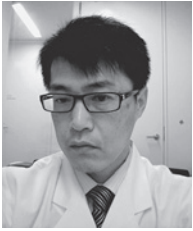


《若手研究者紹介》



調剤現場から見た薬剤学

山 本 佳 久* Yoshihisa Yamamoto

帝京平成大学薬学部地域健康管理学ユニット

1. はじめに

私は2011年10月より、帝京平成大学薬学部の実務家教員として勤務している。もともとの私の専門は薬剤学ではなく、学生時代は物理系薬剤学が不得意分野の一つであった。そのような私がこのシリーズへ寄稿の機会をいただいたことは、いささか身分不相応な感じがしないでもない。それでもこの仕事を引き受けたのは、私が約10年間調剤薬局で勤務することで、薬剤師が行う多くの業務における薬剤学という学問の重要性を認識することができたためである。本稿では、私がそのように認識するに至った、これまでの経緯や研究歴について紹介していきたいと思う。

2. 薬理学から始まった研究人生

私は東邦大学薬学部を1993年3月に卒業し、大学院博士前期課程に進学した。専攻分野は薬理学であった。薬理を選択した理由は、学部生時代に薬理学実習でマグヌス法の実験を行った際、モルモット回腸の収縮反応が薬剤によって自在にコントロールされることにいたく感動したためである。3年生時の終わりに卒業研究の配属先を決めるのだが、私は薬物受容体研究の第一人者であった高柳一成教授

*1993年東邦大学薬学部卒業。1995年同大学院博士前期課程修了、東京田辺製薬（現田辺三菱製薬）株式会社入社。1999年東邦大学薬学部助手。2001年桜木薬局管理薬剤師。2011年帝京平成大学薬学部助教。2012年博士（薬学）取得。2013年講師。好きな言葉：忙中閑あり。趣味：フットサル、Jリーグ観戦（ジェフユナイテッド千葉を応援しています！）。
連絡先：〒164-8530 東京都中野区中野 4-21-2
E-mail: y.yamamoto@thu.ac.jp

（当時）のご指導を受けるため、迷わず薬理学教室を選択した。大学院在籍時はウサギやラットの虹彩平滑筋に存在するエンドセリン受容体についての研究に取り組み、何とか滑り込みで修士（薬学）を取得することができた。当時はちょうどバブル崩壊の時期でもあり、その影響を就職活動でももろに受ける形となったが、運よく東京田辺（現、田辺三菱）製薬株式会社から内定をいただくことができた。1995年4月、同社に入社した私は東京都北区の赤羽にあった開発研究所の薬理研究室に配属され、笠井博室長（当時）の指導を仰ぎながら、消化器系や泌尿器系の新薬候補化合物を対象とした前臨床試験を担当した。ここでは大学における研究と企業における研究との違いを目の当たりにすることができた。特に前臨床試験はGLP（Good Laboratory Practice）基準に準拠して遂行されなければならない、一つの試験を計画通りに実施することの重要性を痛切に感じた。その翌年に入社し分析研究室に配属されたのが、後に私の研究人生に大きく関わることになる深水啓朗氏（現、日本大学薬学部准教授）である。『キャプテン翼』世代の私は小学校から大学までサッカー部に所属し、大学生時代は千葉県学生選抜に選出された経験がある。彼はラグビーやバレーボールなどの経験者で互いにスポーツに打ち込んできたこともあってか妙に気が合い、飲み会や昼休みのバレーボール、業務終了後のフットサルなど、当時は仕事以外の部分で深く関わっていた（おそらく互いに仕事はきちんとやっていたはずである）。

