

Assessment of Compliance with Instructions for Administering Medicinal Dry Syrups to Infants (2) Survey of Acceptability of Theophylline Dry Syrup and Evaluation of Stability of Theophylline after Admixture with Various Diluents

Minae Isawa¹⁾, Takahiko Koizumi¹⁾, Satomi Horieya¹⁾, Miwako Kobayashi²⁾,
Masataka Mochizuki³⁾, Emi Nakashima^{1)*}

1) Department of Pharmaceutics, Kyoritsu College of Pharmacy, 1-5-30, Shibakoen, Minato-ku, Tokyo

2) Kuji Clinic, 4-5-7 Kajino-cho, Koganei-shi, Tokyo

3) Department of Organic and Bio Organic Chemistry, Kyoritsu College of Pharmacy, 1-5-30, Shibakoen, Minato-ku, Tokyo

(Received June 9, 2003
Accepted September 26, 2003)

Abstract :

Purpose : Refusal of oral medicinal drugs by infants is a considerable problem for their mothers. We conducted a questionnaire survey to assess the acceptability to infants of various medicinal dry syrups alone or mixed with various fluids, in order to estimate compliance.

Methods: The questionnaire prepared asked 48 mothers with sick infants whether the medicine being mixed with a favorite fluid improved infant acceptability, whether such a mixture was recognized as medicine by the infant, and also asked about their method of storage of such medicine/fluid mixtures. We examined the stability of medicine in various medicine/fluid mixtures. We chose Theodur[®] dry syrup and 3 fluids (orange juice, yogurt and ice cream) as potential masking agents. We also examined the effect of freezing Theodur[®] dry syrup, ice cream and water mixtures at -20 °C for 8 and 24 hours. In order to determine theophylline loss in water-diluted ice cream, ice cream was diluted 10-, 100- and 1000-fold with water, mixed with Theodur[®] dry syrup, and frozen for 8 or 24 hours. In order to evaluate the dissolution characteristics of theophylline from the medicine, theophylline concentrations in Theodur[®] dry syrup/water mixtures were measured at intervals for up to 24 hours. This time course measurement was done for samples without storage and after freezing at -20 °C for 24 hours.

Results : Most of the mothers replied that they mixed the medicine with the infants' favorite fluid. Fifty-two percent of the mothers were concerned that the effectiveness of the medicine might have been reduced by mixing. When they failed to completely administer the mixture, most of the mothers discarded the mixture, but 24% of them kept the mixture in the refrigerator. Theophylline in Theodur[®] dry syrup/fluid mixtures was measured by high-performance liquid chromatography after refrigeration of the mixtures at +4 °C for 8 hours. There was no change in the theophylline concentration of Theodur[®] dry syrup/fluid mixtures after 8 hours. The only exception was for the medicine/ice cream mixture after 8 hours freezing; the theophylline concentration was reduced to 94%. However, Theodur[®] dry syrup/water mixture lost 45 % of the medicine after 8 hours of freezing. When dissolution ratios of theophylline in solution were compared in samples without storage and after 24 hours freezing at -20 °C, the frozen samples showed reduced concentrations.

Conclusions: Most mothers mixed medicine with the infant's favorite fluid in order to get better compliance from the infant patients. The effect of mixing the medicines with such fluids should be objectively examined.

Keywords : infant, stability, freezing, dissolution, theophylline

Introduction

Refusal of perlingual administration of medicine by infants is a considerable problem. An important aspect of the pharmacist's role lies in providing patients with information about prescribed drugs, partly in order to improve compliance. However, little is known about how to overcome infants' refusal to take medicine if the taste and/or smell are unacceptable. One strategy used by mothers is to mix the medicine with the infant's favorite fluids. In order to increase our knowledge, we have carried out a survey to assess the current

status of medicinal ingestion by infants.

Since the results showed that most mothers mix medicines with taste-masking agents to improve the acceptability to infants, it is important to know whether medicines are stable in medicine/fluid mixtures. Ice cream has been used by mothers because it was deemed most agreeable food as a mixing agent¹⁾; however, one must consider the effect of the a mixing agent during freezing²⁻⁶⁾. So we also examined the effect of freezing medicine/ice cream mixtures on the stability of the medicine. Theodur[®] dry syrup, which is used for asthma therapy, was chosen as a model, because good

compliance is very important for infants with asthma. Failure to take medicines at assigned times can have serious consequences.

Materials and Methods

1. Survey on medicinal ingestion by infants

Questionnaires were distributed to 48 mothers having sick infants from June to July in 2002. The questionnaire was carried out without registration and by random selection. The items in the questionnaire are shown in **Table 1**.

2. Stability of Theophylline after Dilution

Test medicine

We used the 1 gram aliquots of Theodur[®] dry syrup (Mitsubishi Pharma Corporation, Tokyo, Lot No.DN5), containing 200 mg of theophylline. Pure theophylline (WAKO Pure Chemical Industries, Ltd., Tokyo, Lot No.KCJ4017) was used as a standard for measurement.

Table 1. The questionnaire survey: content and results

n = 48

1) Average age of the infant patient	2.8 ± 1.90 years
Male	21 (43.7%)
Female	25 (52.1%)
No information	2 (4.17%)
Average age of the mother	34.0 ± 3.19 years
2) Do you mix the medicine with anything before administration?	
Yes	41 (85.4%)
No	7 (14.6%)
3) What do you mix it with? (multiple responses)	
Tepid water and / or water	15 (31.3%) (respectively)
Pharmaceutical syrup	15 (31.3%)
Yogurt and / or ice cream	14 (29.2%)
Orange juice and / or electrolyte Solution	4 (8.3%) (respectively)
Others	8 (16.7%)
4) If the medicine was mixed, did it become more difficult to take?	
Yes	23 (47.9%)
No	14 (29.2%)
No response	11 (22.9%)
5) If the medicine was mixed, do you think its effects and properties may have been changed?	
Yes	25 (52.1%)
No	23 (47.9%)
6) Who did you ask about the effect of mixing?	
Doctor or nurse	15 (31.3%)
Pharmacist	11 (22.9%)
Checked by yourself	0 (0%)
Did not investigate	5 (10.4%)
Others	0 (0%)
no response	17 (35.4%)
7) Did you preserve the mixture if some was left over?	
Yes	10 (20.8%)
No	38 (79.2%)
8) How did you preserve the mixture?	
At room temperature	5 (10.4%)
In the refrigerator	15 (31.3%)
no response	28 (58.3%)
9) Do you have any other comments?	
The medicine is easy to take when it is mixed with jellylike food and drink; it is too sweet, etc.	

Analytical method

(1) The effect of refrigeration of Theodur[®] dry syrup

To one gram of test medicine, 50 ml of mixing fluid was added. This mixture was agitated and made into a solution with a vortex mixer for 1 hour. To 0.1 ml of this mixture, 0.3 ml of distilled MilliQ water was added, and vortexed. To 0.1 ml of this solution, 0.9 ml of acetonitrile was added, then 0.01 ml of 1 mg/ml -hydroxyethyltheophylline was added as an internal standard (I.S.). This solution was centrifuged at 3500 rpm at 20 °C for 10 minutes. To 0.1 ml of the top layer, 0.9 ml of mobile phase was added. This mixture was filtered through a Millipore membrane, and 30 µl of the filtrate was injected into the high-performance liquid chromatography system at a flow rate of 0.8 ml/min. The column was a Capcell pack C18, 5 µl, 4.6 mm I.D. × 250 mm (Shiseido Fine Chemicals, Tokyo). The detector was set at 260 nm. Authentic theophylline at the concentration of 10 µg/ml and the I.S. were detected as peaks with retention times of 18 min and 25 min, respectively. The calibration curve was prepared with 0, 2.5, 5, 7.5, and 10 µg/ml concentration of Theodur[®] dry syrup.

(2) Dissolution test of Theodur[®] dry syrup

To one gram of test medicine, 50 ml of mixing fluid was added. The analysis method was the same as previously described. The calibration curve was prepared with 0, 2, 3, 5, and 10 µg/ml concentrations of the standard theophylline.

Determination of stability

(1) Stability of theophylline in Theodur[®] dry syrup/fluid mixtures

The fluids chosen to mix with the dry syrup were orange juice (100%), yogurt (sugar less) and ice cream (vanilla flavor, containing 14 % fat). Water was used as a control.

Theophylline in the Theodur[®] dry syrup/fluid mixtures were measured initially and after storage at +4 °C for 8 hours. Similar measurements were made for Theodur[®] dry syrup/ice cream mixtures after 8 hours of freezing at -20 °C.

(2) Determination of Stability of theophylline in Theodur[®] dry syrup/water mixtures

Theophylline concentration in Theodur[®] dry syrup/water mixtures was measured initially and after refrigeration at +4 °C for 8 hours or freezing at -20 °C for 8 hours.

(3) Examination of stability of theophylline in frozen Theodur[®] dry syrup/ice cream/water mixtures

Ice cream was diluted 10-, 100- and 1000-fold with MilliQ water and mixed with Theodur[®] dry syrup. MilliQ water alone without ice cream was used as a control. Theophylline concentration in the mixtures was measured after storage at -20 °C for 8 hours and 24 hours.

The pH of Theodur[®] dry syrup/ice cream/water mixtures was also measured initially and after storage for 8 hours and 24 hours at -20 °C.

