食品用粘度調整剤と嚥下補助剤の薬物動態への影響

森田俊博^{*1}, 高根 浩², 大坪健司², 家入一郎³済生会境港総合病院薬剤科¹, 鳥取大学医学部附属病院薬剤部²,九州大学大学院薬学研究院薬物動態学分野³Effect of Food Thickener and Deglutition Aid Jelly
on Pharmacokinetics of DrugsToshihiro Morita^{*1}, Hiroshi Takane², Kenji Otsubo² and Ichiro Ieiri³Department of Pharmacy, Saiseikai Sakaiminato General Hospital¹,Department of Pharmacy, Tottori University Hospital²,Department of Clinical Pharmacokinetics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences,
Kyushu University³[Received August 11, 2010]
[Accepted October 29, 2010]

Some food thickeners and deglutition aid jellies have been reported to be associated with drug-food interactions because they contain a lot of saccharides and dietary fiber.

Acetaminophen was used as a model drug and administered to healthy volunteers as one of 3 forms: "drug alone", "THICKENER" (mixed with 4% solution of a commercially available food thickener) and "JELLY" (mixed with commercially available deglutition aid jelly). We then monitored their acetaminophen plasma levels. There were no significant differences in acetaminophen levels between the drug alone and JELLY forms, whereas the THICKENER form brought about a significant increase in T_{max} (0.75 to 1.5 hr).

Next, we tested the effect of the JELLY form on the plasma levels of 3 other drugs (sodium valproate, carbamazepine, and theophylline) in patients and observed comparable plasma concentration-time curves for all of them.

Finally, a dissolution test was performed to further evaluate the effect of the THICKENER form on drug plasma levels. As compared with the drug alone and the JELLY form, the THICKENER form significantly delayed dissolution for all drugs tested other than a theophylline sustained release preparation. We observed an increase in T_{80} (time for release of 80 % of the total content) for acetaminophen from 2.5 to 25.5 min, in T_{85} for valproate from 9.8 to 42.8 min, and in T_{75} for carbamazepine from 12.0 to 33.8 min.

These results suggest that commercially available food thickeners are likely to be associated with changes in the pharmacokinetic profiles of clinically important drugs, and they therefore need to be carefully used in certain clinical situations.

Key words dysphagia, deglutition aid jelly, thickener for food, pharmacokinetics, drug-food interaction

緒 言

近年、生活習慣の多様化やADL(activities of daily living)低下患者への対応を目的にバリアフリー剤の開発が盛んになっている^{1,2)}。例えば、水なしで服用可能な口腔内速崩壊錠^{3,4)}、ゼリー剤等の新剤形が数多く開発されるようになった⁵⁾。しかしながら、これらの製品化率および普及率は未だ低く、すべての内用薬処方新剤形に置き換えることは出来ない。そのため、ADLの程度によっては指示通りの使用ができないばかりか、誤嚥性肺炎や薬剤性潰瘍等、医薬品自体が疾患の原因とな

るケースが多数報告されている⁶⁻¹⁵⁾。このような背景の中で、医薬品の服用性を改善し、患者のQOL(quality of life)を上げる目的で、嚥下障害者の摂食介助用トロミ調整剤(食品用粘度調整剤)が多くの介護施設や医療機関で利用されている^{6,16-19)}。また、最近では服薬専用が開発された服薬補助ゼリーも市販されるようになった。これらの製品の普及により嚥下障害者の服薬が容易になり、服薬アドヒアランスも改善されてきた^{6,16-19)}。しかし、これらの製品の多くは糖類(炭水化物)や食物繊維を多く含むため、薬物の吸着や吸収阻害等の可能性が否定できない。例えば、糖分を多く含む食品がアセトアミノフェンの消化管吸収を遅延させる²⁰⁾ことや食物繊維を多く含む

* 鳥取県境港市米川町44番地

食品が三環系抗うつ薬を吸着し、血中濃度を低下させる^{21, 22)}ことが知られている。また、トロミ調整剤等の高分子マトリクスは混和された薬物のマトリクスからの溶出速度を低下させるという報告もあるため²³⁻²⁷⁾、上部消化管における吸収過程への影響も懸念される。

