口腔内の残存感は? 1. 2. 3. 4. 5.
良い ふうふう 悪い

⑧ 包装は開けやすいですか? 1. 2. 3. 4. 5.
良い ふうふう 悪い

⇒ ⑧において 4, 5. と答えた方へ、その理由は? (複数回答可)
〔 a. 切り口が分かりにくい b. 材質が硬く力がある c. その他() 〕

〈お問い合わせ先〉
 高知大学医学部附属病院 薬剤部
 TEL.088-880-2548 (平日 8:30~17:15)

図1 アンケート用紙

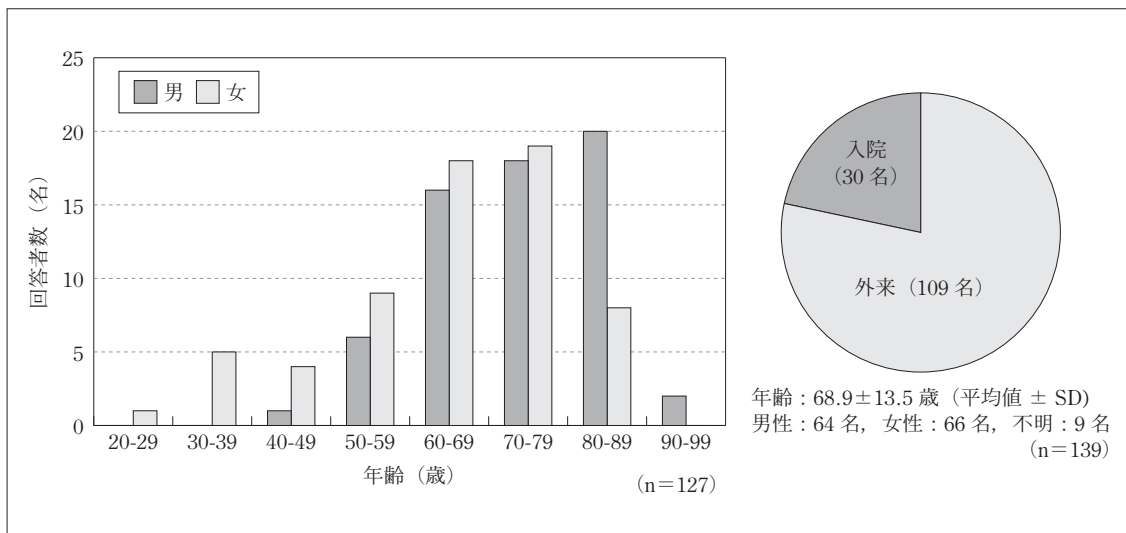


図2 患者背景

調査内容: 変更前・後における味、服用感および利便性等について、アンケート調査を実施した。アンケート調査は、無記名アンケート用紙 (図1) を用いて、個人を特定できないような形で調査を実施し、調査項目以外に性別、年齢、受診診療科名の記載を得た。

調査項目は、これまでの剤形別における服用性に関する調査報告^{5)~8)} およびバリアフリー製剤の評価⁹⁾ を参考にし、患者のアドヒアランスに影響を及ぼすと考えられている因子のうち、剤形および包装に関する設問 (「味」、「服用感」、「口腔内残存感」

および「開封操作の利便性」) の6項目を変更前・後で比較し、最後に「総合評価」の2設問を加えた14項目に対して選択形式または記述形式とした。各項目の評価は、「良い」が1、「やや良い」が2、「ふうふう」が3、「やや悪い」が4、「悪い」が5の五段階評価として集計した。

なお、アンケート用紙配布時、アンケートの目的および回答は自由意思であること、データの使用方法ならびにデータは当該目的以外には使用しないことを事前に説明した。また、アンケートの集計においては倫理面への配慮として、個人情報の取り扱い