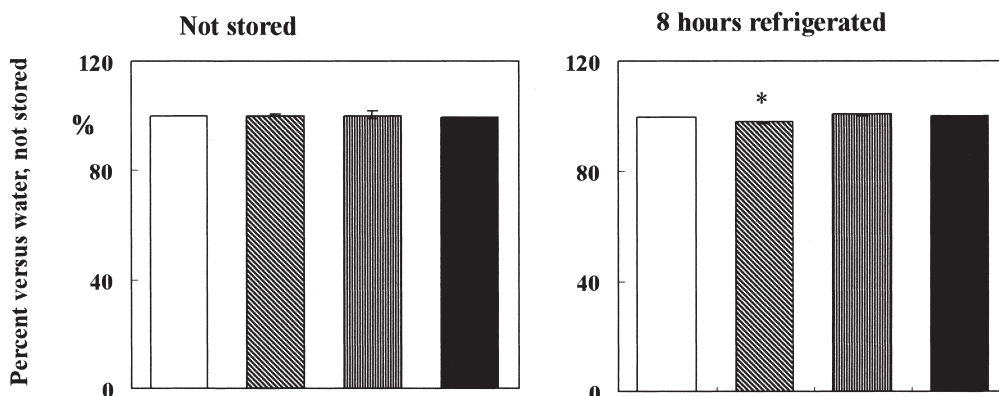


Figure 1. Theophylline concentration of Theodur[®] dry syrup/fluid mixtures without storage (left column) and after refrigeration for 8 hours (right column). Mixed fluids are: ,water (control); ,ice cream; ,orange juice; yogurt. $P < 0.05$ compared with not stored medicine/ice cream mixture. $n=3$ * $P < 0.05$

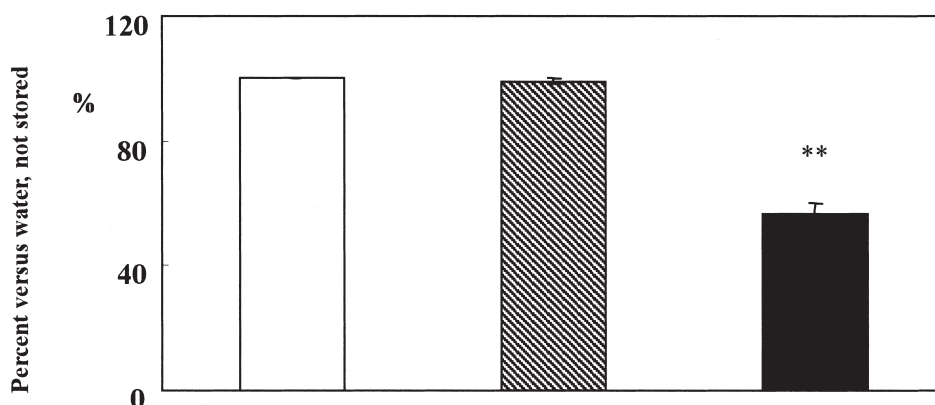


Figure 2. Theophylline concentration of Theodur[®] dry syrup/water mixtures without storage, after refrigeration for 8 hours and after freezing for 8 hours. The storage conditions were: ,not stored (control); ,8 hours refrigeration at +4 ; ,8 hours frozen at -20 . $P < 0.01$ compared with not stored control sample. $n=3$ ** $P < 0.01$

(4) Examination of dissolution of theophylline in frozen Theodur[®] dry syrup/water and ice cream mixtures

Fifty milliliters of water was added to 1.5 grams of Theodur[®] dry syrup, and this mixture were continuously stirred. Theophylline concentration in Theodur[®] dry syrup/water solution mixtures were measured without storage and after freezing at -20 for 24 hours. Aliquots were taken at 0, 10 minutes, 30 minutes, 1 hour, 3 hours, 6 hours and 24 hours from each of the stirred solutions.

Results

1. Survey results

Answers from 48 mothers with sick infants and children were obtained (Table 1). Their sick infants were from 0.8 to 8.5 years old and the mothers were from 26 to 40 years old. More than 80% of the mothers replied that they mixed various fluids with the medicine. Fluids commonly used were tepid water (31%), water (31%), pharmaceutical syrup (31%), ice cream (30%) and yogurt (30%). Fifty-two percent of the mothers were worried about possible changes in the effectiveness of the medicine after mixing. Sixty-five percent of these

mothers consulted with the medical staffs. Many mothers discarded the unused mixtures, but 24% of mothers saved them in the refrigerator.

2. Stability of theophylline after dilution

(1) Stability evaluation of medicine/fluid mixtures

Figure 1 shows the theophylline concentration of Theodur[®] dry syrup/fluid mixtures after 8 hours of refrigeration at +4 . No change in theophylline concentration of mixture was seen except in the ice cream mixture (94%; paired Student's t-test, $P < 0.05$) versus water.

(2) Stability of theophylline in medicine/water mixture after freezing

Figure 2 shows the concentration changes of theophylline in Theodur[®] dry syrup/water mixture after 8 hours freezing at -20 and 8 hours in a refrigerator at +4 . About 45% of theophylline in the water mixture was lost after 8 hours freezing and this was significantly more than after 8 hours refrigeration ($P < 0.01$).

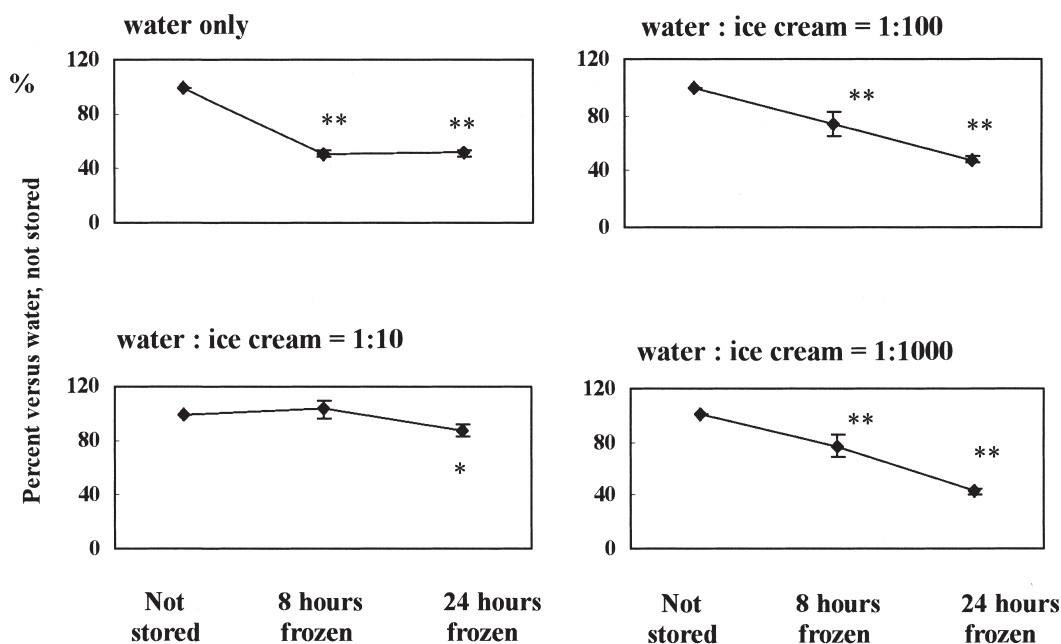


Figure 3. Theophylline concentration-time course of Theodur[®] dry syrup/ice cream/water mixtures without storage, aon after freezing for 8 hours or 24 hours, compared with not stored control sample. Water:ice cream=1:1.0, solution in which the ice cream was diluted 10-fold with MillQ water; Water:ice cream=1:100, 100-fold dilution; Water:ice cream=1:1000, 1000-fold dilution. $P<0.05$ and $P<0.01$ compared with not stored control sample.

n=4 * $P<0.05$, ** $P<0.01$

Table 2. pH values of Theodur[®] dry syrup mixed with water or ice cream diluted 10-, 100- or 1000-fold with MillQ water immediately after mixing and after storage for 8 or 24 hours at -20

n = 3

	Not Stored	8 hours freezing	24 hours freezing
Water	7.02 ± 0.12	6.92 ± 0.02	6.75 ± 0.03
10-fold	7.13 ± 0.02	7.06 ± 0.08	6.90 ± 0.01
100-fold	7.04 ± 0.06	6.91 ± 0.15	6.69 ± 0.007
1000-fold	7.00 ± 0.03	7.02 ± 0.15	6.76 ± 0.01

(3) Stability of theophylline in Theodur[®] dry syrup/ice cream/water mixtures

Figure 3 shows the loss of theophylline after 8 hours and 24 hours freezing of Theodur[®] dry syrup/ice cream/water mixtures. Theophylline was lost from the mixtures in which the ice cream was diluted 100- or 1000-fold, but remained almost intact in the mixture with 10-fold dilution. The latter mixture showed only a slight decrease of theophylline after 24 hours freezing.

Table 2 shows the pH values of the mixtures initially and after storage for 8 hours and 24 hours at -20. No significant changes were observed.

(4) Dissolution characteristic of theophylline in medicine/-water and ice cream mixture after freezing

The dissolution ratio of Theodur[®] dry syrup was 69.60 ± 4.15 % (n=5) as determined from the calibration curve obtained using pure standard theophylline. Figure 4 shows the time course of theophylline concentration in Theodur[®] dry syrup/water mixture samples without storage and after 24 hours freezing at -20. Samples without storage showed 85% dissolution after 1 hour of stirring. In comparison, stirred samples after 24 hours freezing showed only about 60% dissolution at 1 hour and this was significantly different from samples without storage ($P<0.01$). The 3 hours and 6 hours samples from 24 hours freezing showed much lower than dissolution ratios compared with samples without storage ($P<0.01$).

Discussion

The questionnaire survey showed that many mothers mixed their infant's medicine with some favorite fluid to improve its acceptability. Water and pharmaceutical syrup are frequently used for this purpose, but ice cream and yogurt seem to be the most effective mixing agents. It was reported that mixing milk with Clarithromycin dry syrup was effective in taste-masking for adult volunteers⁷⁾. Electrolyte solutions were reported as being non-palatable unless flavored with fruit juices⁸⁾.

The questionnaire to the mothers revealed that they had encountered two major problems when giving medicines to

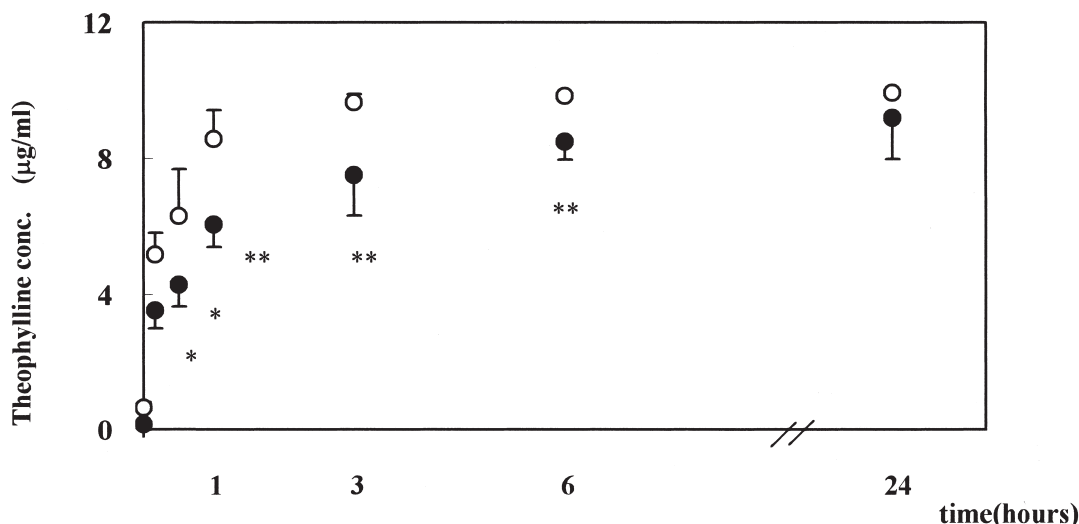


Figure 4. Theophylline concentration-time course of Theodur® dry syrup/water mixtures without storage (open circles), and after freezing for 24 hours (close circles). $P < 0.05$ and $P < 0.01$ compared with not stored control sample.

n=4 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

infants. The first was refusal due to unpleasant taste or smell. The second was that infant patients would not always take medicine at designated times. Half of the mothers were worried about the possibility of chemical change if the medicines were mixed with favorite fluids to mask the taste. Therefore, we need to know whether this fear is justified, and also whether such mixtures can be safely stored.