しかし、臨床においてトロミ調整剤または服薬補助剤と患者が服用中の処方薬物との相互作用ならびに影響の程度について比較・検討した例はない。

今回、われわれは服薬補助ゼリーやトロミ調整剤等の服薬補助剤の薬物血中濃度への影響を評価するために、市販の服薬補助ゼリーの一つまたは市販のトロミ調整剤の一つで調製したトロミ調整剤水溶液にアセトアミノフェンを混和後、健常成人ボランティアに投与し、薬物単独投与の時の薬物血中濃度と比較・検討した。また、相互作用のメカニズムの一つとして考えられる高分子マトリクスからの薬物の溶出について評価する目的で、溶出試験を行って、混和物からの薬物の溶出挙動を観察し、前述のボランティア・スタディーにおける薬物血中濃度との関連性評価を試みた。さらに、実際の患者における処方薬の薬物動態への影響を確認する目的で、厳密な血中濃度の管理が必要な^{28, 29)}バルプロ酸ナトリウム(VPA)、カルバマゼピン(CBZ)、テオフィリン(THEO)の3種類のTDM対象医薬品の血中濃度への服薬補助ゼリーの影響を入院中のボランティア患者において評価した。

方 法

1. 試料

服薬補助剤として使用した試料のうち、嚥下補助剤はローカストビーンガム、キサンタンガム等の増粘多糖類を主原料とする市販の服薬補助ゼリー1種類をそのまま、食品用粘度調整剤はデキストリン、増粘多糖類を主原料とする市販のトロミ調整剤1種類を製品の使用説明書を参考にして、服薬介助に利用されている濃度(2, 4, 6 w/v%)の水溶液を調製して用いた。投与医薬品として使用した試料のうち、アセトアミノフェンはピリナジン[®]末(長生堂製薬(株))を、VPAはデパケン[®]細粒40%((株)協和醗酵キリン)を、CBZはテグレート[®]細粒50%(ノバルティス(株))を、THEOはテオドル[®]G顆粒20%((株)田辺三菱製薬)を用いた。

2. 物性評価

試料の物性測定には、小型卓上物性試験器 Ez-test[®]および専用データ処理ソフト SHiKiBu[®]((株)島津製作所)を使用した。測定は咀嚼動作により口腔内で食物が崩れ、再凝集する現象を再現し、歯や顎の代わりに圧縮治具にかかる荷重を測定することにより食品の食感や飲み込みやすさに関わる物性を算出することができる咀嚼試験モードにて行った¹⁷⁾(<http://www.shimazu.co.jp/test/>、島津製作所カスタマーサポートセンター、オートグラフィカ

スタム製品情報 No.22 - 食品のテクスチャー測定 - 参照)。温度 20 ± 2 で、試料を内径 40 mm、高さ 15 mm のシャーレに充填し、直径 20 mm の円盤状圧縮治具を速度 300 mm/min で繰り返し上下させ、高さの 40% を圧縮して荷重を測定し、硬さ、凝集性、粘着性および弾力性を求めた。なお、測定は各ロット 6 回ずつ行い、その平均値を実測値とした。

3. アセトアミノフェンの体内動態への服薬補助ゼリーおよびトロミ調整剤添加の影響

21~40歳の健常成人ボランティア 10 名(男性 5 名、女性 5 名)にアセトアミノフェン末 0.5 g を単独、トロミ調整剤 4% 水溶液との混和物または服薬補助ゼリーとの混和物の三形態で投与し、一定時間ごとに採血し、アセトアミノフェン血中濃度を測定した。また、3 つの投与形態それぞれにおけるアセトアミノフェン血中濃度から薬物動態パラメータ(AUC, k_e , C_{max} , T_{max})を求め、トロミ調整剤水溶液や服薬補助ゼリー添加の影響を評価した。