私が入社して3年後の1998年に、研究所は赤羽から千葉県木更津市のかずさアカデミアパークへ移転した。その翌年の1999年、東京田辺製薬と三菱

化学（医薬部門）の合併話が持ち上がる。これをきっかけに、仲のよかった研究所の仲間も転職や進学等々、それぞれの道に進み始めた。私自身は会社に残ることを考えていたが、出身教室で教授に昇任されていた小池勝夫先生から声をかけていただいたこともあり、転職を検討することになった。毎週月曜日の夜に行われたフットサルの後、メンバーと今後の身の振り方について、いつまでも語り合ったのを今でも思い出す。その年の10月、東邦大学に助手として戻ってからはマウス大動脈に存在する α_1 -アドレナリン受容体の役割解明を主なテーマとし、数報の論文投稿にこぎつけた。自身の研究が軌道に乗りつつある一方で、全国の薬科大学や薬学部では6年制への移行に向けた準備が着々と進んでいた。臨床教育の重要性が広く認識されるのは自然の流れであり、私が学生だった頃との薬学部内の雰囲気の違いは明らかであった。そんな中、果たして臨床経験のない自分が、学生に対してこれから薬学部で指導していけるのかとの疑問を抱くとともに、自分が何のために薬剤師免許を取得したのかを改めて考えるようになった。そして、いつしか薬剤師として医療現場で働くことを真剣に検討することになった。2001年3月、薬学会第121年会（札幌）での発表を最後に、私は薬理学から離れることとなる。長年親しんだフィールドを離れるのは辛い経験であったが、この間に培った研究テーマの立案、遂行から論文投稿などの情報発信に至るまでのノウハウは、その後の私の人生で大いに役立つこととなった。2008年に急逝された小池先生には卒業研究、大学院そして助手時代を通じ、研究はもちろんそれ以外のことでも公私ともに大変お世話になり、また迷惑や心配もかけてきた。今となってはその思いを伝えることも叶わず、ただ残念に思っている。

3. 調剤薬局における研究テーマの模索

2001年4月、私は友人の紹介で有限会社若葉調剤薬局に入社し、薬局薬剤師に転身した。まったく調剤経験のない当時30歳の私にとってはまさにマイナスからのスタートであり、研修先である茨城県築西市のわかば薬局で薬局長（当時）の大塚亨氏から調剤のいろはを教わった。その後、小児科医院に隣接する千葉市若葉区の桜木薬局に配属となり、数ヶ月後に管理薬剤師となった。この会社には、私と同じ世代で大学卒業後すぐに薬局に就職した同僚も数名おり、残念ながら彼らとの経験や知識の差は簡単に埋まるものではなかった。そのような状況下、自分のこれまでの経験の中で、この職種に活かせるものは何かを自らに問い、思い至ったのが、月並みではあるが「常に問題意識を持って調剤業務に臨む」ということであった。調剤薬局に勤務して率直に思ったのは、薬剤師が関わる様々な業務において、データや根拠の存在しないまま慣習的に行われているものが数多く認められることだった。日常業務に忙殺される傍らで、何か研究テーマになりそうなものがないか模索する毎日が続き、まずは薬局で簡便に実施できそうなものに的を絞った。

例えば小児に粉薬を飲ませるとき、少量の水を加えてペースト状にし、上あごに塗りつけたあとに水を飲ませるよう保護者に説明することがある。しかし加える水の量の目安を提示していないため、あとで保護者より失敗の報告をいただくケースが多かった。そこで、私は業務終了後に薬局に在庫してある粉薬1.0gに対して0.1mLずつ水を加え、適切なペースト状となる水分量の調査を行った（図1）。これにより、個々の処方に応じて具体的に添加する水分量を提示することができるようになった。一応の結果を出してはみたものの、これをどこに情報発信し

状態の評価	加水前	状態 A 水道水0.1mL添加	状態 B 水道水0.3mL添加	状態 C 水道水0.4mL添加	状態 D 水道水0.5mL添加	状態 E 水道水0.6mL添加	状態 F 水道水0.7mL添加
水道水を加えた状態							
		水分がたりない	一部がペースト状になり、スパーテルに付着する	水分がほぼ全体にいきわたってペースト状になる	Cの状態よりも水分が増えているが、ペースト状を保っている	さらに水分が増し、粘り気なくなる	ほぼ液状になる

散剤はオーグメンチン小児用顆粒（現在は製造中止）1.0gを使用

図1 小児用顆粒製剤1.0gに水道水を加えて混合したときの状態変化

ていべきか迷ってしまった。そんなとき、日本大学に助手として着任していた深水氏に相談することになる。彼は今回のテーマの性格を考慮した上で、多くの病院や薬局の薬剤師が参加する日本医療薬学会を紹介してくれた。私は第14回日本医療薬学会年会（2004年、千葉）で発表し、そこでの議論を踏まえて「医療薬学」に投稿した。昼休みなどの日常業務の合間や帰宅後の時間帯を利用した執筆作業となったが最終的には受理され、その労は報われた¹⁾。本テーマの内容は必ずしもアカデミックと形容できるものではなかったが、私が薬局薬剤師としてでも学術的な活動ができることを確信する原点とも言えるテーマであるため、敢えてここで紹介させていただいた。