Our results show that theophylline in Theodur® dry syrup/orange juice mixture and Theodur® dry syrup/yogurt mixture was stable for at least 8 hours in a refrigerator at +4 °C. We previously showed that ice cream was the most effective fluid for mixing with various medicines¹⁾, but here we found that when Theodur® dry syrup/ice cream mixture was frozen for over 8 hours, substantial loss of the active drug occurred.

Because Theodur® dry syrup is sustained-release (control released) preparation, it did not completely dissolve upon mixing with water. A dissolution ratio of approximately 85% was obtained for samples without storage even after 1 hour of stirring. As shown in figure 4, dissolution from stirred samples that had first been stored for 24 hours freezing was lower than from samples without storage even after 6 hours of stirring. Samples without storage showed almost 100% dissolution after stirring for 3 hours, whereas samples frozen for 24 hours showed only about 75 % dissolution after stirring for 3 hours. Bioavailability needs to be examined if there is a change in its dissolution characteristics⁹⁻¹⁰⁾.

The drug information leaflet of Theodur® dry syrup recommends that the syrup be stored at ordinary temperature, and refrigeration is not necessary¹¹⁾. Our findings indicate that it is not appropriate to freeze the solution. Bosso et al. reported that the stability of some medicines in injectable solutions depends on the conditions of storage (freezing or cold storage) and the storage time²⁾. It is reported that the stability of β -lactam antibiotics is dependent on the storage

temperature, and storage at -70 °C is recommended³⁾. There is a report that it is not appropriate to freeze solutions⁴⁾. However, if cimetidine admixtures are frozen, the drug remains stable for 30 days⁵⁾, and some drugs are claimed to show long-term stability when frozen⁶⁾. Clearly, further information is needed, and ideally, pharmaceutical companies should examine this point before products are released. The effects of storage temperature and storage time of various drugs need to be examined in detail.

Conclusion

Our conclusions are summarized as follows. (1) The theophylline concentration of Theodur® dry syrup/fluid mixtures remained unchanged on storage at room temperature and at +4 °C, but there was a marked decrease in the case of medicine/ice cream mixtures after 8 hours freezing. (2) The theophylline concentration of Theodur® dry syrup/water mixtures decreased by almost half after 8 hours freezing at -20 °C. (3) The decrease in theophylline concentration of Theodur® dry syrup/water mixtures after 24 hours freezing was greater than that after 8 hours freezing. (4) The dissolution of theophylline was reduced after freezing of the medicine.

Our questionnaire revealed that many mothers mixed medicine with some favorite fluid in order to get better compliance from their sick infants. The effects of this practice should be objectively examined.

References

- 1) Isawa M, Sakurai S, Rigod J, et al. Assessment of Compliance with Instructions for Administering Medicinal Dry Syrups to Infants (1)- Subjective Assessment of Palatability after Dilution with Various Agents. *Jpn J Drug Inform.* 2003;5(2):98-101.
- 2) Bosso J A, Prince R A, Fox R A. Stability of ondansetron

- setron hydrochloride in injectable solutions at -20, 5, and 25 degrees C. *Am J Hos Pharm* 1992;49(9):2223-5.
- 3) Nickolai D J, Lammel C J, Byford B A, et al. Effect of storage temperature and pH on the stability of eleven beta-lactam antibiotics in MIC trays. *J Clin Microbiol.* 1985;21(3):366-70.
 - 4) Stewart J T, Warren F W, Johnson S M, et al. Stability of ranitidine in intravenous admixtures stored frozen, refrigerated, and at room temperature. *Am J Hos Pharm* 1990;47(9):2043-6.
 - 5) Walker S E, Paton T W, Fabian T M, et al. Stability and sterility of cimetidine admixtures frozen in minibags. *Am J Hos Pharm* 1981;38(6):881-3.
 - 6) Griefahn B, Remer T, Blaszkewicz M, et al. Long-term stability of 6-hydroxymelatonin sulfate in 24-h urine samples stored at -20 degrees C. *Endocrine* 2001;15(2):199-202.
 - 7) Sugiyama T, Goto C, Katagiri Y. Effect of concomitant drugs on taste of clarithromycin dry syrup. *Rinshoiyaku* 1997;13(8):219-24. (in Japanese).
 - 8) Iwuagwu F C and Bailie F. Oral fluid therapy in pediatric burn (5-10%): an appraisal. *Burns* 1998;24(5):470-4.
 - 9) Macheras P, Ismailos G and RePPas C. Bioavailability study of a freeze-dried sodium phenytoin-milk formulation. *Biopharm Drug Dispos* 1991;12(9):687-95.
 - 10) Tsuji Y, Kakegawa H, Miyataka H, et al. Pharmaceutical properties of freeze-dried formulations of egg albumin, several drugs and olive oil. *Biol Pharm Bull* 1996;19(4):636-40.
 - 11) *Drugs in Japan Ethical Drugs 2003(26th ed.)*: Japan Pharmaceutical information Center Jiho Inc., 2003:1269-74.

医療用医薬品添付文書情報に関する検討 (その2)

添付文書における相互作用情報

- ニューキノロン系抗菌薬と非ステロイド性抗炎症薬の相互作用に関して -

木津純子^{1)*}, 新井あゆみ¹⁾, 野出 忍¹⁾, 牧村吏恵¹⁾, 松下智子¹⁾,
脇 祐子¹⁾, 宮崎智雄¹⁾, 巨勢典子¹⁾, 堀 誠治²⁾

1) 共立薬科大学実務薬学講座, 2) 東京慈恵会医科大学薬理学講座第1

Evaluation of the information on package inserts for medicine (part 2)

Information on drug interactions in package inserts

- With respect to interactions between new quinolone antimicrobial agents and non-steroidal anti-inflammatory drugs -

Junko Kizu¹⁾, Ayumi Arai¹⁾, Shinobu Noide¹⁾, Rie Makimura¹⁾, Tomoko Matsushita¹⁾
Yuko Waki¹⁾, Norio Miyazaki¹⁾, Noriko Kose¹⁾, Seiji Hori²⁾

¹⁾Department of Practical Pharmacy, Kyoritsu College of Pharmacy, 1-5-30 Shibakoen, Minato-ku, Tokyo 105-8512, Japan

²⁾Department of Pharmacology, Jikei University School of Medicine, 3-25-8 Nishi-Shinbashi, Minato-ku, Tokyo 105-8461, Japan

(Received May 26, 2003
Accepted September 5, 2003)

Abstract :

Objective: As concurrent therapy with new quinolone antimicrobial agents (quinolones) and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is reported to induce convulsion, and the concurrent therapy is contraindicated or careful monitoring is recommended on many package inserts of these agents. To prevent drug interactions, accurate information should be clearly provided. In this study, we surveyed the descriptions on package inserts regarding drug interactions between quinolones and NSAIDs, as well as information on the systematic classification of NSAIDs, which is required to clarify the interactions between the two agents. We also investigated whether we could readily access the information on the concurrent therapy, a part of which is contraindicated or required careful monitoring.

Methods: We surveyed the descriptions regarding drug interactions on package inserts of quinolones and NSAIDs. We also surveyed the systematic classification of NSAIDs on the package inserts, and in textbooks and drug reference books to prepare a table in which the interactions between quinolones and NSAIDs were summarized.

Results: On package inserts for quinolones, concrete information of NSAIDs was described with respect to the concurrent therapy with contraindication. However, on the inserts, NSAIDs, which were required careful monitoring for the concurrent therapy with quinolones, were described according to the systematic classification of NSAIDs, such as phenyl acetates agents and propionic acids. On most package inserts of NSAIDs, the systematic classification of these agents was not written. In many textbooks and drug reference books, the classification was not clear. As to the drug interaction of quinolones and NSAIDs, the expressions of the interaction in the package inserts of quinolones and NSAIDs were different from each other.

Conclusions: These results suggest that the systematic classification of NSAIDs focusing on their interactions with quinolones should be established to obtain useful and accurate information on the interactions. Furthermore, it should be important to describe this information on the package inserts of both quinolones and NSAIDs.

Keywords : package inserts, drug interaction, new quinolone antimicrobial agents, non-steroidal anti-inflammatory drugs, systematic classification

緒 言

近年、多くの抗菌薬が開発されているが、中でもニューキノロン系抗菌薬 (キノロン薬) は、強い抗菌活性と広い抗菌

スペクトル、さらに経口薬である簡便性などから、もっとも
多用される抗菌薬の一つとなっている。従来、キノロン薬の
副作用は軽微であると考えられていたが、1985年、エノキサ
シンに関連する痙攣¹⁾、ついで塩酸シプロフロキサシン²⁾、

表1 ニューキノロン薬の添付文書におけるNSAIDsの併用禁忌および併用注意に関する記載一覧

一般名	併用禁忌	併用注意
ノルフロキサシン	<ul style="list-style-type: none"> フェンブフェン (ナパノール、アンフェット等) フルルビプロフェンアキセチル (ロピオン、リップフェン) フルルビプロフェン (フロベン) : 類似化合物*との併用により痙攣 	<ul style="list-style-type: none"> フェニル酢酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤 (ただし、フェンブフェンは併用禁忌) (ジクロフェナク、アンフェナク等) プロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤 (ただしフルルビプロフェンアキセチル及びフルルビプロフェンは併用禁忌 (ケトプロフェン、ロキソプロフェン、プラノプロフェン、ザルトプロフェン等))
オフロキサシン		<ul style="list-style-type: none"> フェニル酢酸系またはプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛薬 (フェンブフェン等)
エノキサシン	<ul style="list-style-type: none"> フェンブフェン (ナパノール、アンフェット等) フルルビプロフェンアキセチル (ロピオン、リップフェン) フルルビプロフェン (フロベン、ラポール) : 類似化合物*との併用により痙攣 	<ul style="list-style-type: none"> フェニル酢酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤 (ただし、フェンブフェンは併用禁忌) (ジクロフェナク、アンフェナク等) プロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤 (ただしフルルビプロフェンアキセチル及びフルルビプロフェンは併用禁忌 (ケトプロフェン、ロキソプロフェン、プラノプロフェン等))
塩酸シプロフロキサシン	<ul style="list-style-type: none"> ケトプロフェン (オルチス、カビステン等) 	<ul style="list-style-type: none"> フェニル酢酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤 (ジクロフェナク、アンフェナク等) プロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤 (ただしケトプロフェンとは併用禁忌) (ロキソプロフェン、プラノプロフェン、ザルトプロフェン等)
トシル酸トスフロキサシン		<ul style="list-style-type: none"> フェニル酢酸系、プロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛薬 (フェンブフェン等)
塩酸ロメフロキサシン	<ul style="list-style-type: none"> フルルビプロフェンアキセチル (リップフェン、ロピオン) フルルビプロフェン (フロベン、ラポール) : 類似化合物*との併用により痙攣 フェンブフェン (ナパノール、アンフェット等) : 類似化合物**との併用により痙攣 	<ul style="list-style-type: none"> フェニル酢酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤 (ただし、フェンブフェンは併用禁忌) (ジクロフェナク、アンフェナク等) プロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤 (ただしフルルビプロフェンアキセチル及びフルルビプロフェンは併用禁忌 (ロキソプロフェン、ザルトプロフェン、プラノプロフェン等))
フレロキサシン		<ul style="list-style-type: none"> フェニル酢酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤 (フェンブフェン等) : 他のニューキノロン薬の併用により痙攣の報告 プロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤 : 他のニューキノロン薬の併用により痙攣の報告
スパルフロキサシン		<ul style="list-style-type: none"> フェニル酢酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤 (フェンブフェン、ジクロフェナク等) : 他のニューキノロン薬の併用により痙攣の報告 プロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤 (フルルビプロフェン、ケトプロフェン、ロキソプロフェン、プラノプロフェン等) : 他のニューキノロン薬の併用により痙攣の報告
レボフロキサシン		<ul style="list-style-type: none"> フェニル酢酸系またはプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛薬 (フェンブフェン等)
ガチフロキサシン		<ul style="list-style-type: none"> フェニル酢酸系またはプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛薬 (フルルビプロフェン等)
ブルリフロキサシン	<ul style="list-style-type: none"> フェンブフェン (ナパノール等) フルルビプロフェンアキセチル (ロピオン)、フルルビプロフェン (フロベン等) 	<ul style="list-style-type: none"> フェニル酢酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤 (ただし、フェンブフェンは併用禁忌) (ジクロフェナク等) プロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤 (ただしフルルビプロフェンアキセチル及びフルルビプロフェンは併用禁忌 (ケトプロフェン等))