試験薬の投与は、2 群 3 期のクロスオーバー法によりアセトアミノフェン散単独、アセトアミノフェン散と服薬補助ゼリー 10 g あるいはトロミ調整剤 4% 水溶液 10 g との混和物をそれぞれ単回投与した。なお、薬剤単独の場合は水 150 mL で、混和物の場合は水なしで投与した。また、アセトアミノフェン散と服薬補助ゼリーあるいはトロミ調整剤 4% 水溶液との混和は同一の試験担当薬剤師がピーカー中でガラス棒を用い、50 回練合して行い、混和後、15 分以内に試験に供した。採血および薬物血中濃度測定は、服薬後、0, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 12, 24 時間の計 11 点で採血を行い、アセトアミノフェン血中濃度を蛍光偏光免疫測定法(FPIA 法, TDx[®]; ダイナボット(株))により測定した。なお、アセトアミノフェン体内動態への影響を評価するために、モーメント解析により動態パラメータを求めた。また、有意差の検定は、ANOVA 解析により行った。

4. 服薬補助ゼリーおよびトロミ調整剤の薬物溶出への影響

服薬補助ゼリーやトロミ調整剤が薬物動態パラメータに影響を与える要因として、混和された薬物のゲルマトリクスからの溶出抑制や原料成分への吸着による吸収抑制が考えられる。今回、ゲルマトリクスからの溶出抑制に注目し、モデル薬物と服薬補助ゼリー 4 g あるいはトロミ調整剤 2, 4, 6% 水溶液 4 g との混和物からのモデル薬物の溶出挙動を基に、影響の評価を試みた。なお、モデル薬物にはピリナジン[®]末(アセトアミノフェン) 0.2 g、デパケン[®]細粒 40%(VPA) 0.5 g、テグレート[®]細粒 50%(CBZ) 0.4 g、テオドル[®]G 顆粒 20%(THEO) 1 g を用いた。

1) 溶出試験

モデル薬物とゼリーとの混和は同一の試験担当薬剤師がピーカー中でガラス棒を用い、50回練合して行い、混和後、15分以内に試験に供した。溶出試験は、JPXV溶出試験法第2法(パドル法)に準じ、溶出試験器(NTR 6000: 富山産業(株))を用いて行った。また、試験液、パドル回転数および薬物定量法は日本薬局方外医薬品規格第三部(局外規)に従った。試験液はアセトアミノフェン、VPA、CBZにはJPXV崩壊試験法第一液(pH 1.2)を、THEOは徐放性製剤であり、第一液にはほとんど溶出しないため、JPXV崩壊試験法第二液(pH 6.8)を用いた。なお、試験液量 900 mL と液温 37 ± 0.5 は共通である。パドル回転数は、アセトアミノフェン、VPA、THEOでは 50 rpm、CBZでは 75 rpm とした。試験液は試験開始後 1, 2, 4, 6, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120 分の各時間ごとにピペットマンにて 5 mL ずつ採取した。採取後はただちに同温同量の試験液を補充した。採取した試験液を 0.45 μ m のメンブランフィルターでろ過後、それぞれの薬物の定量法に従って薬物濃度を測定し、溶出率を求めた。

各試料 6 サンプルずつの溶出試験を行い、局外規でモデル薬物製剤ごとに規定されている溶出規格(規定溶出率への到達時間)を溶出曲線から求めた。

2) モデル薬物定量法

アセトアミノフェン(HPLC 法)

HPLC システムは LP-VP システム((株)島津製作所)を用いた。カラムは逆相シリカ系(YMC-Pack ODS-A A-302: 4.6 mm $\times$ 15 cm, 5 μ m: (株)ワイエムシイ)を使用し、カラムオープン温度は 30 とした。移動相には 0.05 M リン酸二カリウム溶液(pH 4.7)/メタノール混液(4:1)を用い、流速は 0.8 mL/min とした。溶出液のろ液 1 mL に内部標準溶液(テオフィリン 5 μ g/mL)1 mL を加え、その内 20 μ L を HPLC システムに注入した。検出波長は 244 nm の紫外吸光度法にて行った。

VPA(HPLC 法)

HPLC システムは LP-VP システムを用いた。カラムは逆相シリカ系(Shim-Pack VP-ODS: 4.6 mm $\times$ 15 cm, 5 μ m: (株)島津製作所)を使用し、カラムオープン温度は 25 とした。移動相には 0.05 M リン酸二水素ナトリウム溶液(pH 3.0)/アセトニトリル混液(1:1)を用い、流速は 1.0 mL/min とした。溶出液のろ液 1 mL に水 1 mL を加え、その内 50 μ L を HPLC システムに注入した。検出波長は 210 nm の紫外吸光度法にて行った。