表1 各調査項目の回答スコア値の比較

調査項目	対 照	Mean ± SD	Wilcoxon 順位検定
味	重質製剤	2.93 ± 0.83	p < 0.01 n = 130
	細粒製剤	2.38 ± 0.97	
服用感	重質製剤	3.13 ± 1.09	p < 0.01 n = 130
	細粒製剤	2.28 ± 1.04	
口腔内残存感	重質製剤	3.29 ± 1.21	p < 0.01 n = 130
	細粒製剤	2.20 ± 1.06	
利便性	重質製剤	2.67 ± 1.13	p < 0.05 n = 125
	細粒製剤	2.40 ± 1.19	

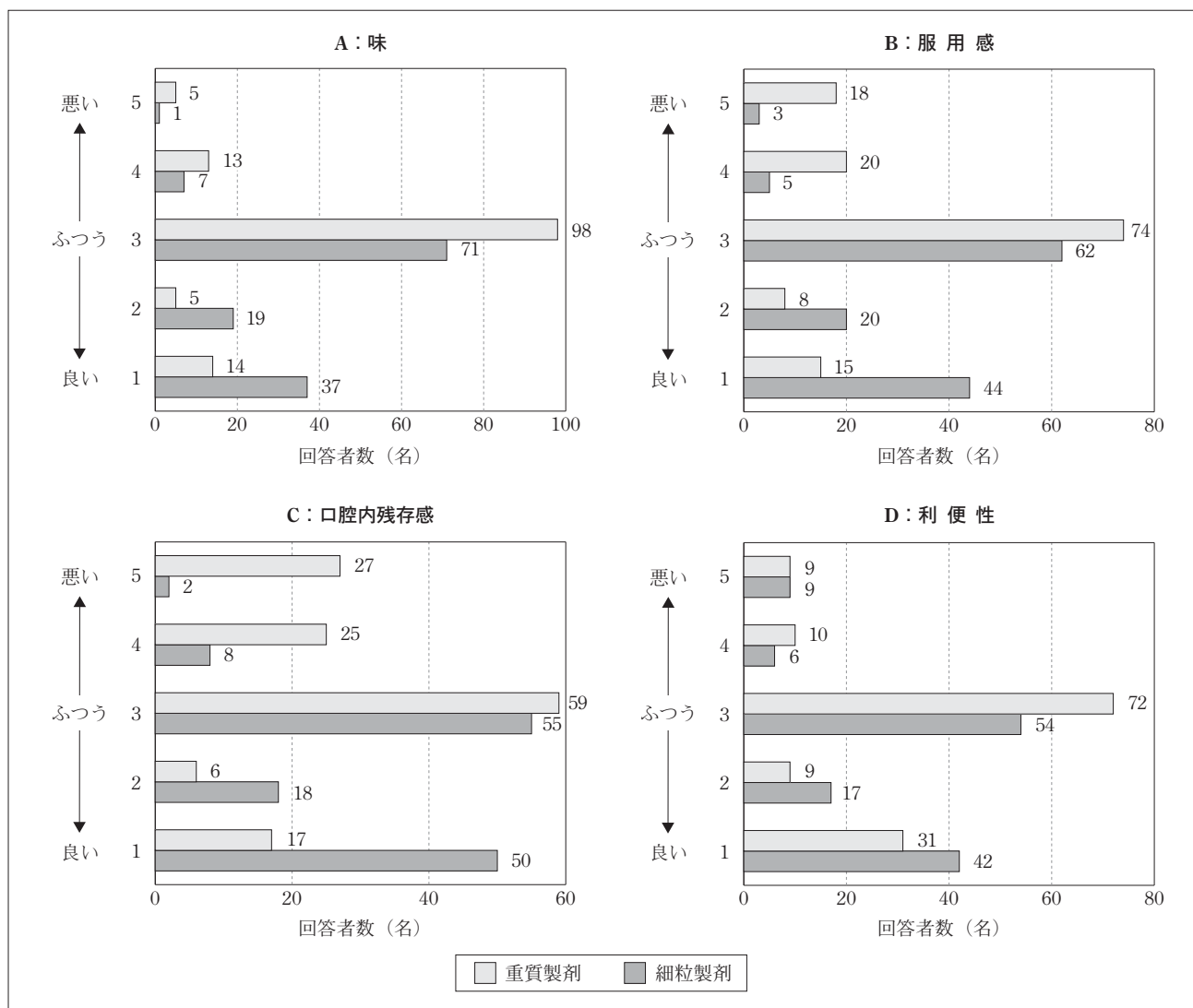


図3 各調査項目の回答内訳

に特別の配慮を行った。

統計解析：集計結果は平均値 ± 標準偏差 (Mean ± SD) で表し、重質製剤と細粒製剤の比較は、項目ごとに Wilcoxon 符号付き順位検定を用い、危険

率が5%未満を有意差ありとした。また、各項目において重質製剤および細粒製剤の両製剤について回答がないものは欠損データとして扱った。

表2 重質製剤において「やや悪い」・「悪い」と回答した患者のスコア値の変化

調査項目	対 照	Mean ± SD	Wilcoxon 順位検定
味	重質製剤	4.28 ± 0.46	p < 0.01 n = 18
	細粒製剤	1.83 ± 1.15	
服用感	重質製剤	4.47 ± 0.51	p < 0.01 n = 38
	細粒製剤	1.76 ± 0.85	
口腔内残存感	重質製剤	4.52 ± 0.50	p < 0.01 n = 52
	細粒製剤	1.96 ± 1.01	
利便性	重質製剤	4.47 ± 0.51	p < 0.01 n = 19
	細粒製剤	2.53 ± 1.26	