調剤薬局において日常業務をこなしつつ研究活動を続けていくためには、自分自身の努力や熱意といったものは勿論必要である。しかし、それ以上に鎌野衛社長（当時）や桜木薬局のスタッフ達の理解や協力に支えられた活動であったことも付記しておきたい。また、学会発表や論文投稿に際して有益な助言をいただいた日本大学薬学部の鈴木豊史准教授および伴野和夫教授とは今でも重要な研究パートナーとしてお付き合いいただいている。さらに薬局薬剤師の研究活動の重要性を理解し、常に激励して下さった処方元の阿部博紀院長（あべひろきこどもクリニック）の存在も私にとって非常に大きかった。

4. 薬局薬剤師としての研究手法の確立

その後、私は調剤手技に関する問題点を検証するテーマに取り組むこととなる。桜木薬局で受ける処方せんは小児科がメインであったため、シロップ剤を扱う機会も多かった。私は常日頃、ガラス製メートグラスに秤取したシロップ剤を投薬ビンへ移すとき、メートグラスに残りやすい製剤のあることが気になっていた。そしてこの残存性は製剤によって異なるのではないかと考えた。そこで一定量のシロップ剤をメートグラスに秤取し、そのメートグラスを10秒間水平にした後（図2）、メートグラス内に残存した製剤の質量をメートグラス内残存率（以下、残存率）として数値化した。この実験は薬局の調剤室でも容易に実施することができ、残存率は各製剤で大きく異なることがわかった。また、シロップ剤の残存率と粘度との間に良好な相関性が認められ、

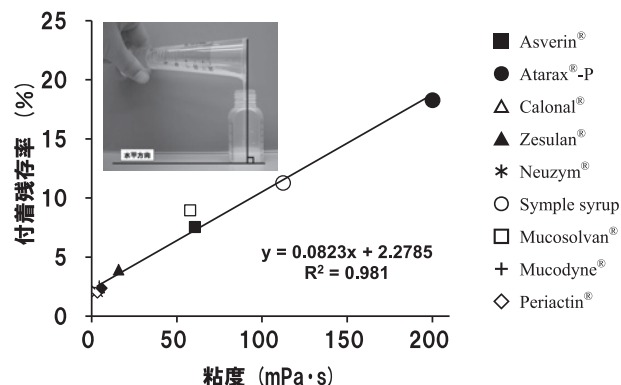


図2 小児用シロップ剤のメートグラス付着残存率と粘度との関係

（写真）メートグラス付着残存率の測定風景。

※シロップ剤の付着残存率と粘度との間に良好な相関が認められた。

粘性の高いシロップ剤であるほどメートグラスに残存しやすいことが明らかとなった（図2）²⁾。その後、私達はメートグラスの材質に着目することとなり、ガラスよりも表面自由エネルギーが低い素材のメートグラスを使用することにより、残存性の高いシロップ剤の調剤効率が大幅に改善されることを見出すこととなる³⁾。この頃から臨床薬学的な領域におけるテーマ発案と簡易な試験は桜木薬局で担当し、薬局での実施が困難な検討は大学が担当することで、互いに連携して問題点を解決していくスタイルが徐々に確立されていったように思う。

シロップ剤の残存性について検討していた時期と多少被る期間もあるが、次に取り上げたテーマは散剤、細粒剤、ドライシロップ剤などの「粉薬」の粒度分布と乳鉢・乳棒における混合性との関係である。薬局では数種類の「粉薬」を乳鉢・乳棒で混合して分包することがあるが、明らかに混ざらないと思われる場合は「数度巻き」を行っている。乳鉢・乳棒による混合の可否についての判断は、実は薬剤師の経験や感覚によるところが大きい。そこでまず、薬局に在庫してあったすべての「粉薬」について篩を用いて粒度分布を測定してみた。すると日本薬局方において粒度規定のない剤形であるドライシロップ剤の粒度分布パターンが散剤や細粒剤などに比較して多岐にわたっていることがわかった。一般的には、混合する製剤同士の粒子径が同等の場合に混合性が良好となることが知られているが、市中の医院で発行される処方せんによく見られる、散剤または細粒剤とドライシロップ剤を混合するように指示した処方