CBZ(紫外可視吸光度測定法)

紫外可視分光光度計は日立 U 3200((株)日立製作所)を用いた。溶出液のろ液 2 mL を正確に量り、水を加えて正確に 50 mL とし測定用試料とした。水を対照とし、285 nm における吸光度を測定した。

THEO(紫外可視吸光度測定法)

紫外可視分光光度計は日立 U 3200 を用いた。溶出液のろ液 1 mL を正確に量り、水で 2 倍希釈した JPXV 崩壊試験法第二液(pH 6.8)を加えて正確に 20 mL とし測定用試料とした。水を対照とし、271 nm における吸光度を測定した。

5. 入院患者における内服薬の体内動態への服薬補助ゼリー添加の影響

健常成人ボランティアにおけるアセトアミノフェンの体内動態に関する試験ならびにアセトアミノフェンの溶出試験で添加による影響を示さなかった服薬補助ゼリーが、血中濃度管理が重要な TDM 対象薬物においても影響を示さないことを確認するために、TDM 対象薬物を服用中の患者に服薬補助ゼリーを使用して服薬してもらい、薬物単独のときの血中濃度と比較することにより、影響の評価を試みた。バルプロ酸(VPA)、カルバマゼピン(CBZ)およびテオフィリン(THEO)を服用中で、日常的に TDM を行っている入院患者から参加希望者を募ったところ、バルプロ酸 1 日 2 回 12 時間ごとの服用患者 5 名(男性 1 名、女性 4 名; 40~87 歳)、カルバマゼピン 1 日 2 回 12 時間ごとの服用患者 5 名(男性 5 名; 40~83 歳)、テオフィリン 1 日 2 回 12 時間ごとの服用患者 7 名(男性 1 名、女性 6 名; 10~87 歳)が参加を希望した。

被験者が治療のために服用している薬物単独または服薬補助ゼリーと混和した薬物のどちらか一方を 4 日間連続して服用させ、服用開始から 4~5 日目にバルプロ酸、カルバマゼピンでは朝服用後 0, 6, 12, 16, 24 時間後、テオフィリンでは朝服用後 0, 6, 12, 16, 24 時間後の計 5 点、それぞれ約 1 mL ずつ採血を行い、TDM 対象薬物の血中濃度を蛍光偏光免疫測定法(FPIA 法, TDx[®])により測定した。2 週間後、残りの一方を服用させ、同様な試験を実施した。体内動態の評価は、モーメント解析により薬物動態パラメータを求めた。

なお、本稿記載のすべての臨床試験は鳥取大学医学部倫理委員会ならびに鳥取県済生会境港総合病院倫理委員会の承認後、実施した。また、本稿には示さないが、服薬補助剤に関する詳細な説明書とプロトコルを作成し、十分にインフォームド・コンセントを行って被験者の文書同意を得た。

結果と考察

1. 物性評価

口に含んだ食品を飲み下すためには、口腔内で食品を一塊にする必要がある。この塊になり易さを食塊形成性といい、食品の凝集性に依存することが報告されている²⁹⁾。また、飲み下す際の喉越しの良否には食品の変形しやすさが関係しており、この性質は食品の硬さ、粘着性および弾力性に依存することが報告されている³⁰⁾。例えば、硬くて変形しにくい焼いもは喉につかえるし、口

腔内に粘着するゆで卵の黄身も飲み込みづらいが、弾力性に富んだプリンやくず湯は嚥下機能の低下した高齢者にも好評である。

服薬補助ゼリーや増粘剤が飲み下し易さを改善できる理由は、散剤や錠剤あるいは水剤の食塊形成性や変形しやすさを高めることによって口腔内での拡散や喉頭蓋谷での滞留を防ぎ、飲み下す際(嚥下第 相)の食道通過性(流動性)を改善するからであることが解明されている³⁰⁾ため、これらの物性を評価することにより、易嚥下性の改善効果が予測できると考えられる。