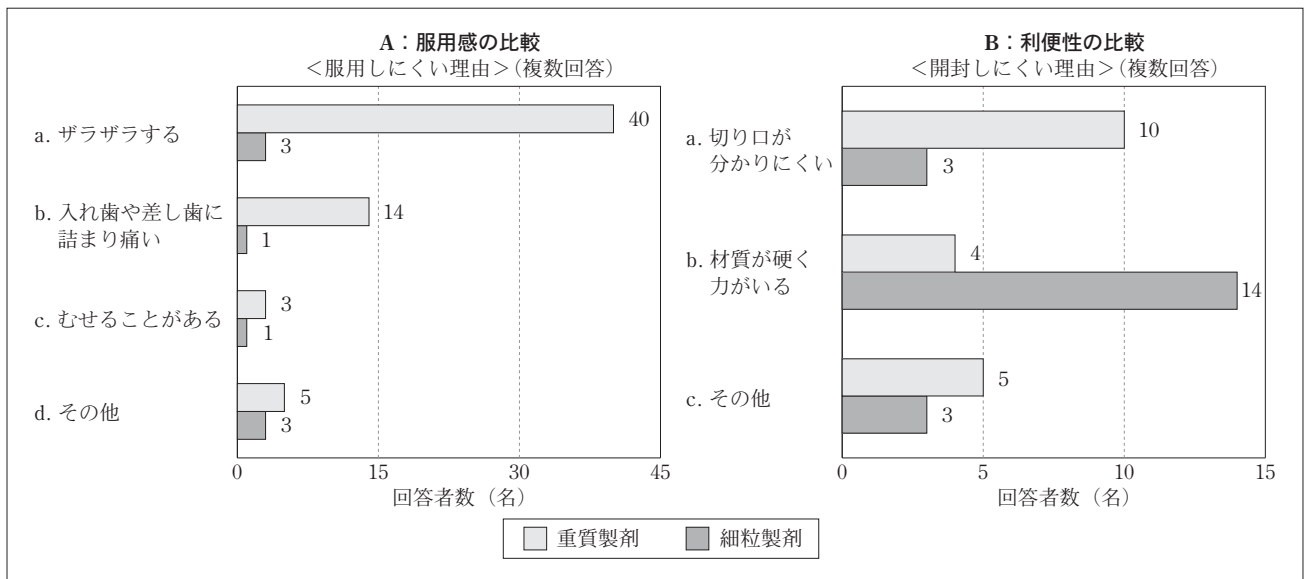


図4 服用・開封しにくい理由

結 果

1. 患者背景

図2に患者背景を示す。257名にアンケートを配布し、139名(アンケート回収率: 54.1%)から回答が得られた。そのうち入院患者は30名で、アンケートを配布した患者全員から回答が得られた。男女比はおよそ1:1、平均年齢は68.9歳であり、60歳~80歳代が全体の78.5%であった。受診診療科は、内科が72名と最も多く、次いで外科が16名、神経科が12名、泌尿器科8名、産科婦人科7名、整形外科5名、放射線科3名、脳神経外科2名、皮膚科1名、総合診療部1名、未記入12名であった。

患者の重質製剤および細粒製剤の服用期間は、そ

れぞれ71.6カ月(5~131カ月)、2.9カ月(2~3カ月)であった。細粒製剤は2012年2月の採用切り替え後の3カ月間が調査期間であったことから、各患者における服用期間に差は認められなかった。

2. 味の比較

重質製剤と細粒製剤の味の比較(設問1, 5)では、評価の数値をスコア化した結果、重質製剤では2.93 ± 0.83に対し、細粒製剤では2.38 ± 0.97と有意に「味が良い」という結果が得られた(p < 0.01)(表1)。重質製剤および細粒製剤ともに「ふつう」の評価がもっとも多かったものの(72.6%; 98名, 52.6%; 71名)、細粒製剤において「やや良い」、「良い」を合わせた評価も多く認められた(14.1%; 19名, 27.4%; 37名)(図3A)。

さらに、「やや悪い」および「悪い」と回答した

患者 (18名) の評価数値をスコア化し、その変化を調べた。その結果、 4.28 ± 0.46 から 1.83 ± 1.15 と有意に「良い」という評価に変化が認められた (表2)。

3. 服用感の比較