類似化合物* : フルルビプロフェンアキセチル
 類似化合物** : エノキサシン、ノルフロキサシン

ノルフロキサシン³⁾などの痙攣が報告された。また、キノロン薬の母体ともいえるナリジクス酸での痙攣報告もあり⁴⁾、キノロン薬が潜在的に痙攣誘発作用を有することが示唆されている。1986年、エノキサシンと非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs ; NSAIDs) の一つであるフェンブフェンの併用時の痙攣が報告⁵⁾され、キノロン薬の有する痙攣誘発作用がNSAIDsの併用により増強される可能性が指摘された。そのため、キノロン薬とNSAIDsの併用は、添付文書上、禁忌ないし注意とされているものが多く認められている⁶⁾。

この痙攣という重篤な相互作用を未然に防ぐには、処方時

あるいは調剤時などに、簡便に確実な情報を入手する必要がある。今回、キノロン薬とNSAIDsの添付文書における両薬剤の相互作用に関する記載内容を調査した。さらに、この相互作用を具体的に把握するには、NSAIDsの系統分類に関する情報が必要なことが認められたため、臨床現場で利用される機会の多い種々の情報源におけるNSAIDsの系統分類に関する情報を調査し、相互作用の対象となるNSAIDsを容易に把握することができるかについて検討した。

方 法

1. キノロン薬およびNSAIDsの添付文書における相互作用

表2 NSAIDsの添付文書におけるニューキノロン薬の併用禁忌および併用注意に関する記載一覧
(添付文書に併用禁忌・併用注意の記載のある NSAIDsのみ記載)

一般名	併用禁忌	併用注意
ジクロフェナクナトリウム		ニューキノロン系抗菌剤(エノキサシン等)
フェンブフェン	エノキサシン(フルマーク)、ノルフロキサシン(バクシダール)	ニューキノロン系抗菌剤(ただし、エノキサシン、ノルフロキサシンとは併用禁忌):塩酸シプロフロキサシン、塩酸ロメフロキサシン、オフロキサシン等
アンフェナクナトリウム		ニューキノロン系抗菌剤
モフェゾラク		ニューキノロン系抗菌剤
イブプロフェン		ニューキノロン系抗菌剤(エノキサシン等)
フルルビプロフェン	エノキサシン(フルマーク)、ロメフロキサシン(ロネバクト、パレオン)、ノルフロキサシン(バクシダール)	ニューキノロン系抗菌剤(ただし、エノキサシン、ロメフロキサシン、ノルフロキサシンは併用禁忌)オフロキサシン等
フルルビプロフェンアキセチル	エノキサシン(フルマーク)、ロメフロキサシン(ロネバクト、パレオン)、ノルフロキサシン(バクシダール)	ニューキノロン系抗菌剤(ただし、エノキサシン、ロメフロキサシン、ノルフロキサシンは併用禁忌)オフロキサシン等
ケトプロフェン	塩酸シプロフロキサシン(シプロキササン)	ニューキノロン系抗菌剤(塩酸シプロフロキサシンは併用禁忌)エノキサシン等
ナプロキセン		ニューキノロン系抗菌剤(エノキサシン等)
プラノプロフェン		ニューキノロン系抗菌剤
フェノプロフェンカルシウム		ニューキノロン系抗菌剤(エノキサシン等)
チアプロフェン		ニューキノロン系抗菌剤(オフロキサシン等)
オキサプロジン		ニューキノロン系抗菌剤
ロキソプロフェンナトリウム		ニューキノロン系抗菌剤(エノキサシン等)
アルミノプロフェン		ニューキノロン系抗菌剤(エノキサシン等)
ザルトプロフェン		ニューキノロン系抗菌剤(エノキサシン等)

に関する記載の調査

市販されているキノロン薬⁶⁾およびNSAIDs⁷⁾の添付文書における両薬剤の相互作用に関する記載内容を調査した。

2. NSAIDsの系統分類の記載に関する調査

NSAIDsの添付文書、薬理学教科書(グッドマン・ギルマン薬理書⁸⁾、New薬理学⁹⁾、薬物療法に関する成書(メルクマニュアル¹⁰⁾、医療薬学¹¹⁾)、汎用される医薬品集(日本医薬品集¹²⁾、今日の治療薬¹³⁾、治療薬マニュアル¹⁴⁾、治療薬UP-TO-DATE¹⁵⁾)、および保険薬事典¹⁶⁾におけるNSAIDsの系統分類の記載内容について調査した。

3. キノロン薬・NSAIDsの相互作用一覧表の作成

得られた情報を基に、キノロン薬とNSAIDsの併用禁忌、併用注意に関する情報を整理し、一覧表を作成した。

結 果

1. キノロン薬およびNSAIDsの添付文書における相互作用に関する記載の調査

キノロン薬の添付文書には、併用禁忌に関しては具体的なNSAIDsが挙げられていたが、併用注意に関しては、“フェニル酢酸系”、“プロピオン酸系”など系統分類による記載が多く認められた。また、各々の系統において、例として挙げられたNSAIDsについては、キノロン薬により差が認められ

た(表1)。NSAIDsの添付文書においても、併用禁忌に関しては具体的なキノロン薬が挙げられていたが、併用注意においては、“ニューキノロン系抗菌剤”とのみ表現されているものが多く、例として挙げられたキノロン薬もNSAIDsにより異なるものが認められた(表2)。

2. 添付文書等におけるNSAIDsの系統分類の記載に関する調査

NSAIDsの添付文書において、系統分類が記載されていたものは、サリチル酸ナトリウム、アスピリン、フェンブフェンの3製剤であった。また、各成書および医薬品集の調査において、NSAIDsの系統別分類は統一されていないことが示された(表3)。とくにフェニル酢酸系については、汎用されている医薬品集である今日の治療薬¹³⁾、治療薬マニュアル¹⁴⁾において、インドール酢酸系と併せてアリール酢酸系と表現されており、どのNSAIDsがフェニル酢酸系であるかを、これらの資料より把握することは困難であった。一方、オキシカム系およびプロピオン酸系に属するNSAIDsに関する分類の記載は、今日の治療薬2003、治療薬マニュアル2003、治療薬UP-TO-DATE2003では一致していた(表3)。