なお、市販の服薬補助ゼリーはそのまま、トロミ調整剤水溶液は製品の使用説明書を参考にして、一般に服薬介助に利用されている濃度(2, 4, 6 w/v%)に調製して物性を測定した。

服薬補助ゼリーの物性を測定した結果、硬さ(Hardness)が 287 N/m^2 、凝集性(Cohesiveness)が 0.92、粘着性(Adhesiveness)が $-1.75 \times 10^{-4} \text{ N/mm}$ 、弾力性(Springness)が 0.96 だった(Table 1)。今回、試験に供した市販の服薬補助ゼリーは成人ボランティアおよび嚥下障害患者における臨床試験で散剤や水剤の飲み下し易さを改善することが確認されている¹⁷⁾ので、本服薬補助ゼリーはおおむね嚥下し易い物質の物性を示していると考えられる。トロミ調整剤水溶液の物性測定値はいずれも濃度に依存して増加する傾向を示したが、2% 水溶液では硬さが 94 N/m^2 、凝集性が 0.91 と服薬補助ゼリーに比して小さく、十分な食塊形成性が得られない可能性が示唆された。また、6% 水溶液では硬さは 250 N/m^2 と服薬補助ゼリーに近かったが、粘着性が $-2.23 \times 10^{-4} \text{ N/mm}$ と大きく、口腔内や喉頭粘膜への粘着により飲み下しにくくなる可能性が示唆された。一方、4% 水溶液では硬さは 169 N/m^2 と服薬補助ゼリーより小さいものの、凝集性が 0.93 と服薬補助ゼリーと同程度だったため、以後のボランティア・スタディーで服薬補助ゼリーと比較する際には 4% 水溶液を適用することにした。

2. アセトアミノフェンの体内動態への服薬補助ゼリーおよびトロミ調整剤添加の影響

服薬補助ゼリーおよびトロミ調整剤 4% 水溶液にアセトアミノフェンを混和して服用した時のアセトアミノ

フェンの血中濃度 - 時間曲線をアセトアミノフェン単独で服用した時のそれと比較した。その結果、薬物単独群(without jelly)と服薬補助ゼリー群(with deglutition aid jelly)がほぼ同様の曲線を示したのに対し、トロミ調整剤 4% 水溶液群(with 4% thickener)は血中濃度の立ち上がりにラグタイムを生じ、最高血中濃度到達時間(Tmax)の遅延が認められた(Fig. 1)。同様に、モーメント解析により求めた動態パラメータの比較においても、トロミ調整剤 4% 水溶液群(with 4% thickener)の平均 Tmax 値は薬物単独群(without jelly)の 0.75 時間に対し、1.50 時間と有意に遅延していた(Table 2)。

アセトアミノフェン薬物動態パラメータの比較から今回、試験に供した服薬補助ゼリーはアセトアミノフェンのように治療上、血中濃度の立ち上がりが重要な薬物に対して大きな影響を与えないことが確認できた。一方、試験に供したトロミ調整剤 4% 水溶液は薬物単独群(without jelly)に比して有意に Tmax が遅延したことから、治療効果への影響を考慮すると安易な使用は慎むべきと考えられた。ただし、AUC への影響は服薬補助ゼ

Fig. 1. Plasma Concentration-Time Profile of Acetaminophen

アセトアミノフェン単独で投与した場合と比較して、服薬補助ゼリーにアセトアミノフェンを混和または食品用増粘剤 4% 水溶液にアセトアミノフェンを混和した時のアセトアミノフェン血中濃度推移がどのように変化するかを示した。

Table 1. Rheological properties of jelly

	Hardness (N/m ²)	Cohesiveness	Adhesiveness (N/mm)	Springness
deglutition aid jelly	287	0.92	-1.75×10^{-4}	0.96
2% thickener	94	0.91	-0.31×10^{-4}	0.93
4% thickener	169	0.93	-0.90×10^{-4}	0.95
6% thickener	250	0.97	-2.23×10^{-4}	0.95