重質製剤と細粒製剤の服用感の比較 (設問2, 6) では、評価の数値をスコア化した結果、重質製剤では 3.13 ± 1.09 に対し、細粒製剤では 2.28 ± 1.04 と有意に「服用感が良い」という結果が得られた ($p < 0.01$) (表1)。重質製剤および細粒製剤ともに、「ふつう」の評価がもっとも多かったものの、重質製剤においては、「やや悪い」、「悪い」と評価した患者が38名 (28.1%)、細粒製剤では「やや良い」、「良い」の評価をした患者が64名 (47.8%) 認められた (図3B)。

さらに、「やや悪い」および「悪い」と回答した患者 (38名) の評価数値をスコア化し、その変化を調べた。その結果、 4.47 ± 0.51 から 1.76 ± 0.85 と有意に「良い」という評価に変化が認められた (表2)。

また、「服用しにくい理由」として、重質製剤では、「ザラザラする」「入れ歯や差し歯に詰まり痛い」という項目が多く指摘された (図4A)。

4. 口腔内残存感の比較

口腔内残存感の比較 (設問3, 7) もスコア値は、重質製剤の 3.29 ± 1.21 に対し、細粒製剤では 2.20 ± 1.06 と、有意に「口腔内残存感が良い」という結果が得られた ($p < 0.01$) (表1)。重質製剤および細粒製剤ともに、「ふつう」の評価がもっとも多く、重質製剤においては、「やや悪い」、「悪い」と評価した患者が52名 (38.8%)、一方、細粒製剤は「やや良い」、「良い」の評価をした患者が68名 (51.1%) であった (図3C)。

さらに、「やや悪い」および「悪い」と回答した患者 (52名) の評価数値をスコア化し、その変化を調べた。その結果、 4.52 ± 0.50 から 1.96 ± 1.01 と有意に「良い」という評価に変化が認められた (表2)。

5. 開封操作における利便性の比較

開封操作における利便性の比較 (設問4, 8) は、重質製剤および細粒製剤ともに味や服用感と同様、「ふつう」の回答が多い結果が得られたが (55.0%; 72名, 42.2%; 54名) (図3D)、スコア値に関して