3. キノロン薬・NSAIDsの相互作用一覧表

NSAIDsの系統分類について、最も汎用される医薬品集である今日の治療薬¹³⁾の分類を採用し、その中で、アリール酢

表3 NSAIDsの添付文書および各成書・医薬品集におけるNSAIDsの系統分類に関する記載一覧

一般名	添付文書	グッドマン・ギルマン薬理書(第10版)	New薬理学(第4版)	メルクマニユアル(第17版)	医療薬学(東京化学同人)	日本医薬品集2003	今日の治療薬2003	治療薬マニュアル2003	治療薬UP-TO-DATE2003	保険薬事典(平成14年8月版)
サリチル酸ナトリウム	サリチル酸系	サリチル酸誘導体	サリチル酸類		サリチル酸系	サリチル酸系	サリチル酸系	サリチル酸系		サリチル酸系
アスピリン	サリチル酸系	サリチル酸誘導体	サリチル酸類	サリチル酸塩類	サリチル酸系	サリチル酸系	サリチル酸系	サリチル酸系	サリチル酸系	サリチル酸系
メフェナム酸	記載なし	フェナム酸類		フェナム酸類	アントラニル酸系	アントラニル酸系	フェナム酸系	フェナム酸系	アニリン系	アニリン系
フルフェナム酸アルミニウム	記載なし	フェナム酸類			アントラニル酸系	記載なし	フェナム酸系	フェナム酸系		アニリン系
トルフェナム酸	記載なし					記載なし	フェナム酸系	フェナム酸系	アニリン系	アニリン系
フロクタフェニン	記載なし					アントラニル酸系	フェナム酸系	フェナム酸系	アニリン系	その他
ジクロフェナクナトリウム	記載なし	フェニル酢酸誘導体	フェニル酢酸誘導体		アリール酢酸系	フェニル酢酸系	アリール酢酸系	アリール酢酸系	フェニル酢酸系	フェニル酢酸系
フェンブフェン	アリールカルボン酸系				アリール酢酸系	フェニル酢酸系	アリール酢酸系	アリール酢酸系	フェニル酢酸系	フェニル酢酸系
アンフェナクナトリウム	記載なし					フェニル酢酸系	アリール酢酸系	アリール酢酸系	フェニル酢酸系	フェニル酢酸系
ナブメトン	記載なし	アルカノン類		ナフチルアルカノン類	アリール酢酸系	フェニル酢酸系	アリール酢酸系	アリール酢酸系	ナフタリン系	その他
スリンダク	記載なし	インドール及びビンデン酢酸類	インドール酢酸誘導体	インドール類	アリール酢酸系	インドール酢酸系	アリール酢酸系	アリール酢酸系	インドール酢酸系	その他
インドメタシン	記載なし	インドール及びビンデン酢酸類	インドール酢酸誘導体	インドール類	アリール酢酸系	インドール酢酸系	アリール酢酸系	アリール酢酸系	インドール酢酸系	インドメタシン製剤
インドメタシンファルネシル	記載なし		インドール酢酸誘導体			インドール酢酸系	アリール酢酸系	アリール酢酸系	インドール酢酸系	インドメタシン製剤
アセメタシン	記載なし				アリール酢酸系	記載なし	アリール酢酸系	アリール酢酸系	インドール酢酸系	インドメタシン製剤
マレイン酸プログルメタシン	記載なし				アリール酢酸系	インドール酢酸系	アリール酢酸系	アリール酢酸系	インドール酢酸系	インドメタシン製剤
エトドラク	記載なし	インドール及びビンデン酢酸類		インドール類		インドール酢酸系	アリール酢酸系	アリール酢酸系	ピラノ酢酸系	その他
モフェゾラク	記載なし					イソキサゾール系	アリール酢酸系	アリール酢酸系		その他
イブプロフェン	記載なし	プロピオン酸誘導体	プロピオン酸誘導体	プロピオン酸類	プロピオン酸系	フェニルプロピオン酸系	プロピオン酸系	プロピオン酸系	プロピオン酸系	プロピオン酸系
フルルビプロフェン	記載なし	プロピオン酸誘導体		プロピオン酸類	プロピオン酸系	フェニルアルカン酸系	プロピオン酸系	プロピオン酸系	プロピオン酸系	プロピオン酸系
フルルビプロフェンアキセチル	記載なし					記載なし	プロピオン酸系	プロピオン酸系	プロピオン酸系	プロピオン酸系
ケトプロフェン	記載なし	プロピオン酸誘導体	プロピオン酸誘導体	プロピオン酸類	プロピオン酸系	プロピオン酸系	プロピオン酸系	プロピオン酸系	プロピオン酸系	プロピオン酸系
ナプロキセン	記載なし	プロピオン酸誘導体	プロピオン酸誘導体	プロピオン酸類	プロピオン酸系	プロピオン酸系	プロピオン酸系	プロピオン酸系	プロピオン酸系	プロピオン酸系
プラノプロフェン	記載なし				プロピオン酸系	プロピオン酸系	プロピオン酸系	プロピオン酸系	プロピオン酸系	プロピオン酸系
フェノプロフェンカルシウム	記載なし	プロピオン酸誘導体		プロピオン酸類		プロピオン酸系	プロピオン酸系	プロピオン酸系	プロピオン酸系	プロピオン酸系
チアプロフェン	記載なし	プロピオン酸誘導体			プロピオン酸系	チオフェン酢酸系	プロピオン酸系	プロピオン酸系	プロピオン酸系	プロピオン酸系
オキサプロゾン	記載なし	プロピオン酸誘導体		プロピオン酸類		プロピオン酸系	プロピオン酸系	プロピオン酸系	プロピオン酸系	プロピオン酸系
ロキソプロフェンナトリウム	記載なし		プロピオン酸誘導体		プロピオン酸系	プロピオン酸系	プロピオン酸系	プロピオン酸系	プロピオン酸系	プロピオン酸系
アルミノプロフェン	記載なし				プロピオン酸系	フェニルプロピオン酸系	プロピオン酸系	プロピオン酸系	プロピオン酸系	プロピオン酸系
ザルトプロフェン	記載なし		プロピオン酸誘導体			プロピオン酸系	プロピオン酸系	プロピオン酸系	プロピオン酸系	プロピオン酸系
ピロキシカム	記載なし	オキシカム誘導体	オキシカム誘導体	オキシカム類	オキシカム系	オキシカム系	オキシカム系	オキシカム系	オキシカム	その他
アンピロキシカム	記載なし	オキシカム誘導体	オキシカム誘導体			オキシカム系	オキシカム系	オキシカム系	オキシカム	その他
テノキシカム	記載なし	オキシカム誘導体			オキシカム系	オキシカム系	オキシカム系	オキシカム系	オキシカム	その他
ロルノキシカム	記載なし	オキシカム誘導体				オキシカム系	オキシカム系	オキシカム系	オキシカム	その他
メロキシカム	記載なし	オキシカム誘導体	オキシカム誘導体			記載なし	オキシカム系	オキシカム系	オキシカム	その他
塩酸チアラミト	記載なし				非酸性	塩基性	塩基性	塩基性	塩基性	塩基性
エビリゾール	記載なし				非酸性	塩基性	塩基性	塩基性		塩基性
エモルファゾン	記載なし				非酸性	塩基性	塩基性	塩基性		塩基性

空欄：該当NSAIDsの記載なし 記載なし：該当NSAIDsは記載されているが系統分類の記載なし その他：薬効別分類の「その他」の項に分類

表4 NSAIDs 系統別ニューキノロン薬との併用禁忌・併用注意一覧

NSAIDs ニューキノロン薬	サリチル酸系	フェナム酸系	アリール酢酸系						プロピオン酸系								オキシカム系			塩基性																
			フェニル酢酸系			インドール酢酸系			イソキサゾール系																											
			フェンブフェン	フェンプロフェン	ジクロフェナク	トルフェナム酸	フルフェナム酸	フルフェナム酸アルミニウム		ナブメトン	インドメタシン	インドメタシンファルネシル	アセメタシン	プロゲルメタシン	エトドラク	モフェゾラク	イブプロフェン	フルルビプロフェン	フルルビプロフェンアキセチル	ケトプロフェン	ナプロキセン	ブランチプロフェン	フェノプロフェン	チアプロフェン	オキサプロジン	ロキソプロフェン	アルミノプロフェン	ザルトプロフェン	ピロキシカム	アンピロキシカム	テノキシカム	ロルノキシカム	メロキシカム	塩酸チアラミド	エビリゾール	エモルファゾン
ノルフロキサシン																																				
オフロキサシン																																				
エノキサシン																																				
塩酸シプロフロキサシン																																				
トシル酸トスフロキサシン																																				
塩酸ロメフロキサシン																																				
フレロキサシン																																				
スパルフロキサシン																																				
レボフロキサシン																																				
ガチフロキサシン																																				
ブルリフロキサシン																																				

NSAIDs の分類は『今日の治療薬』及び『日本医薬品集』による NSAIDs の分類表現に不一致のみられるもの (表3参照)

NQ 及び NSAIDs の添付文書に注意記載
NQ 及び NSAIDs の添付文書に禁忌記載
NQ の添付文書は注意記載、NSAIDs の添付文書は注意記載

酸系と記載されている NSAIDs については、日本医薬品集¹²⁾ の分類であるフェニル酢酸系、インドール酢酸系、イソキサゾール系を採用して分類した。なお、日本医薬品集¹²⁾ に系統分類が記載されていないアセメタシンについては、インドメタシンのプロドラッグであることから、インドール酢酸系とした。この系統分類をもとに、キノロン薬および NSAIDs の添付文書より相互作用の一覧表を作成した (表4)。

以下の点について、両薬剤の添付文書における記載が一致していないことが認められた。

キノロン薬であるノルフロキサシン、エノキサシン、塩酸ロメフロキサシン、ブルリフロキサシンの添付文書には、併用禁忌の NSAIDs としてフェンブフェンが挙げられていたが、フェンブフェンの添付文書には、併用禁忌のキノロン薬として、ノルフロキサシンとエノキサシンが挙げられていた。

ブルリフロキサシンの添付文書には、併用禁忌としてフェンブフェン、フルルビプロフェン、フルルビプロフェンアキセチルが挙げられていたが、この3剤の添付文書には、併用禁忌としてブルリフロキサシンは挙げられていなかった。

ナブメトンは日本医薬品集¹²⁾ の系統分類によれば、フェ

ニル酢酸系に分類され、キノロン薬の添付文書では併用注意の対象となる NSAIDs であるが、ナブメトンの添付文書には、キノロン薬との相互作用に関する記載は認められなかった。

モフェゾラクは日本医薬品集¹²⁾ の系統分類によれば、イソキサゾール系に分類され、キノロン薬の添付文書においては併用注意の対象とならないが、モフェゾラクの添付文書には、キノロン薬と併用注意と記載されていた。

考 察

今回の調査より、キノロン薬と NSAIDs の添付文書において、併用禁忌に関する記載が一致していないことが認められた。不一致がみられたキノロン薬の一つであるブルリフロキサシンは2002年10月に薬価基準に収載された新薬である。この添付文書に併用禁忌と記載されていたフェンブフェンの薬価基準収載は1987年10月(添付文書の最新改訂は2001年9月)、フルルビプロフェンは1979年4月(同2002年4月)、フルルビプロフェンアキセチルは1992年7月(同2001年4月)であり、ブルリフロキサシン発売後に添付文書の改訂がなされておらず、整合性がとれていないものと思われる。

添付文書により、的確な情報を伝えるには、今後、関連新薬の発売に伴った添付文書の改訂が必要であろう。しかしながら、不一致がみられたもう一つのキノロン薬である塩酸ロメフロキサシンは、1990年4月に薬価基準に収載されている。フルルビプロフェンおよびフルルビプロフェンアキセチルの添付文書には併用禁忌と記載されているが、フェンブフェンの添付文書においては併用注意のキノロン薬に挙げられていた。

また、キノロン薬の添付文書において、併用注意のNSAIDsについては、“フェニル酢酸系”、“プロピオン酸系”など系統分類による記載がなされているのみであり、どのNSAIDsと併用注意であるかを具体的に知ることはできないことがわかった。また、これらNSAIDsの系統分類については、NSAIDsの添付文書にはほとんど記載されておらず、各成書や医薬品集を調査しても、とくにフェニル酢酸系のNSAIDsについては情報が得にくいことが認められた。さらに、各種の情報源において、NSAIDsの系統分類については統一がなされておらず、確実な情報が得にくい現状であることが明らかとなった。今後、キノロン薬とNSAIDsの相互作用を未然に防ぐには、キノロン薬との相互作用に焦点をあてたNSAIDsの系統分類を確立させる必要があり、さらに、これらの情報を添付文書に反映させることが重要であると考え

る。さらに、最近、同じ系統に属するNSAIDsでもキノロン薬との薬物相互作用に差のあることが報告されている。つまり、添付文書に併用注意と記載されているフェニル酢酸系あるいはプロピオン酸系のNSAIDsを同時投与しても、痙攣誘発作用に影響を受けないキノロン薬が存在する可能性が報告されている。また、同じ系統のNSAIDsにおいても、キノロン薬との相互作用には差がある可能性も示唆されている¹⁷⁾。今後は、キノロン薬とNSAIDsの相互作用情報を画一的に記載するのではなく、個別化して記載していく必要がある。

