

粉碎法による経管投与における薬剤量損失に対する簡易懸濁法の有用性についての検討*

keywords: 簡易懸濁法、経管投与、薬剤量の損失

座間味義人¹⁾ Yoshito ZAMAMI 小山敏広¹⁾ Toshihiro KOYAMA 合葉哲也¹⁾ Tetsuya AIBA
天野 学²⁾ Manabu AMANO 安藤哲信³⁾ Tetsuaki ANDO 倉田なおみ⁴⁾ Naomi KURATA
名和秀起⁵⁾ Hideki NAWA 名倉弘哲¹⁾ Hironori NAKURA 北村佳久⁵⁾ Yoshihisa KITAMURA
千堂年昭⁵⁾ Toshiaki SENDO

◆岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科¹⁾ 兵庫医療大学 薬学部²⁾ 吉備高原ルミエール病院 薬剤科³⁾ 昭和大学 薬学部⁴⁾
岡山大学病院 薬剤部⁵⁾
Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University¹⁾;
School of Pharmacy, Hyogo University of Health Sciences²⁾; Kibikougen Lumiere Hospital³⁾;
School of Pharmacy, Showa University⁴⁾; Department of Hospital Pharmacy, Okayama University Hospital⁵⁾

【目的】従来の薬剤経管投与方法である粉碎法は薬効の減少につながる薬剤量の損失が指摘されている。そこで粉碎法による薬剤量損失に対する簡易懸濁法の有用性について検討した。**【方法】**頻繁に粉碎指示がなされる5種類の薬剤を用いて粉碎・分包による薬物含量減少、薬剤調製時の懸濁性および実際の経管投与を想定した薬物含量について2つの方法を比較した。**【結果】**薬剤を粉碎・分包するとそれぞれの薬物含量は減少した。またワーファリン[®]錠を粉碎して水に溶解すると完全には懸濁せず、小さな塊が生じたが、簡易懸濁法では均一に懸濁した。ワーファリン[®]錠の経管投与を想定した実験において粉碎法では薬物含量が大幅に減少したが、簡易懸濁法では、ほとんど損失が認められなかった。**【結論】**簡易懸濁法は粉碎法に比べて薬剤損失の面で有用性が高いことが示唆され、ワーファリン[®]錠のように安定性が悪い薬剤では特に適正な薬物投与に貢献出来ると考えられる。

【背景】

近年、高齢化社会に伴い、嚥下障害のために錠剤やカプセル剤などを服用するのが困難な患者が急速に増加している。このような患者に対して行う経管栄養チューブによる薬剤投与はこれまで単に薬剤を粉碎して水やお湯に懸濁して投与する方法(以下、粉碎法)が汎用されてきたが、薬効の減少につながる薬剤量の損失や患者のQOLを大きく低下させるチューブの閉塞等、多くの問題点が指摘されている^{1)~5)}。

粉碎法では、錠剤を粉碎あるいはカプセル剤を脱カプセルした後、分包する。この時に薬剤の物性により違い

があるが、薬剤の粉碎化に用いた乳棒・乳鉢、分包機本体および分包紙などに薬剤が残存する可能性がある。また、粉碎もしくは脱カプセル後、分包された薬剤が、光や吸湿に対して安定性が悪ければ薬剤の含量が低下する可能性がある。薬剤を患者へ投与する際には、粉碎化した薬剤をカップの中の水に入れ攪拌し懸濁させた状態で注入器に吸い取るが、疎水性の高い薬剤の場合、うまく懸濁しないのでカップや注入器に薬剤が残存してしまい薬剤量を損失する可能性がある。さらに注入器から経管栄養チューブを介して薬剤を患者さんに投与する段階においてもチューブへの薬剤の吸着が考えられる。このような粉碎法における薬剤量の損失を解決する方法とし

*Utility of simple suspension method compared to loss of drug using crushing method on tube administration
受付日: 2013年6月10日 採用決定日: 2014年1月6日

て近年、薬剤を粉砕せずに温湯に懸濁させて投与する「簡易懸濁法」^{6) 7)}が普及しつつある。簡易懸濁法の手順は、錠剤やカプセル剤を入れた容器に55℃の温湯を入れ、10分間放置した後攪拌し、懸濁させた状態で注入器に吸い取り投与する。この方法では粉砕法に比べて粉砕・分包の段階を経過しないため、調剤時の薬剤量の損失が抑えられる。また、投与直前まで剤型を変化させないので、光や湿度などの保管条件による薬剤の分解が進行しやすい粉砕化状態を経過しないことも長所となる。このように、簡易懸濁法は粉砕法の調剤時と経管投与時の調整による薬剤損失を解決できる可能性が注目されている。しかしながら、薬剤の医薬品インタビューフォームには錠剤の過酷試験などの情報しか記載されておらず、簡易懸濁法の懸濁調剤時間中の安定性については未知数な部分が多く薬物含量低下が起こる可能性も考えられる。