は重質製剤の 2.67 ± 1.13 に対し、細粒製剤では 2.40 ± 1.19 と有意に「利便性が良い」という結果が得られた ($p < 0.05$) (表1)。

さらに、「やや悪い」および「悪い」と回答した患者 (19名) の評価数値をスコア化し、その変化を調べた。その結果、 4.47 ± 0.51 から 2.53 ± 1.26 と有意に「良い」という評価に変化が認められた (表2)。

また、「開封しにくい理由」として、重質製剤では「切り口が分かりにくい」(10名) が多く指摘され、一方、細粒製剤では「材質が硬く力がある」(14名) という回答が最も多い結果となった (図4B)。

6. 総合評価

総合評価として、「服用しやすいのはどちらですか」という設問に対して、重質製剤が16名、細粒製剤が75名、「どちらでもない」と回答した患者が28名であった。無回答の20名を除く119名のうち75名の患者 (63.0%) が細粒製剤を支持し、重質製剤の16名 (13.4%) と比較して有意に服用しやすいという結果が得られた。

細粒製剤を服用しやすいとした回答者の理由としては、「ザラザラ感がなくなった」が14名、「口腔内で溶けやすくなった」が7名、「味がついたため」が6名、その他「粒子が小さくなった」、「包装が開けやすい」などの回答が得られ、重質製剤で多く指摘された問題点が、細粒製剤では解消されているという評価が得られた。一方、従来品である重質製剤を支持した理由としては、「変更品は薬価が高い」、「無味無臭だったから」、「服用量が少ないから」、「薬を包装から出しやすい」などの回答が得られた。さらに、「どちらでもない」と回答した理由としては、「今までの薬とあまり変わらない」、「オブラートに包んで服用するため」等の回答が得られた。

また、細粒製剤の評価と、性別および年齢との間に相関は認められなかった。さらに、対象患者の受診診療科は神経科、老年病科および総合診療部を含めた内科が全体の61.1%を占めていたものの、原疾患は多岐にわたっており、細粒製剤の評価と受診診療科および原疾患との間に関連性は認められなかった。

考 察

酸化マグネシウム細粒製剤への製剤改良は、患者のアドヒアランス向上に寄与するとの考えから、当院では重質製剤から細粒製剤への切り替えを行った。今回、細粒製剤の製剤特性が患者のアドヒアランスに及ぼす影響を検討したところ、重質製剤に比べて細粒製剤が服用しやすいという結果がアンケート調査より得られた。服用感に影響する様々な因子のうち、口腔内残存感は、重質製剤において「やや悪い」、「悪い」と評価した患者が、細粒製剤では「やや良い」、「良い」の評価に移行しており、全対象患者においても変更前後のスコア変化度が最も大きかった結果から、服用感に大きく影響を及ぼしていた可能性が考えられた。いずれの設問に対しても「ふつう」と回答した患者および総合評価において「どちらでもない」と回答した患者は重質製剤でも上手く服用できており、不自由さを感じていないものと推察される。しかしながら、上手く服用できない、味や服用感、口腔内残存感に違和感を覚えながら服用している患者がいることが今回のアンケート調査により認識できた。また、総合評価において年齢との関連性が認められなかった結果は、本調査における対象患者の年齢が 68.9 ± 13.5 歳と高齢であり、60歳～80歳代が全体の78.5%を占めていたことから有意な差が認められなかったと推察される。

また、当院では重質製剤採用中の期間は、経管栄養用チューブを使っての投薬に際しては、マグネシウム錠剤の粉碎指示が処方されていた。重質製剤では水に懸濁しにくく経管栄養用チューブを通過しにくかったのが原因であった²⁾。そのため、細粒製剤採用後は、マグネシウム錠剤の粉碎指示がなくなった。