文 献

- 1) Simpson K, Brodie MJ. Convulsions related to enoxacin. *Lancet* ii 1985: 161.
- 2) Arcieri GE, Griffith G, Gruenwaldt A. et al. Ciprofloxacin: an update on clinical experience. *Am. J. Med.* 1987: 82(suppl 4A): 381-394.
- 3) Anastasio GD, Menscer D, Little JM. Norfloxacin and seizures. *Ann. Intern. Med.* 1988: 109: 169-170.
- 4) Islam MA, Sreedharan T. Convulsions, hyperglycemia and glucosuria from overdose of nalidixic acid. *JAMA* 1965: 192: 1100-1101.
- 5) 厚生省薬務局(当時): 医薬品副作用情報No.81, 1986
- 6) 各ニューキノロン薬添付文書
- 7) 各非ステロイド性抗炎症薬添付文書
- 8) Hardman JG, Limbird LE, editor. Goodman Gilman A. Consulting editor. Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics Tenth Edition*. McGraw-Hill Co. 2001.
- 9) 田中千賀子, 加藤隆一, 編. *New 薬理学 改訂第4版*. 南江堂, 2002.
- 10) *メルクマニユアル第17版日本語版*. 日経BP社, 1999.
- 11) 井上圭三, 監修. *医療薬学 病態と薬物治療*. 東京化学同人, 2000.
- 12) 日本医薬情報センター, 編. *医療薬 日本医薬品集 2003 (第26版)*. じほう, 2002.
- 13) 水島 裕, 編. *今日の治療薬 解説と便覧 2003*. 南江堂, 2003.
- 14) 高久史磨, 矢崎義雄, 監修. *治療薬マニュアル 2003*. 医学書院, 2003.
- 15) 矢崎義雄, 監修. *治療薬 UP-TO-DATE 2003*. メディカルレビュー社, 2003.
- 16) 薬業研究会, 編. *薬効別薬価基準 保険薬事典 平成14年8月版*. じほう, 2002.
- 17) 堀 誠治, 川村将弘: 非ステロイド性抗炎症薬からみたキノロン系薬との薬物相互作用 - Gatifloxacinとnorfloxacinの比較検討 -, *日治療会誌* 50: 460-463, 2002

一般用医薬品に関する薬剤師の意識調査

飯嶋久志、石野良和、安藤秀人、茂木 博

社団法人千葉県薬剤師会

Survey of the Pharmacist Perception of Over The Counter Drug

Hisashi Iijima, Yoshikazu Ishino, Hideto Ando, Hiroshi Mogi

Chiba Pharmaceutical Association 5-25 Chibaminato, Chuo-ku, Chiba-shi, Chiba 260-0026, Japan

(Received July 30, 2003
Accepted September 30, 2003)

Abstract :

Objective: It is desirable to avoid side effects early on by having pharmacists provide appropriate instruction and familiarize themselves with the available literature on side effects. We surveyed the present situation of OTC drug sales to develop pointers for their more effective use.

Methods: Questionnaires were distributed to the 1,962 members of the Chiba Association of Pharmacists equipped with fax, and responses were recovered by fax transmission. The questionnaires elicited information on the professional awareness of pharmacists toward OTC drug sales, as well as on the present situation of this business.

Results: Responses were received from 539 pharmacists (response rate: 27.5%), of whom 90.6% sold OTC drugs in some form. Medications were categorized on the basis of medicinal effects, with antipyretic analgesics (87.8%), cold medicines (87.6%), etc., cited as most requiring consultation regarding effects. Information provided at the time of sale most often concerned "side effects / interactions" (83.1%), "use during pregnancy or lactation" (73.5%), and "dosage and administration" (73.5%). Reports of probable cases of OTC drug side effects were received from 134 establishments (24.9%). Many of the 24.9% of patients experiencing side effects had been taking combination cold remedies (21.0%) or antipyretic analgesics (20.0%).

Conclusion: We concluded that pharmacists need to exercise special care in instructing patients purchasing such OTC drugs on possible side effects and drug interactions, use by pregnant or nursing mothers, and proper dosage and administration. Case reports revealed frequently occurring side effects that pharmacists should take steps to avoid through appropriate monitoring of patients in early stages of treatment.

Keywords : over the counter drugs, instruction on the use of drugs, Adverse reaction, pharmacist

緒 言

近年では国民の一般用医薬品 (Over The Counter Drug : OTC 薬) に対する意識が高まる中、その副作用も問題となっている。厚生労働省は平成 15 年 5 月、「一般用かぜ薬による間質性肺炎に係る使用上の注意の改訂について」¹⁾ を公表し、この中では 16 種類の製品群中 26 症例について因果関係が否定できない間質性肺炎が報告された。このような副作用の未然防止、早期発見には、薬剤師が OTC 薬の適切な服薬指導を実施することが重要である。

一方、国民医療費が圧迫されている中、OTC 薬の医療費削減効果が報告されているが^{2,3)}、我が国における OTC 薬は処方薬に比べ価格水準が高いことから、患者の立場からは必ずしもコスト削減の要因となりえない⁴⁾。医薬品の経済性を考える場合、有効性・安全性等を視点に入れて評価する必要があることから、薬剤師が副作用・相互作用等に対する適切な医薬品管理をすることで、OTC 薬のより優れた経済性

を追求することが可能となる。

そこで、本会会員を対象とした OTC 薬に関するアンケート調査を行い、OTC 薬における適正使用に必要な事柄などを検討した。

方 法

平成 15 年 6 月 10 日、FAX 送信可能な会員薬局 (1,741 件) 及び一般販売業 (221 件) の合計 1,962 件へアンケート用紙を送信した。回答は無記名で FAX あるいは郵送にて回収した。

アンケート内容は OTC 薬の販売に対する薬剤師の意識と販売の現状について行い、また OTC 薬による副作用報告についても調査した (図 1)。

なお、図 1 における薬効群は厚生労働省が承認基準を定めている一般用医薬品を基本として、その他「下痢止め」、「皮膚病薬」、「漢方薬」、「催眠鎮静薬」を追加した。

以下の該当するものにチェック (レ) をお願いします。

1. 回答者の業務形態
 (1) 薬局 (2) 一般販売業

2. 貴薬局・薬店では一般用医薬品 (以下 OTC) を販売していますか?
 (1) OTC 中心 (2) OTC と処方せん調剤は約 1:1 (3) OTC とその他 (介護用品など) は約 1:1
 (4) 調剤中心 (5) OTC は販売していない (6) OTC の必要性を感じない

3. OTC を販売するにあたり、特に服薬指導の必要性を感じる薬効群をお答えください。(複数回答可)
 (1) かぜ薬 (2) 解熱鎮痛薬 (3) 胃腸薬 (鎮痙薬を含む) (4) 便秘薬 (5) 痔疾用薬 (6) 整腸薬
 (7) 鎮咳去痰薬 (8) ビタミン配合栄養薬 (9) 眼科用薬 (10) 鼻炎用薬 (点鼻薬を含む)
 (11) 皮膚疾患薬 (ぬり薬を含む) (12) 漢方薬 (13) 催眠鎮静薬 (14) その他 ()

4. OTC を販売するにあたり、特に服薬指導の必要性を感じる項目をお答えください。(複数回答可)
 (1) 効能・効果 (2) 用法・用量 (3) 薬効・薬理 (4) 安全性 (5) 副作用・相互作用
 (6) 妊娠・授乳 (7) 使用上の注意 (8) 包装 (9) 価格 (10) その他 ()

5. 服薬指導はどのような方へ実施していますか?
 (1) すべての方 (2) 高齢者 (3) 女性 (4) 小児
 (5) 重篤な副作用・相互作用が懸念される医薬品を服用される方 (6) 実施していない
 (7) その他 ()

6. OTC のイメージは?
 (1) 安全 (2) 危険 (3) 効果がわからない (4) 経済的 (5) 非経済的 (6) 便利
 (7) 気軽に服用できる (8) その他 ()

7. OTC を扱って副作用 (有害作用) と思われる医薬品または経験があれば、商品名と症状、対処方法をご記入ください。

図 1. アンケート用紙

回答における有意差検定は McNemar 検定にて行った。

結 果

1. 回収率

回答は 539 件 (回収率: 27.5%) から寄せられ、そのうち薬局は 93.9%、一般販売業は 6.1%であった (図 2)。また、それら回答者のうち、何らかの形で OTC 薬を販売しているのは 90.6%を占めた (図 3)。

なお、千葉県薬剤師会全会員薬局及び一般販売業 2,152 件に対する必要な回答数 n を区間推定 (信頼度 95%、精度 5%、母比率 50%) で求めたところ、 $n = 327$ であった。

2. OTC 薬に対する意識

服薬指導の対象者は「全てに指導」が 68.4%であり、また「一部に指導」30.3%と「指導していない」1.4%の間では有意差 ($p < 0.001$) が認められた (図 4)。

服薬指導が必要な薬効群では、「解熱鎮痛薬」87.8%、「かぜ薬」87.6%などに対する回答が多かった。また、「痔疾用薬」38.4%と「ビタミン配合栄養剤」25.0%との間で有意差 ($p < 0.001$) が認められたことから、「ビタミン配合栄養剤」と「痔疾用薬」以上の群 (「解熱鎮痛薬」~「痔疾用薬」) の間では全て有意差が認められることになる (図 5)。

OTC 販売時において必要な服薬指導項目は、「副作用・相互作用」83.1%、「妊娠授乳」73.5%、「用法・用量」73.5%などであった。また、「薬効・薬理」と「価格」との間では有意差 ($p < 0.001$) が認められたことから、「価格」と「薬

効・薬理」以上の群 (「副作用・相互作用」~「薬効・薬理」) の間では全て有意差が認められることになる (図 6)。

一方、薬剤師が OTC 薬から受ける印象は、「便利」50.3%、「気軽」49.5%と回答する者が多く、次いで多い「安全」との間には有意差 ($p < 0.001$) が認められた (図 7)。

3. 副作用報告

薬局・一般販売業において OTC 薬の副作用と思われる事例を調査したところ、134 件 (24.9%) から報告が寄せられた。そのうち薬効分類では「かぜ薬」21.0%、「解熱鎮痛薬」20.0%などで多かった (図 8)。また、副作用の分類では「過敏症」27.6%、「消化器」25.2%が多かった (図 9)。

考 察

本調査は千葉県薬剤師会会員薬局及び一般販売業を対象とした、OTC 薬販売の現状を調査したものである。対象店舗 2,152 件の現状を把握するには区間推定で $n = 327$ が必要であり、本調査の回答数は $n = 539$ であることから、本調査の妥当性が示唆された。また、回答者のうち、何らかの形で OTC 薬を販売しているのは 90.6%を占めることより、薬学的観点から OTC 薬の現状が把握できるものと思われる。

OTC 薬は薬事法第 77 条の 3 において、服用者に対する情報提供を努力規定として定めている。しかし、厚生労働省は平成 12 年に「塩酸フェニルプロパノールアミン含有医薬品の適正使用について」⁵⁾ を、平成 15 年 5 月には「一般用かぜ薬による間質性肺炎に係る使用上の注意の改訂について」¹⁾