【目的】

本研究では、簡易懸濁法を用いて経管投与した際の薬物量損失を数値的に評価するために岡山大学病院において頻繁に粉砕指示がなされる5種類の薬剤を用いて、粉砕法における粉砕・分包時の薬物含量の減少を検討した。また、注入器内や経管栄養チューブへの薬剤の残存につながる薬剤の懸濁性について粉砕法と簡易懸濁法を用いた場合で比較した。さらに、これらの薬剤の中から吸湿や光に対して安定性の低いワーファリン[®]錠を選択し、臨床現場で粉砕法と簡易懸濁法を施行することを想定した手技を実施し、実際に患者の体内に入る薬物量を比較検討した。

【方法】

1. 試験医薬品および試薬

試験医薬品には、ワーファリン[®]錠 1 mgはエーザイ(株)から、エースコール[®]錠 2 mgは第一三共(株)から、レニベース[®]錠 5 mgはMSD(株)から、フォリアミン[®]錠 5 mgは日本製薬(株)から、レンドルミン[®]錠 0.25 mgはベリンガーインゲルハイム(株)から購入した。賦形剤の乳糖「ホエイ」はマイラン製薬(株)から購入した。

また定量の際に標準品として用いたワルファリンカリウムおよび調製試薬の塩酸試液、水酸化カリウム試液は和光純薬工業(株)から購入した。

2. 粉砕・分包による薬物含量の減少についての検討

投与期間1週間を想定して各薬剤7錠を乳鉢で粉砕調剤し、分包機(YS-TWIN-R93 II:湯山製作所)を用いて7包に分包した。ワーファリン[®]錠以外の薬剤は1錠の重さが0.2 g以下であったため、1包につき0.2 gの乳糖を賦形剤として加えた。粉砕・分包時の薬剤量損失は、錠剤の薬物含量(A)、錠剤質量と賦形剤質量の和(B)および分包紙から回収した質量(C)を用いて算出した薬物含量変化 $[(A \times C / B) / A \times 100, \%]$ として評価した。

3. 薬剤調製時の懸濁性についての検討

粉砕法では、粉砕・分包した後、室内光下(照度:1000 Lux、湿度:40%)に1週間放置した各薬剤1包分をビーカー中の精製水15 mLに投入し、スパーテルで20回攪拌した時の懸濁性を目視にて観察を行った。簡易懸濁法ではPTPシートから錠剤を取り出しそのまま精製水を55℃まで温めた温湯15 mLに投入し、投入直後ならびに5分間放置後の状態を観察し、さらに10分間放置後にスパーテルで20回攪拌した時の懸濁性も目視にて観察した。各薬剤3回ずつ行い評価した。

4. ワーファリン[®]錠を用いた実際に投与される薬物量についての検討

1) 粉砕法の調剤方法

ワーファリン[®]錠1 mgを粉砕し分包した後、そのままの状態です室内光下(照度:1000 Lux、湿度:40%)に1週間放置した群、薬袋に入れ室内光下に1週間放置した群の2群に分けて検討した。それぞれの群の薬剤1包分をビーカー中の精製水15 mL(20℃)に投入しスパーテルで20回攪拌した。患者への経管投与による体内への注入量を想定するために、懸濁液を8Fr規格のサフィードフィーディングチューブ[®]に通過させ孔径0.45 μmのメンブランフィルターでろ過したものを測定試料とした。

2) 簡易懸濁法の調製方法

ワーファリン[®]錠1 mgをビーカー中の温湯15 mL (55℃)に投入し、10分間放置した後スパーテルで20回攪拌した。懸濁液を粉碎法と同様に、8Fr規格のサフィードフィーディングチューブ[®]に通過させ孔径0.45 μmのメンブランフィルターでろ過したものを測定試料とした。