Table 2 . Summary of pharmacokinetic paramters

	without jelly	with deglutition aid jelly	with 4% thickener	ANOVA P-value
AUC ₀₋₁₂ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	27.0 $\pm$ 5.10	25.3 $\pm$ 7.43	25.8 $\pm$ 5.37	0.808
AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	27.7 $\pm$ 5.55	26.1 $\pm$ 8.53	26.1 $\pm$ 5.58	0.836
ke (1/hr)	0.370 $\pm$ 0.091	0.402 $\pm$ 0.161	0.363 $\pm$ 0.054	0.698
C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	9.95 $\pm$ 2.86	11.2 $\pm$ 3.28	8.20 $\pm$ 3.32	0.130
T _{max} (hr)	0.750 $\pm$ 0.408	0.525 $\pm$ 0.343	1.50 $\pm$ 0.00*	<0.0001

* significantly different from without jelly ($P<0.0001$) by Dunnett test with Bonferroni correction.

リー，トロミ調整剤水溶液のいずれも大きくなかったことから，原料成分への吸着による吸収阻害はないか無視できる程度であることが確認された．

3. 服薬補助ゼリーおよびトロミ調整剤の薬物溶出への影響

1)アセトアミノフェン溶出への影響

アセトアミノフェン散単独(without jelly)のT₈₀は2.5分だった．服薬補助ゼリーとの混和物(with jelly)のT₈₀は2.9分でアセトアミノフェン散単独の場合と同程度だった．一方，トロミ調整剤水溶液との混和物のT₈₀は2%水溶液(with 2% thickener)からでも17.5分かかり，4%水溶液(with 4% thickener)では25.5分，6%水溶液(with 6% thickener)では35分だった．後発医薬品で生物学的同等性を評価する時に用いられる溶出規格はT₈₀が15分以内となっているが，トロミ調整剤と混和した時はいずれも規定時間を超過し，基準を満たすことが出来なかった．

2)VPA 溶出への影響

VPA 単独のT₈₅は9.8分だった．服薬補助ゼリーとの混和物のT₈₅は12.5分でVPA 単独の場合と同程度だった．しかし，トロミ調整剤水溶液との混和物のT₈₅は2%水溶液からでも31.8分かかり，4%水溶液では42.8分，6%水溶液では60.8分だった．後発医薬品で生物学的同等性を評価する時に用いられる溶出規格はT₈₅が15分以内となっているが，トロミ調整剤と混和した時はいずれも規定時間を超過し，基準を満たすことが出来なかった．

3)CBZ 溶出への影響

CBZ 単独のT₇₅は12.0分だった．服薬補助ゼリーとの混和物のT₇₅は12.5分でCBZ 単独の場合と同程度だった．しかし，トロミ調整剤水溶液との混和物のT₇₅は2%水溶液からでも26.3分かかり，4%水溶液では33.8分，6%水溶液では44.5分だった．後発医薬品で生物学的同等性を評価する時に用いられる溶出規格はT₇₅

が30分以内となっているが，トロミ調整剤と混和した時は4%以上の水溶液濃度では規定時間を超過し，基準を満たすことが出来なかった．

4)THEO 徐放性製剤溶出への影響

THEOは徐放性製剤であるため，30分の溶出率が20～50%，60分の溶出率が40～70%および4時間の溶出率が75%以上となっているが，30分の溶出率はTHEO 単独が42.0%，服薬補助ゼリーとの混和物が42.1%．トロミ調整剤2，4，6%水溶液との混和物がそれぞれ39.4，35.6，32.6%，60分の溶出率はTHEO 単独，服薬補助ゼリーとの混和物およびトロミ調整剤2%水溶液との混和物がいずれも59.0%，トロミ調整剤4,6%水溶液との混和物がそれぞれ58.1，53.2%，4時間の溶出率はTHEO 単独および服薬補助ゼリーとの混和物が94.0%，トロミ調整剤2，4，6%水溶液との混和物がそれぞれ94.1，94.1，94.0%でいずれも溶出規格範囲内に収まっており，徐放性製剤は他のモデル薬物と比べ影響が小さかった(Fig. 2)．

上記の通り，トロミ調整剤との混和物からの薬物溶出時間の遅延は過去の高分子マトリクスからの溶出制御に関する報告²³⁻²⁷⁾と同様の傾向を示し，トロミ調整剤水溶液の濃度が高くなるのに相関して遅延した．また，試験時間120分以上ではすべてのモデル薬物がモデル薬物単独と服薬補助ゼリー混和物またはトロミ調整剤水溶液混和物で同等の溶出率を示したことから，服薬補助ゼリーやトロミ調整剤の成分への吸着による影響はないと考えられた．