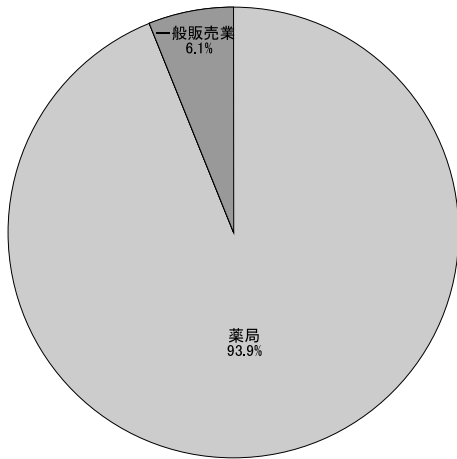


図2. 回答者の業務形態

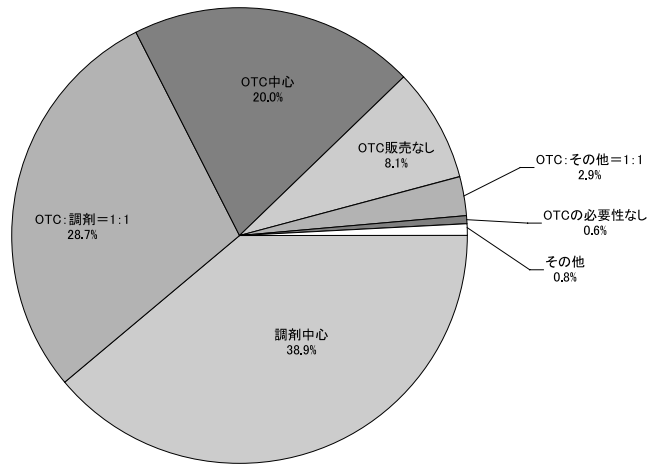


図3. OTC販売状況

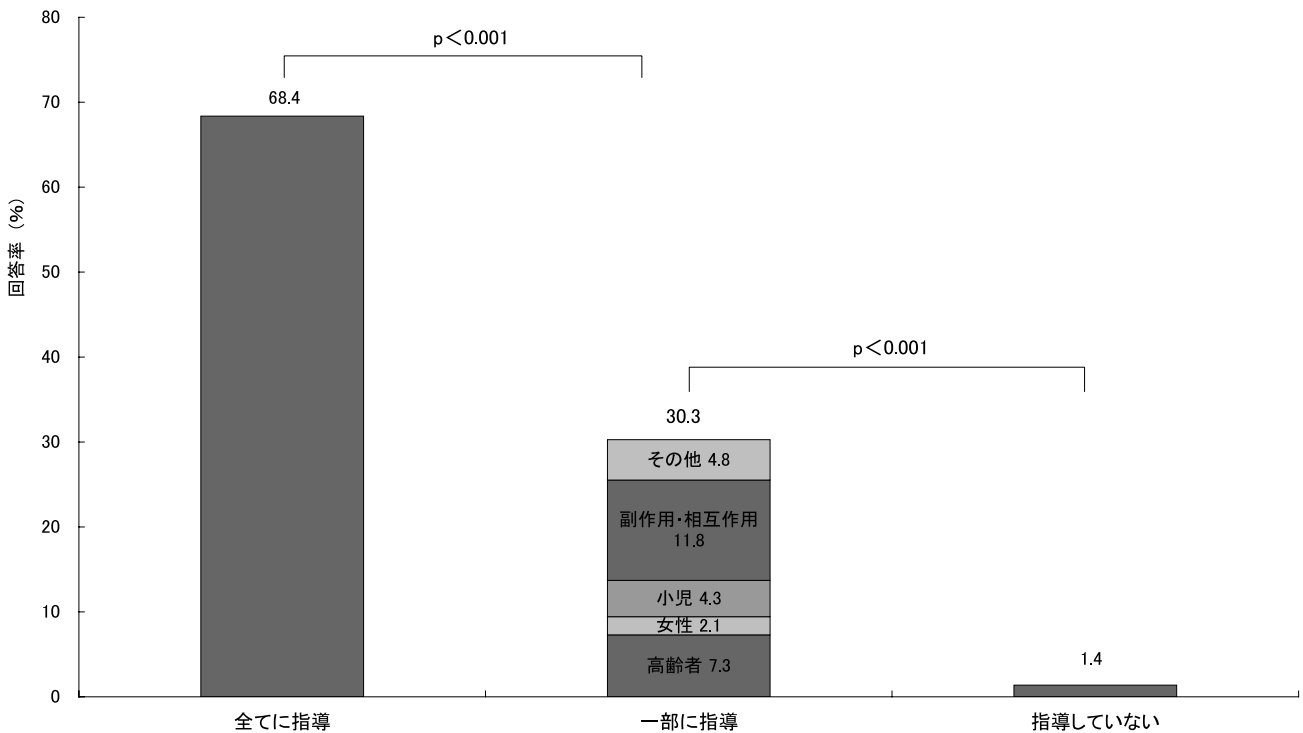


図4. 服薬指導対象者

を公表していることから、OTC薬においても慎重な対応が必要と思われる。本調査における服薬指導対象者では「全てに指導」が最も多い68.4%であり、「一部に指導」と「指導していない」の間には有意差が認められ、何らかの形で指導を実施しているのは98.6%と全体の指導率は高いものであった。

服薬指導を必要とする薬効群では「解熱鎮痛薬」、「かぜ薬」などの回答が多く、また各薬効群間におけるp値を求めたところ、「痔疾用薬」と「ビタミン配合栄養剤」との間で $p < 0.001$ と有意差が認められた(図5)。これはOTC薬販売において、図5の「解熱鎮痛薬」から「痔疾用薬」で薬

剤師は特に副作用モニタリング、相互作用チェックなどの薬学的管理を必要とすると考えられる。

OTC薬販売における必要な服薬指導項目では、「副作用・相互作用」、「妊娠・授乳」などで多くの回答が寄せられ、項目間のp値を求めたところ、「薬効・薬理」と「価格」との間で有意差($p < 0.001$)が認められた(図6)。図6における「副作用・相互作用」から「薬効・薬理」は薬学的知識を要するものであり、これら項目における服薬指導は、特に慎重性が要求される。一方、OTC薬購入者を対象とした調査で、購入時に必要とされる説明内容は「効能・効果」、