3) ワーファリン[®]錠のワルファリンカリウム含量測定法

ワルファリンカリウムの含量測定は第十五改正日本薬局方[®]に記載されている方法を参考に分光光度計(UV-1600 島津製作所)を用い紫外可視吸光度測定法により測定した。ワルファリンカリウム標準品を約80 mgを精密に量り、水に溶かし、正確に100 mLとした。この液5 mLを正確に量り、水を加えて正確に100 mLとし、標準溶液とした。試料及び標準溶液を10 mLずつを正確に量り、それぞれに0.02 mol/L塩酸試液を加え正確に20 mLとしT₁液及びS₁液とした。別に試料及び標準溶液を10 mLずつを正確に量り、それぞれに0.02 mol/L水酸化カリウム試液を加えて正確に20 mLとし、T₂液及びS₂液とした。T₁液についてはT₂液を対照とし、S₁液についてはS₂液を対照とし紫外可視吸光度測定法により試験を行った。T₁液およびS₁液の波長272 nmにおける吸光度A_T及びA_Sを測定し次式によりワルファリンカリウム含量を算出した。

ワルファリンカリウムの量(mg)

$$= W_S \times (A_T / A_S) \times (1/20)$$

W_S: ワルファリンカリウム標準品の秤取量(mg)

4) 回収率の算出

ワーファリン[®]錠1 mg製剤中のワルファリンカリウム含量を3回測定し、その平均値を100%として、それぞれの主薬回収率を計算した。

5. 統計処理

実験結果は平均値 ± 標準誤差で表示した。得られた結果は一元配置分散分析(ANOVA)後、Tukeyの多重比較検定法を用いて統計学的処理を行い、危険率5%未満を有意差ありと判定した。

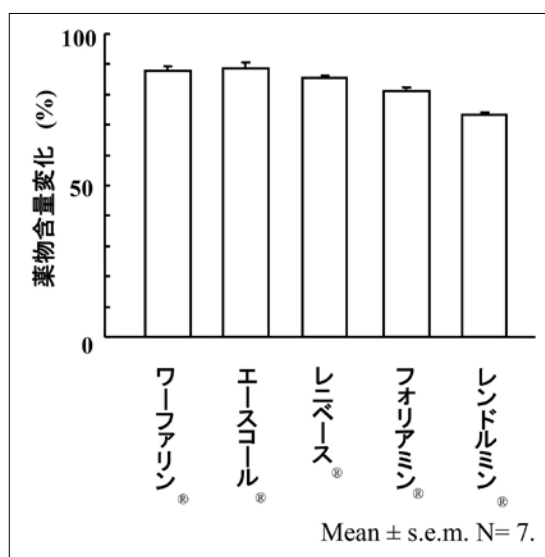


図1 粉碎・分包による薬物含量変化

【結果】

1. 粉碎・分包による薬物含量の減少についての検討

図1に各薬剤の薬物含量変化を示した。粉碎・分包によりワーファリン[®]錠1 mgの薬物含量は88.6 ± 1.8%に減少した。エースコール[®]錠2 mgは88.4 ± 2.1%、レニベース[®]錠5 mgは84.7 ± 1.0%、フォリアミン[®]錠5 mgは81.3 ± 1.0%、レンドルミン[®]錠0.25 mgは73.1 ± 0.9%に減少した。

2. 薬剤調製時の懸濁性についての検討

図2にワーファリン[®]錠1 mgの結果を示した。粉碎法では、粉碎後分包して1週間放置した薬剤を精製水に投入した直後から攪拌したが、完全に懸濁せず塊が残存した(図2上段)。それに対して簡易懸濁法では、薬剤を55℃の温湯に投入すると徐々に崩壊し始め、10分間放置した後攪拌すると均一に懸濁化した(図2下段)。

図3にエースコール[®]錠2 mg、レニベース[®]錠5 mg、フォリアミン[®]錠5 mg、レンドルミン[®]錠0.25 mgの結果を示した。粉碎法では各薬剤を投入直後に攪拌すると、均一に懸濁化した。一方、簡易懸濁法でも各薬剤を投入し10分間放置した後攪拌すると粉碎法と同様に均一に懸濁化した。