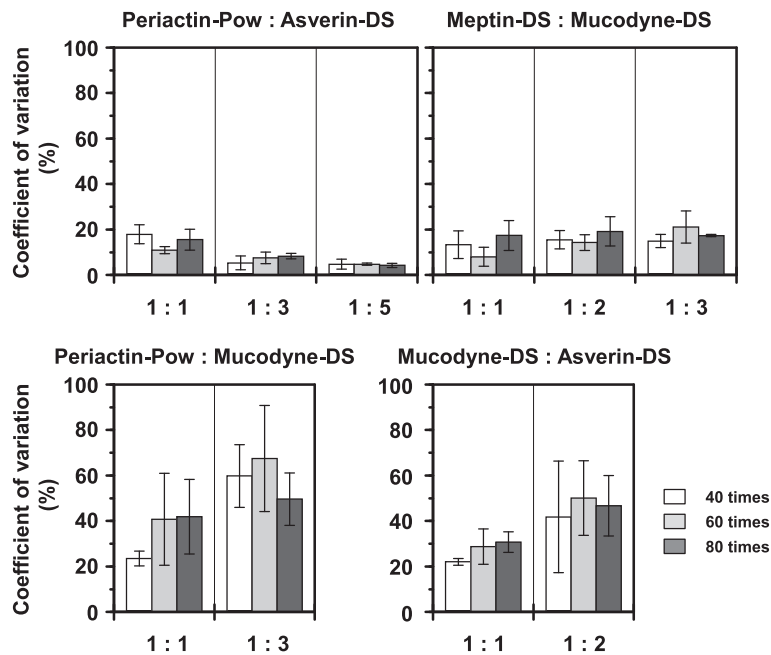


図3 二種類の製剤を乳鉢・乳棒で混合したときの混合度
 横軸は製剤の重量混合比を示す。混合回数：□ 40回、■ 60回、
 ■ 80回。Each column represents the mean ($n=3$)。
 ※変動係数 (%) が小さければ混合が良好であることを示す。

方の場合、乳鉢・乳棒による混合が適切でない場合も考えられた。そこで、粒度分布を5種類にパターン化し、それぞれのパターンを示す製剤を組み合わせさせて乳鉢・乳棒による混合性を評価できないかと考えた。ここで問題となったのは混合度の評価方法であった。この問題を解決するきっかけとなったのが大谷道輝先生（東京通信病院薬剤部副薬剤部長）との出会いである。第17回日本医療薬学会年会（2007年、群馬）のポスター会場で、近赤外分光法を用いた散剤混合度の評価について報告している演題に目が留まった。そしてその演題の筆頭演者が大谷先生であった。日本大学の鈴木先生とともに東京通信病院に足を運んで大谷先生を訪問し、当方の研究意図をあらためて説明させていただいた。大谷先生はすぐにプルカー・オプティクス社のラボを紹介して下さり、そこで近赤外分光装置を使用させていただけることになった。測定当日は沢山のサンプルを抱えて満員電車で揺られながら、プルカー社のラボに向かった。その甲斐もあり、製剤の粒度分布と乳鉢・乳棒による混合度との関連性を考察するための貴重な知見を得ることができた（図3）⁴⁾。

5. 薬局薬剤師から大学教員へ

このように私は桜木薬局在籍中も順調に業績を積

み重ねることができていた。そんな矢先、ある事情により桜木薬局を含む若葉調剤薬局グループ全ての店舗が2009年4月より業界大手であるクオール株式会社グループの傘下に入る事態が生じた。これまで経営者の理解により比較的自由に研究活動を行ってこられたが、大手企業にこの活動の継続を認めてもらえるものかどうか、暗澹たる気持ちで人事説明会に赴いたのを今でも覚えている。しかし、このような不安も杞憂に終わった。会社の上層部には大島美岐子常務、恩地ゆかり本部長（現、クオールアカデミー株式会社社長）をはじめとして、薬局における研究活動の重要性を認識している上司がおり、幸いにも桜木薬局に勤務しながら研究を継続できることとなった。その後、直接の上司となった小倉雅男氏はこの活動の理解者の一人であり、今でもよき飲み仲間でもある。

この時期主な研究の対象は軟膏製剤へと移っていく。最初に目をつけたのが、軟膏製剤の使いやすさの指標となる展延性である。スプレッドメータによって得られる各種外用製剤の展延性に関するデータの蓄積は、調剤現場において医師のみならず患者に対する情報提供の際にも非常に有用である。また、スプレッドメータはサイズの的にもコンパクトで比較的安価なため、薬局においても簡便に測定可能であ