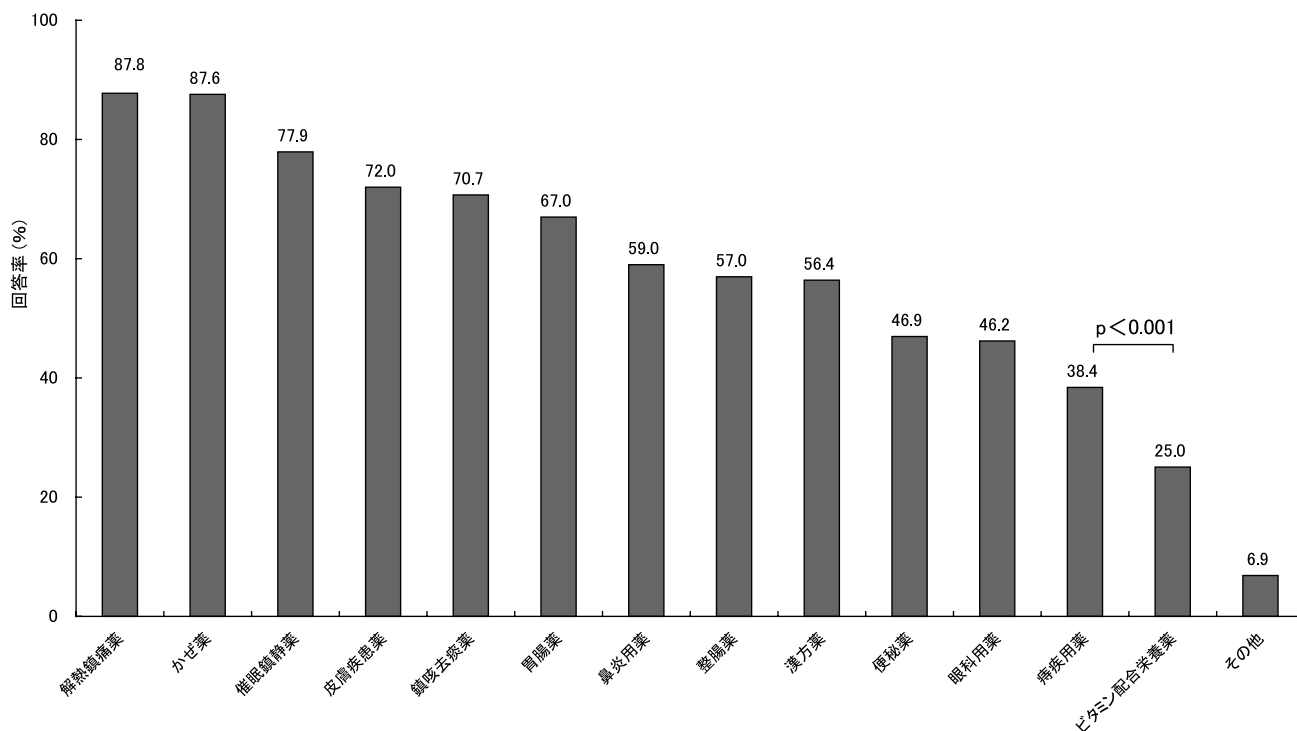


図5. 要服薬指導薬効群

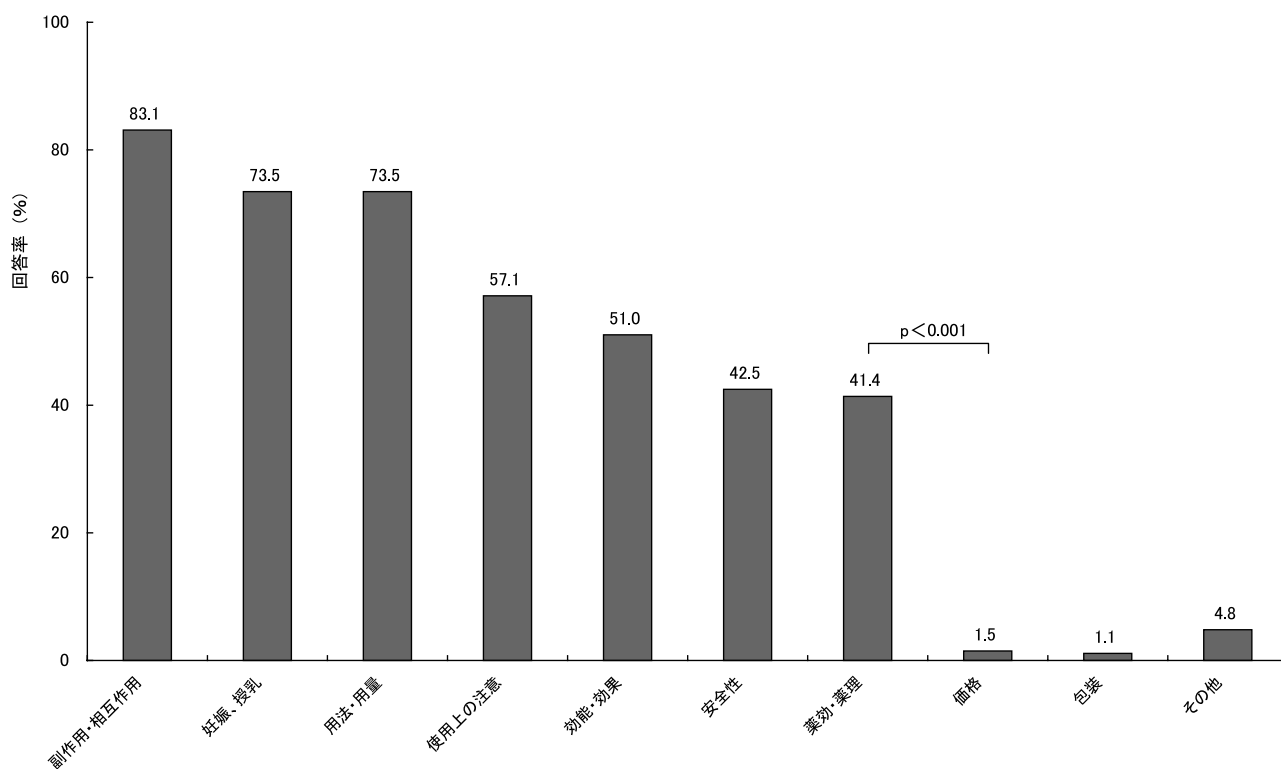


図6. 要服薬指導項目

「使用上の注意」、「用法・用量」、「副作用」で多くの回答が寄せられている⁶⁾。また、製薬企業に寄せられるOTC薬の相談では、「安全性関連」、「効能・効果」、「用法・用量」で77%を占めると報告されている⁷⁾。これら報告は本調査におい

て薬剤師が服薬指導に必要とする項目の上位に認められた。以上のことから、OTC薬販売には図5の薬効群のうち「解熱鎮痛薬」から「痔疾用薬」に対して、図6の「副作用・相互作用」から「薬効・薬理」の服薬指導を慎重に行う必

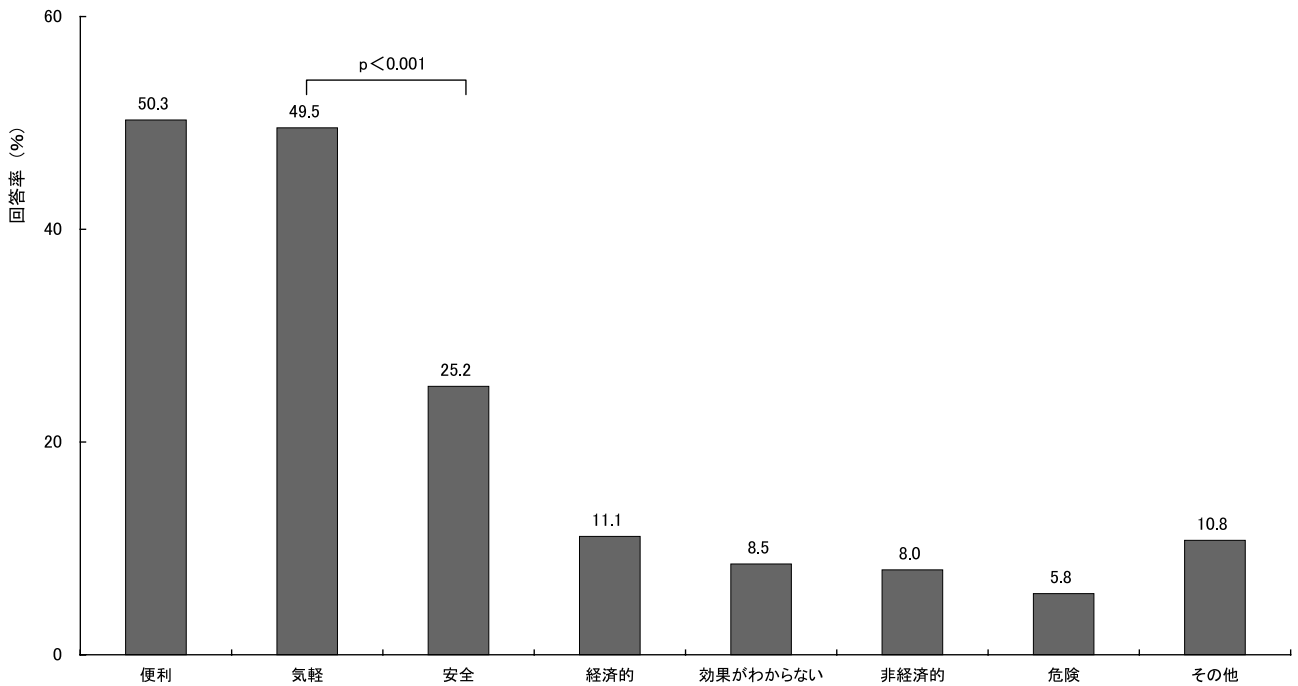


図7. OTC薬から受ける印象

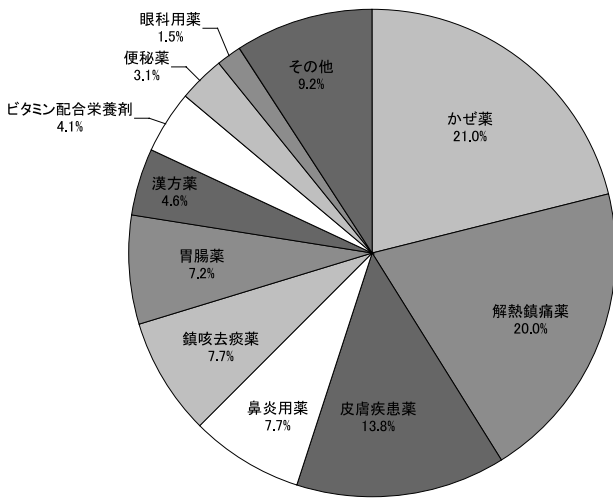


図8. 副作用報告品目

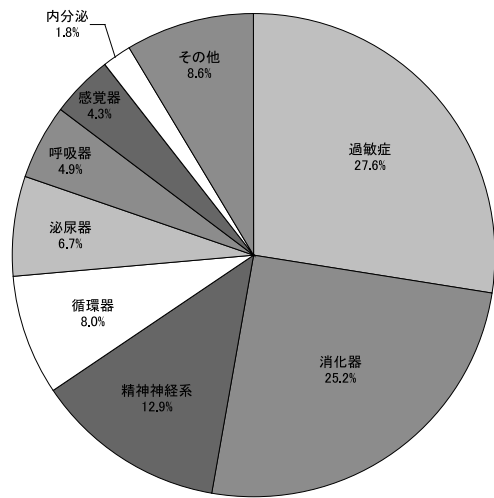


図9. 副作用報告分類

要があると考えられる。

木津ら⁸⁾の調査によると、塩化リゾチームを含有するOTC薬のうち、一般消費者が購入時点で鶏卵アレルギーの注意情報を把握できないものが約半数認められ、また添付文書の記載内容では直接禁忌情報を記載するのではなく、「医師または薬剤師に相談すること」という表示をしている製品が3分の1存在したとされている。このようなケースを踏まえると、OTC薬販売では薬剤師の介入が必要であり、薬学的観点から当該医薬品の適否を判断することで、一般消費者を薬害から回避することが可能と考えられる。しかし、現在のOTC薬には、薬学的管理の基盤となる薬剤師向け医薬品情報が

不足している。製薬企業から提供される情報は、OTC薬に添付される一般消費者向けの添付文書であり、現場の薬剤師はOTC薬添付文書、あるいは書籍等から情報を入手しているのが現状である。今後はOTC薬についてもエビデンスに基づいた医薬品情報の構築が必要であると考えられる。

OTC薬から受ける印象として、「便利」、「気軽」が多いことから、薬剤師はOTC薬の利便性を認めているが、「安全」との間には有意差が認められたことより、安全性には十分な対応が必要であるという意識が伺える。特に薬剤師は安全性に疑問が持たれるOTC薬の薬学的管理をすることで、一般消費者が安心してOTC薬を服用できることにつながると考

えられる。

OTC薬における副作用は、24.9%の薬剤師が経験するものであった。薬効分類では「かぜ薬」、「解熱鎮痛薬」などで多く、これら一般消費者から得られた情報と図5における要服薬指導薬効群の当該項目についてPEARSONの相関係数を求めたところ、0.857と高い相関性が示されたことから、薬剤師は注意を要する薬効群を把握していることと考えられる。

また、報告された副作用分類では「過敏症」、「消化器」が上位を占めた。これら副作用は症状に現れ易いことから、薬剤師の服薬指導で発見することが可能であり、そのためには適切で慎重な対応が望まれる。

本報告はOTC薬販売における薬剤師の現状と意識調査を行ったものであり、服薬指導の実施率は98.6%と高いものであった。また、服薬指導は実施率のみでなく、適切な指導を行うことで安全性・有効性に優れた薬物治療が遂行される。そのためには必要に応じて本調査で重要とされた薬効群及び指導項目について、適切な服薬指導を充実させ、ひいてはそれがOTC薬の適正使用につながることを望まれる。

謝 辞

本調査を実施するにあたり、アンケートにご回答いただきました千葉県薬剤師会会員の先生方に深く感謝致します。

文 献

- 1) 厚生労働省医薬局. 一般用かぜ薬による間質性肺炎に係る使用上の注意の改訂について. 平成15年5月30日.
- 2) Andrade SE, Gurwitz JH, Fish LS. The effect of an Rx-to-OTC switch on medication prescribing patterns and utilization of physician services: the case of H2-receptor antagonists. *Med Care* 1999 ; 37 : 424-430.
- 3) Tasch RF, Goeree R, Henke CJ, O'Brien BJ. Switching the histamine H2 receptor antagonist famotidine to nonprescription status in Canada. An economic evaluation. *Pharmacoeconomics* 1996 ; 9 : 61-75.
- 4) 池田俊也. 医療経済とセルフメディケーション. *薬局* 2000 ; 51 : 1643-1647.
- 5) 厚生省医薬安全局. 塩酸フェニルプロパノールアミン含有医薬品の適正使用について. 平成12年11月20日.
- 6) 泉澤恵, 松原睦実, 池田俊也ら. 一般用医薬品購入者の満足度を指標にした薬剤師の役割評価. *医薬品情報学* 2002 ; 4 : 27-32.
- 7) 小泉勝, 細井正子, 湧口泰昌. 製薬企業によせられるOTC薬のくすり相談. *薬局* 2000 ; 51 : 1689-1694.
- 8) 木津順子, 市原航, 朝永枝理子ら. 医療用医薬品添付文書情報に関する検討 (その1). *医薬品情報学* 2003 ; 5 : 53-58.