4. 入院患者における内服薬の体内動態への服薬補助ゼリー添加の影響

VPA，CBZ，THEOのいずれの薬物も薬物単独群(without jelly)と服薬補助ゼリー混和群(with deglutition aid jelly)の間でAUC，MRT，トラフ濃度に差は認められなかった(Table 3)．この結果から，今回，試験に供した服薬補助ゼリーは厳密な血中濃度管理が必要とされる

Fig 2 . Effect o Concentration of Gel to Dissolution Profile of Drugs

モデル薬物単独の場合と比較して、服薬補助ゼリーにモデル薬物を混和または食品用増粘剤 2, 4, 6% 水溶液にモデル薬物を混和したときのモデル薬物溶出挙動がどのように変化するのを示した。

Table 3 . Effect of Jelly on The Pharmacokinetic Parameters

		AUC _{0-∞}	MRT	trough
CBZ	without jelly	120.46	11.96	4.14
	with deglutition aid jelly	118.74	11.85	4.06
THEO	without jelly	235.79	11.77	9.29
	with deglutition aid jelly	235.67	11.77	9.07
VPA	without jelly	787.20	11.91	26.54
	with deglutition aid jelly	776.76	11.94	25.70

AUC_{0-∞} : area under the plasma concentration-time curve

MRT :mean resolution time

trough : the plasma concentration before dose

抗痙攣薬や気管支拡張剤の長期連用時においても、その血中濃度推移に影響を与えないことが確認された。

以上、本研究において食品用粘度調整剤と嚥下補助剤の内服薬の薬物動態への影響について検討した。その結果、ローカストビーンガム、キサンタンガム等の増粘多糖類を主原料とする市販の服薬補助ゼリーは健常成人ボランティアにおけるアセトアミノフェンの体内動態および入院患者ボランティアにおける VPA, CBZ, THEO

の体内動態に影響を示さないことが確認された。一方、デキストリン、増粘多糖類を主原料とする市販のトロミ調整剤は通常の使用濃度である 4% 水溶液で健常成人ボランティアにおけるアセトアミノフェンの最高血中濃度時間 T_{max} を遅延させた。また、その原因の一つはトロミ調整剤の高分子マトリクスに包含された薬物の溶出が抑制され、アセトアミノフェンの吸収部位である上部消化管での溶出が遅延したためであることが溶出試験結果

から示唆された．解熱鎮痛剤のように即効性を期待する薬物で T_{max} が遅延することは臨床的に看過できない．今後，服薬介助にトロミ調整剤や服薬補助剤を利用する際には，易嚥下性の改善効果のみを基準にして安易に選択するのは避け，薬物動態への影響が少ないことが確認されている製品を選択する必要があると考えられる．