また、今回検討した細粒製剤である酸化マグネシウム細粒83%「ケンエー」は、1) レモン風味の香料を添加しているので酸化マグネシウム特有の不快感がほとんどない、2) 独自の製剤設計による服用時のザラザラ感を軽減、3) 日局酸化マグネシウムに比べて水に懸濁しやすく、より細かい粒子に崩壊、4) 日局酸化マグネシウムと生物学的に同等な製剤であること、を特徴としており、今回、アンケート調査結果よりその特長が裏付けされた形となった。

一方、開封操作において、切り口を分かりやすくするといった改良がなされていたが、包装材質がセロファンからアルミニウムを含んだ材質に変更となり、重質製剤と比較して有意に利便性が良い結果が得られたものの、開封強度が強くなったことで、手指機能低下患者の場合は今まで以上に開封する力が必要となった¹⁰⁾¹¹⁾ ことで、「材質が硬く力がある」という意見も認められた。この点については、さらに改良が必要であることを、製薬企業にフィードバックしていきたいと考える。

また、今回行ったのは服用感、利便性等のアンケート調査であったが、総合評価の意見として少数ながら「薬価が高いので」との回答も得られたが、これは薬価が1gあたり1.47円から13.6円になり、患者負担額が増額したことによるものと考えられた。さらに患者の意見も傾聴していくことは今後の課題と思われた。

以上の結果から、酸化マグネシウム重質製剤から酸化マグネシウム細粒製剤への製剤改良、すなわち、レモン風味の香料を配合することにより、酸化マグネシウム特有の不快感を極力抑え、また、独自の製剤設計により、服用時の不快感を軽減する等の改良は、患者にとってアドヒアランスの向上に大きく寄与できたものと評価した。

引用文献

- 1) 井上修司, 中川美幸, 馬場智子, 長南玲子, 小島麻里, 来栖 猛, 濱武久美子, 蛭田千昭, 堀田総一, 江尻成昭: 酸化マグネシウムの細粒剤と製剤工夫された錠剤(マグミット®錠)の比較—患者満足度および利便性・有益性の観点から—. 日病薬誌 2005; **41**: 867-871.
- 2) 山内由美子, 林 高弘, 三木久子, 鈴木孝幸, 尾関克明, 矢野裕章: 酸化マグネシウム製剤の先発医薬品と後発医薬品における服用感と開封操作の利便性の比較. 日病薬誌 2011; **47**: 1580-1584.
- 3) 第十六改正日本薬局方解説書. pp.C-1771-C-1772, 廣川書店, 東京, 2006.
- 4) 酸化マグネシウム細粒83%「ケンエー」インタビューフォーム, 日本標準商品分類番号: 872344, 872355, 健栄製薬株式会社, 2011.
- 5) 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**: 1396-1400.
- 6) 天正雅美, 齊藤和彦, 橋本保彦, 澤 温: 服薬に対する患者の意識と抱えている問題点. 日病薬誌 2008; **44**: 767-769.
- 7) 名取伸行, 花輪和己, 鈴木正彦, 花輪剛久, 小口敏夫:

- 内服薬の服用性と望まれる投与剤形に関する調査：患者を含めた職種間の比較. 医療薬学 2008 ; **34**: 289-296.
- 8) 伊東明彦：成人患者におけるL-カルボシステイン（ムコダイン[®]）のドライシロップ剤および錠剤を対象とした服用性に関する調査. 医療薬学 2012 ; **38**: 414-422.
- 9) 花輪剛久：高齢者にやさしいバリアフリー製剤. 月刊薬事 2011 ; **53**: 531-538.
- 10) 彦田絵美, 高橋瑞穂, 柳川忠二, 小名木敦雄, 柴田家門, 定本清美：散剤・顆粒剤分包包装の開封性評価—障害患者に必要な条件の検討—. 医療薬学 2007 ; **33**: 840-846.
- 11) 倭文啓恵, 草本枝里子, 津田識史, 石井照恵, 彦田絵美, 佐伯 剛, 高橋瑞穂, 定本清美：散剤包装の開封性評価—高齢者に必要な条件の検討—. 医療薬学 2011 ; **37**: 165-172.
-