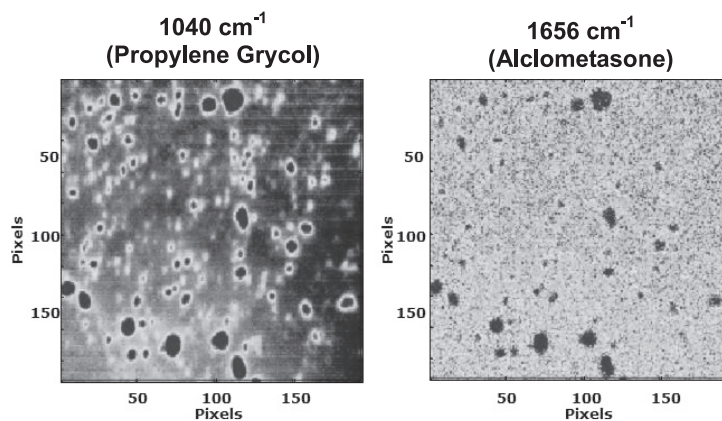


図4 顕微ATR-IR法によるAlmeta軟膏のイメージング画像

Units on the x and y axes are the number of pixels. One pixel corresponds to 1.56 μm .

※1,040と1,656 cm^{-1} のイメージング画像に見られるドメインの位置がほぼ重複していることから、AlclometasoneがPropylene glycolに溶解し、液滴として基剤中に分散している状態であることを示唆している。

ることが、この装置を利用した最大の理由である。この測定により、皮膚外用製剤の展延性に関する多くのデータを蓄積することができた。当時の部下であった壹岐紗央里氏らも、日常業務の合間を縫ってサンプル調製やデータ収集に協力してくれた。この検討で得られた成果を第5回日本薬局学会学術総会(2011年、千葉)で発表し、壹岐氏はポスター優秀発表賞を受賞している。

その後、軟膏製剤における主薬や添加物の分布といった、より具体的な内部構造に興味を持ち始め、これらを観察できる測定手法はないものかと模索することになる。そこで幸運にも知り合えたのが、小出達夫先生(国立医薬品食品衛生研究所薬品部 主任研究官)である。2011年6月のことである。小出先生は私達の相談に快く応じてくださり、顕微赤外全反射吸収分光(顕微ATR-IR)法による軟膏製剤のイメージング測定にチャレンジすることとなった。近年は様々な分光技術を用いた顕微イメージングシステムが開発され、医薬品設計、品質管理の分野において非常に有用な分析ツールとなっている。しかし、軟膏製剤における構成成分の分布を顕微分光イメージングによって詳細に評価した報告例はほとんどない。私達は小出先生の協力のもと、いくつかの軟膏製剤について顕微ATR-IR法による検討を実施し、半固形製剤においてもイメージング測定が可能であることを明らかにした(図4)。特に液滴分散型軟膏であるアルメタ®軟膏(塩野義製薬(株))

とその後発品の間においては、主薬と添加剤の分布に明らかな違いがあることを見出した。この研究で得られた成果について記した論文⁵⁾により、私の学位取得への流れが一気に進展することとなった。

話は前後するが、私は現場での経験を少しでも薬学生に伝えたいとの思いから、2008年4月に現在の所属先である帝京平成大学薬学部の非常勤講師に応募し採用されていた。採用当時は週1日のみの勤務であったが、翌年と翌々年は週2日の勤務となり、本業である桜木薬局での勤務と何とか両立させていた。ところが2011年の初頭に大学から常勤教員(助教)としての勤務を打診されることとなる。私は桜木薬局での勤務には全く不満もなく、手前味噌ではあるが処方元の医師とともに地域の患者のために身を粉にして働いてきた。そのためこれまで築いてきたこの環境を完全に離れてしまってよいものかどうか真剣に考え、周囲の方々にも相談した。臨床経験の全くないことが、私が10年前に大学から薬局に転身した理由の1つであったが、一定の経験を積んだ今、大学でもう一度頑張ってみようとの思いが徐々に強まっていった。最終的に私は2011年9月から桜木薬局を離れ、帝京平成大学にお世話になることを決断した。桜木薬局は私にとってはかけがえのない経験をもたらしてくれた場所であり、今でもこの薬局に対する思い入れは人一倍強い。ここでの勤務を通じて知り合うことができた卸やMRの方々、そして千葉市薬剤師会薬学実務研修委員会の