引用文献

- 1) 杉原正泰，高齢者に適した剤形の開発と適用，月刊薬事，**38**，35-38 (1996)．
- 2) 山田安彦，伊賀立二，“高齢者における薬物療法の手引き”厚生省・日本医師会編，じほう，東京，1995，pp.14-35．
- 3) 高橋喜統，西尾浩次，西尾真友，嚥下障害を伴う患者の問題点と服薬支援，月刊薬事，**46**，605-612 (2004)．
- 4) 松里軒浩一，山口正彦，中田宏，速崩壊錠に対する軽度嚥下障害患者の評価，医療薬学，**29**，648-651 (2003)．
- 5) 並木徳之，速崩壊錠の技術革新 ハイテク速崩壊錠，Value-added Generics から院内製剤まで，月刊薬事，**47**，1969-1977 (2005)．
- 6) 藤谷順子，摂食・嚥下障害の看護と介護，薬局，**51**(5)，7-12 (2000)．
- 7) 藤島一郎，口から食べる - 嚥下障害 Q&A，中央法規出版，東京 1998，pp.51-61．
- 8) 大谷壽一，澤田康文，薬剤による食道潰瘍の実態と対策，薬局，**51**，1327-1332 (2000)．
- 9) R. Ouatu-Lascar, G. Tiadafilopoulos, Oesophageal mucosal disease in elderly, *Drugs and Aging*, **12**，261-276 (1998)．
- 10) G. N. Zografos, D. Georgiadou, D. Thomas, G. Kaltsas, M. Digalakis, Drug-induced esophagitis, *Diseases of the Esophagus*, **22**，633-637 (2009)．
- 11) 木村健，薬剤性食道潰瘍，日本消化器病学会雑誌，**75**，64-70 (1978)．
- 12) D. Jaspersen, Drug-induced oesophageal disorders: pathogenesis, incidence, prevention and management, *Drug Saf.*, **22**(3)，237-249 (2000)．
- 13) 竹鼻敏孝，右側大動脈弓による狭窄部に発生した薬剤性食道潰瘍の 1 例，日本胸部外科学会雑誌，**40**，1131-1134 (1992)．
- 14) M. S. Levine, Drug-induced disorders of the esophagus, *Abdom Imaging*, **24**，3-8 (1999)．
- 15) J. A. Biller, Tetracycline-induced esophagitis in adolescent patients, *J. Pediatr*, **120**，144-145 (1992)．
- 16) 森田俊博，服薬補助ゼリーの開発，薬学雑誌，**123**，665-671 (2003)．
- 17) 森田俊博，嚥下補助食品の開発 - ベースト状のオブラート - ，月刊薬事，**46**，673-682 (2004)．
- 18) 大越ひろ，テクスチャー調整食品 - 最近の傾向と使い方のヒント - ，臨床栄養，**51**，178-185 (2004)．
- 19) 大越ひろ，増粘剤(トロミ調整剤)の適切な使用方法，*Medical Rehabilitation*, **57**，132-139 (2005)．
- 20) P. G. Welling, *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, **5**，291-334 (1977)．
- 21) D. E. Stewart, High-fiber diet and serum tricyclic antidepressant levels, *J. Clin. Psychopharmacol.*, **12**，438-440 (1992)．
- 22) 渡邊真一，井上直人，今井公江，末丸克矢，荒木博陽，相本太刀夫，医薬品と食物繊維との相互作用 - In Vitro における医薬品の食物繊維への吸着 - ，医療薬学，**32**，221-226 (2006)．
- 23) J. Liu, S. Lin, L. Li, E. Liu, Release of theophylline from polymer blend hydrogels, *Int. J. Pharm.*, **298**，117-125 (2005)．
- 24) S. Miyazaki, A. Takahashi, K. Itoh, M. Ishitani, M. Dairaku, M. Togashi, R. Mikami, D. Attwood, Preparation and evaluation of gel formulations for oral sustained delivery to dysphagic patients, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **35**，780-787 (2009)．
- 25) C. Sandolo, T. Coviello, P. Matricardi, F. Alhaique, Characterization of polysaccharide hydrogels for modified drug delivery, *Eur. Biophys. J.*, **36**，693-700 (2007)．
- 26) A.A. Barba, M. d'Amore, S. Cascon, S. Chirico, G. Lambertini, G. Titomanlio, On the behavior of HPMC/Theophylline matrices for controlled drug delivery, *J. Pharm. Sci.*, **98**，4100-4110 (2009)．
- 27) C. Tapia, V. Ormazabal, E. Costa, M. Yazdani-Pedram, Study of dissolution behavior of matrices tablets based on alginate-gelatin mixtures as prolonged diltiazem hydrochloride release systems, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **33**，585-593 (2007)．
- 28) I. Ieiri, K. Hirata, S. Higuchi, K. Kojima, M. Ikeda, H. Yamada, T. Aoyama, Pharmacoepidemiological study on adverse reactions of antiepileptic drugs, *Chem. Pharm. Bull.*, **40**，1280-1288 (1992)．
- 29) 山本康次郎，“最新医療薬学”，伊賀立二，乾賢一，澤田康文編著，南山堂，東京，1999，pp.273-287．
- 30) 金谷節子，新村広明，橋爪さな枝，吉村文枝，嚥下障害がある人が食べられる食事とは，臨床栄養，**88**，162-167 (1996)．