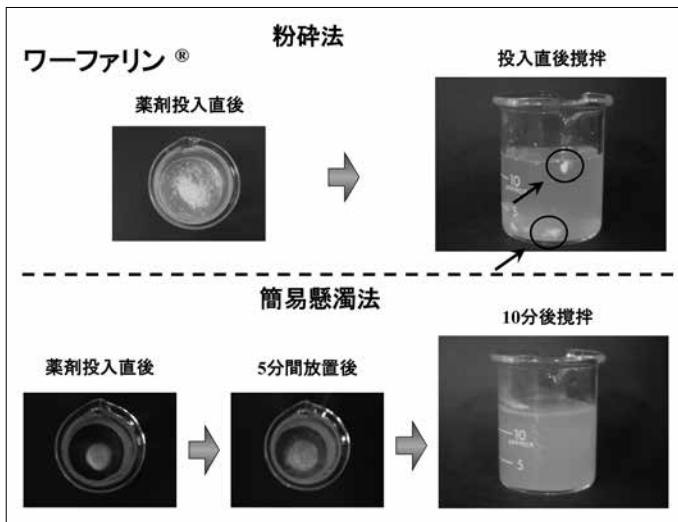


図2 薬剤調製時の懸濁性(ワーファリン[®]錠)

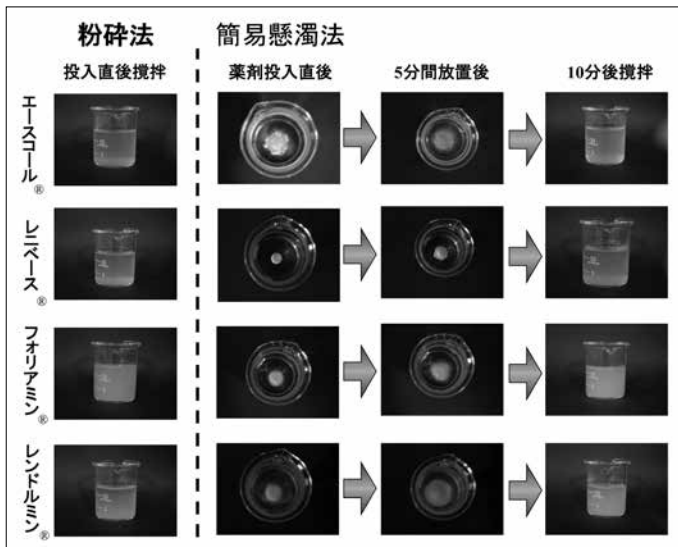


図3 薬剤調製時の懸濁性(エスコール[®]錠、レニベース[®]錠、フォリアミン[®]錠、レンドルミン[®]錠)

3.ワーファリン[®]錠を用いた実際に投与される薬物量についての検討

ワーファリン[®]錠1 mg 製剤中のワルファリンカリウム含量は 0.98 ± 0.02 mgであった。図4に示すように粉砕調剤後室内光下で分包したままの状態での保管した群の主薬回収率は $50.8 \pm 4.8\%$ まで減少したが、粉砕調剤後室内光下で薬袋に入れて保存した群では $79.7 \pm 2.6\%$ になり、室内光下群での含量の減少が有意に抑制された。一方、簡易懸濁法の主薬回収率は一番損失が少ない $95.0 \pm 1.4\%$ という値が得られ、粉砕法の2つの群に対し

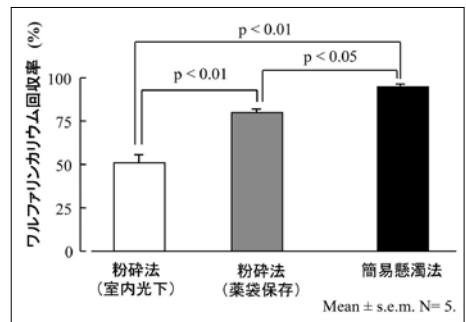


図4 ワーファリン[®]錠の経管投与を想定した際のワルファリンカリウム回収率

て有意な差が認められた。

【考察】

本研究において、岡山大学病院で頻繁に粉砕指示がなされる5種類の薬剤を粉砕・分包するとそれぞれの質量は約70～90%に減少した。その中でもレンドルミン[®]錠は、薬剤量の減少を抑えるために乳糖で賦形していたにもかかわらず大幅に減少した。この薬剤量減少の要因として粉砕時では乳糖への残存、分包時では分包機のホッパーや分包紙への残存が考えられる。今回検討した薬剤以外にも厳密な投与量設定が要求される薬剤において粉砕・分包による薬剤量の損失が報告されている^{9) 10)}。一方、簡易懸濁法では粉砕法と比較して粉砕・分包の段階を経過しないので、粉砕調剤自体による薬剤量の損失が抑えられると推察される。