メンバーは今でも私の大切な仲間である。

6. おわりに

帝京平成大学に着任して約1年後の2012年12月、軟膏製剤に関する一連の研究結果がまとまり、伴野先生のご指導のもと、日本大学で博士(薬学)を取得した。翌年4月には職位が講師となり、調剤現場における問題点を念頭においた研究を卒研生とともに続けている。

桜木薬局勤務時、私はどうすれば薬剤師の存在価値を周囲に認めてもらえるかを私なりに常に考えていた。薬局を運営する多くの会社では、薬剤師が疾患について医師と対等に議論できるような知識を持つことや、コミュニケーション能力などを主眼に置いた教育プログラムが組まれているように感じている。私はこの流れを決して否定しないし、そのような知識や能力はあるに越したことはないと考えている。このこととは別に、私が常々感じていたのは、薬の専門家である薬剤師はもっと製剤についての知識を前面に出して他の職種と連携してもよいのでは、というシンプルなものである。このように感じた理由は、薬の持つ製剤学的・薬剤学的性質が全く考慮されずに処方されるケースが意外に多いことを私が経験しているからである。一例として、皮膚外用剤に使用されている基剤の性質を全く考慮せずに混合が指示される場合などが該当する。このような処方せんを受けたとき、薬剤師が薬剤学的知見に基づいて自らの見解を示すことを継続すれば、医師らの薬剤師に対する印象は大きく変わるはずである。また、薬剤師が科学的視点による判断を遂行することによって、調剤手技・手法や服薬指導方法が慣習的なものにとらわれず、明確な根拠に基づいて決定されていくことに繋がるのである。

大学院を修了してからこれまでを振り返ると、私はその時々での幸運もあって様々な分野の人々と出

会うことができ、その人々に支えられてきた。そんな私自身が薬剤学について語るのはあまりにもおこがましいが、これまでの経験から敢えて言わせていただければ、薬剤師が関わる多くの領域において、薬剤学という学問が果たすべき役割は限りなく大きい。そして薬剤師の地位向上のために、この学問は不可欠であると思う。このことを常に念頭に置き、今後も調剤現場から挙がる声に忠実に耳を傾け、必要な情報を発信していくことを目標としている。そして将来、薬剤師として医療現場に身を置くことになる学生には、常に問題意識を持って業務に臨むことの重要性を説いていきたい。さらに彼らが何か問題に直面した際には、ともに協力して解決していけるような存在となることを夢見ながら今も地道に研究を続けている。

引用文献

- 1) 山本佳久, 鎌野 衛, 深水啓朗, 古石誉之, 鈴木豊史, 梅田由紀子, 牧村瑞恵, 伴野和夫, 乳幼児の散剤服用法についての検討—少量の水で練る場合の至適水分量について—, *医療薬学*, **31**, 625–631 (2005).
- 2) 山本佳久, 鈴木豊史, 深水啓朗, 鎌野 衛, 伴野和夫, 小児用シロップ剤の粘度と計量器への付着損失との定量的関係, *医療薬学*, **34**, 691–698 (2008).
- 3) 山本佳久, 鈴木豊史, 橋崎 要, 小倉雅男, 梅田由紀子, 日高慎二, 深水啓朗, 伴野和夫, 表面自由エネルギーの低い素材からなるメートグラスに対するシロップ剤の付着残存性, *YAKUGAKU ZASSHI*, **130**, 1085–1091 (2010).
- 4) Y. Yamamoto, T. Suzuki, M. Matsumoto, M. Ohtani, S. Hayano, T. Fukami, K. Tomono, Evaluation of the degree of mixing of combinations of dry syrup, powder and fine granule products in consideration of particle size distribution using near infrared spectrometry, *Chem. Pharm. Bull.*, **60**, 624–631 (2012).
- 5) Y. Yamamoto, T. Fukami, T. Koide, T. Suzuki, Y. Hiyama, K. Tomono, Pharmaceutical evaluation of steroidal ointments by ATR-IR chemical imaging: Distribution of active and inactive pharmaceutical ingredients, *Int. J. Pharm.*, **426**, 54–60 (2012).