薬剤の懸濁性を簡易懸濁法と粉砕法で比較した結果、エスコール[®]錠、レニベース[®]錠、フォリアミン[®]錠、レンドルミン[®]錠では、いずれの方法でも全ての薬剤において均一に懸濁化することが目視にて確認できた。しかしながら、ワーファリン[®]錠においては、簡易懸濁法では均一に懸濁したが、粉砕法では完全に懸濁せず図2上段に示すような小さな塊が出来た。このような塊は注入器で吸い取ることが難しくなるため薬剤がカップに残存して薬剤量の損失につながると推測される。さらに、経管チューブの閉塞を引き起こす可能性も予測される。この凝集の原因としては、予製として作製された錠

剤粉砕物を長期保存すると、製剤に含まれる吸湿性の添加剤が比較的低い相対湿度条件下でも吸湿し凝集すると報告されている¹¹⁾。したがって、今回の検討したワーファリン[®]錠も粉砕化することによって表面積が大きくなり、ワーファリン[®]錠に含まれる吸湿性の添加剤である低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが1週間放置されることにより一部が凝集した可能性が考えられる。今回の結果から薬剤を経管投与するには薬剤の主薬の物性だけでなく添加剤の物性も考慮しなければ、経管投与時の懸濁性に違いが生じるだけでなく、投与される薬剤量に損失が生じることが示唆される。

次に、光や吸湿に対して不安定である特性から、ワーファリン[®]錠を選択し、経管投与によって実際に患者の体内に入る薬物量を想定して簡易懸濁法と粉砕法で比較を行った。経管投与による実際の投与量が粉砕法で経管投与を行った場合として評価できるよう、ワーファリン[®]錠を粉砕後1週間放置し精製水で懸濁させ経管栄養チューブを通過させた時の薬物量の定量を行った。さらに、粉砕法を用いた場合に光や吸湿などで分解される条件についても検討するため、粉砕薬剤は薬袋に入れて保存した群と室内光下で分包したままで保管した群の両方で検討を行った。この結果、ワルファリンカリウム含量は室内光下で分包したままで保管した群で50.8%、室内光下で薬袋に入れて保管した群では79.7%に減少した。薬物含量が減少した理由としてこれまで検討した粉砕・分包での薬物含量損失に加え、薬剤調製時の懸濁性の悪さが要因となっていると考えられる。また薬袋に入れて保管した群でのワルファリンカリウム含量が室内光下で分包したままで保管した群の含量よりも有意に高い値を示したことから、含量低下には製剤を粉砕化することにより表面積が大きくなりワルファリンカリウムの吸湿や光に対する不安定さが増大したことが影響していると考えられる。実際にワーファリン[®]錠以外の薬剤でも粉砕化による安定性の低下が多く報告されている^{12)~16)}。一方、簡易懸濁法でのワルファリンカリウム含量は経管栄養チューブを通過させた後でも95.0%に保たれ、ほとんど損失がない状態で患者の体内に届けられることが明らかにされた。粉砕法では光や湿度に対して影響を受けやすい粉末化状態で保管されるのに対して簡易懸濁法では投与の直前までPTP包装の状態なので光や吸

湿に対して、不安定な薬剤でも含量低下が最小限に抑えられたと考えられる。通常の薬剤においても粉砕法では薬剤損失を防ぐ方法が存在しないのに対して、簡易懸濁法においては口腔内崩壊錠など、崩壊懸濁しても残差が残りにくい製剤を用いることで薬剤損失を最小限にすることが可能である。また粉砕法では今回の検討のように単剤だけではなく、2種類以上の薬が混合される可能性もあるので何日間も配合変化が起こる危険性にさらされる。そういった配合変化の危険性を避けられるのも簡易懸濁法の大きな利点の一つだと考えられる。

【結論】

今回の検討は、5つの薬剤のみに対してしか実施出来ていないが、簡易懸濁法は粉砕法に比べて薬剤損失の観点から有用性が高いことが示唆された。さらに、ワーファリン[®]錠のように光や湿度などの保管条件に配慮が必要でかつ投与量の管理が厳密に行われる薬剤においては、簡易懸濁法の導入によって粉砕法による薬剤量の減少を解消することで、より適正な薬物治療に貢献出来ると考えられる。

参考文献

- 1) 緒方映子, 山田安彦, 伊賀立二. 製剤の粉碎、脱カプセルの問題点と対策. 薬局 51: 1342-1349, 2000.
- 2) 宮本昌二, 幸田幸直, 鈴木勝ほか. 調剤工程および包装材料への付着による薬剤損失. 病院薬学20: 315-320, 1994.
- 3) 平川雅章, 吉川 学, 大坪健司ほか. 混合散剤中の塩酸トルペリゾンとダントロレンナトリウムの配合変化. 病院薬学22(5): 521-526, 1996.
- 4) ALLEN H. J, Causes of non-medication-induced nasogastric tube occlusion. Am. J. Hosp. Pharm 49: 603, 1992.
- 5) NICHOLSON L. J, Declogging small-bore feeding tubes. JPEN 11: 594, 1987.
- 6) 内服薬経管投与ハンドブック第2版. 倉田なおみ.じほう, 2006.
- 7) 倉田なおみ, 小松千絵, 平藤 彰ほか. 経管投与可能な固形製剤の検討と一覧表の作成. 医療薬学 27: 461-472, 2001.
- 8) 第十六改正日本薬局方.
- 9) 末松文博, 前田雅代, 峯本正夫ほか. 小児におけるジゴキシン散の分包紙付着による血中濃度低下とその対応策. 医療薬学30: 78-82, 2004.
- 10) 長廻貞雄, 石村明彦, 平野栄作ほか. 錠剤粉碎による β -メチルジゴキシン散剤の付着性. 病院薬学20(5): 466-473, 1994.
- 11) 堤きく江, 土屋千佳子, 花輪和己ほか. エビデンスに基づく臨床製剤の品質管理: 錠剤粉碎物を用いて調製した散剤の長期安定性の検討. 薬学雑誌128(6): 965-970, 2008.
- 12) 川端奈緒美, 草瀬 祐, 石村明彦ほか. 錠剤粉碎によるプロピルチオウラシル散剤の含量均一性、付着性および安定性. 病院薬学19(4): 328-333, 1993.
- 13) 田口裕之, 南 武夫, 千賀慶太郎ほか. 硫酸サルブタモール錠の粉碎後の安定性. 病院薬学18(4): 391-396, 1992.
- 14) 小谷 光, 杉岡信幸, 岡田耕二ほか. レボチロキシンナトリウム錠粉碎後の安定性と分散性. 病院薬学17(6): 448-453, 1991.
- 15) 水島規子, 大内文伸, 藤井忠男. エノキサシン錠の粉碎後の安定性. 病院薬学16(3): 198-204, 1990.
- 16) 小川 聡, 板垣祐一, 早勢伸正ほか. ニフェジピン錠粉碎後およびニフェジピン顆粒剤・細粒の光安定性. 病院薬学16(3): 189-197, 1990.

Utility of simple suspension method compared to loss of drug using crushing method on tube administration

Keywords : simple suspension method; tube administration; loss of drug amount

Yoshito ZAMAMI¹⁾

Toshihiro KOYAMA¹⁾

Tetsuya AIBA¹⁾

Manabu AMANO²⁾

Tetsuaki ANDO³⁾

Naomi KURATA⁴⁾

Hideki NAWA⁵⁾

Hironori NAKURA¹⁾

Yoshihisa KITAMURA⁵⁾

Toshiaki SENDO⁵⁾

Objective: In the past, a conventional crushing method was used for the administration of tablets or capsules by tube in patients with dysphagia. However, this method has several problems, such as a loss of the drug amount and tube clogging. Recently, tube administration by a simple suspension method was developed to solve these problems in the conventional crushing method.

Methods: In the present study, we investigated to what extent the dosage amount is lost using the simple suspension method compared to crushing method, employing 5 drugs which are frequently administered by tube in Okayama University Hospital.

Results: Drug weights of the 5 agents decreased by 70~90% in the grinding and packaging processes because of drug adhesion to the mortar, packaging machine, and drug package paper. The suspension of all drugs using the simple suspension method was uniform, while only the suspension of Warfarin[®] ground using the crushing method was shown to be inhomogeneous, which is expected to lead to a loss of drug. The drug content on assuming clinical a setting after tube passage was compared between the two methods. The recovery of warfarin[®], characterized as unstable using the crushing method, was nearly 50%, but loss was prevented by 80% with the use of bags of medicine. For the simple suspension method, the recovery of warfarin[®] was almost 100%.

Conclusion: The results of this study suggest that the simple suspension method is particularly effective for the tube administration of drugs characterized as unstable.

Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University¹⁾,
School of Pharmacy, Hyogo University of Health Sciences²⁾, Kibikougen Lumiere Hospital³⁾,
School of Pharmacy, Showa University⁴⁾, Department of Hospital Pharmacy, Okayama University Hospital⁵⁾