経管投与時の注入器内残薬に対するとろみ調整食品使用の有効性の検討 —ランソプラゾール口腔内崩壊錠—

青木 悠^{*1}, 杉山昌秀¹, 依田一美¹, 星野明子², 跡部 治³

JA 長野厚生連佐久総合病院薬剤部¹, 看護部², 諏訪赤十字病院薬剤部³

Effectiveness of Thickening Agents in Reducing Syringe Residue following Tube Administration — Lansoprazole Orally Dispersing Tablets —

Yutaka Aoki ^{*1}, Masahide Sugiyama¹, Kazumi Yoda¹, Akiko Hoshino² and Osamu Atobe³

Department of Pharmacy¹, Department of Nursing², Saku Central Hospital,
Department of Pharmacy, Suwa Red Cross Hospital³

[Received November 16, 2010]
[Accepted March 24, 2011]

When lansoprazole orally dispersing tablets (30 mg) are administered through a tube, a residue often remains in the syringe and tube because the tablets contain fine enteric granules which are nearly insoluble in water. As a solution, we added thickening agents and examined their effectiveness in reducing the residue in syringes.

The amount of lansoprazole residue in syringes was 11.4 ± 1.3 mg when the agents were not added (Group A) and 1.3 ± 0.6 mg when the agents were added (Group B). For Group A, the residue from a single injection was approximately 30-40% of the total amount of lansoprazole, while there was almost no lansoprazole residue for Group B. Performed by nurses, tube administration took slightly longer for Group B - 51.4 ± 5.5 sec for Group A and 70.8 ± 6.1 sec for Group B.

Our solution of just adding thickening agents improved the dispersivity of the drug in the suspension as well as the mobility of the drug suspension, by getting the particles and solvent traveling at the same speed. It enabled injection to be performed smoothly and decreased the amount of residue in the syringe. The addition of thickening agents is therefore useful in tube administration because avoiding any lansoprazole loss would help ensure that the expected efficacy is achieved, since this is dose-dependent.

Key words — feeding tube administration, lansoprazole, thickening agent, residue of drug in syringe, home medical care, simple suspension method

緒 言

基礎疾患によるさまざまな原因により経口栄養摂取が困難な症例において、消化管機能が保持されている場合には経管を介した経腸栄養が施行されている。その栄養補給法として近年、経皮内視鏡的胃瘻増設術が普及しつつあり、在宅での経管栄養管理も増加している¹⁾。そのため、われわれが在宅医療に関わる中で経管栄養を実施している患者家族から、経管投与についての相談が増えている現状にある。その大半は、水に不溶・難溶性薬剤の投与による注入器内残薬や経管栄養チューブを閉塞させてしまうなどの注入に関係するものであった。

一方、経管投与は簡易懸濁法²⁾により粉碎調剤時・投

与時の問題点が改善され、簡便かつ安全に投与できる手段として確立されてきている。また、経管投与に適した口腔内崩壊錠や速崩錠等の製剤が増加傾向にあり³⁾、薬物治療の幅が広がってきている。このような中で、口腔内崩壊錠の一つであるランソプラゾール口腔内崩壊錠 30 mg(以下、LPZOD錠と略す)は、酸に対して不安定であり、胃酸による分解が起こるため腸溶性被膜をコーティングした Multiple Unit 製剤としてつくられている。LPZOD錠は、約 10,000 個の腸溶性細粒(平均粒子径約 0.3 mm)⁴⁾が水に難溶なため、経管投与をした場合、注入器内やチューブ内に残薬が生じやすい。また添加物としてマクロゴール 6000(可塑剤)を含有しており、凝固点が 56~61℃であるため⁵⁾、温度が高すぎると腸溶性細粒が再凝固してしまうことから微温湯で崩壊させる必要があ

* 長野県佐久市臼田 197

る⁶⁾。このようなLPZOD錠の製剤的特徴が経管投与において問題となる。この点に関し、これまでに経管投与時のチューブ内閉塞を予防する目的で使用した流動性ゼリーの有用性が報告されている⁷⁾が、注入器内残薬に關しての報告はされていない。そこでLPZOD錠の注入器内残薬に対し、とろみ調整食品(以下、とろみ剤と略す)の添加が残薬減少に有効かを検討した。

方 法

1. 試薬および材料・機器

LPZOD錠はタケプロン[®]OD錠30mg(武田薬品工業(株), Lot. OB 129), とろみ剤はトロミスマイル[®](ヘルシーフード(株))を用いた。経管投与時のデバイスとして、テルモカテーテルチップシリンジ50mL, テルモカテーテルチップシリンジ用キャップ, イディアルボタン栄養用接続チューブ(オリンパス, 胃瘻チューブ)を使用した。定量分析においては試薬一級メタノール(和光純薬工業(株), Lot. KWE 1042), 水は精製水を用い, 超音波洗浄機(UT-304F SHARP), 遠心分離機(3740 KUBOTA), 分光光度計(JASCO Ubest-30 UV/VIS), 石英セル(1 cm)を使用した。

2. 製剤中のLPZの定量

LPZOD錠1錠に溶媒(水:メタノール=1:2)を加え全量50mLとし, 転倒混和した液を水浴中で10分間超音波処理して完全に溶解させた。その後, 3,000×g, 25℃で10分間遠心分離した。その上澄液を30倍希釈しLPZの吸収を分光光度計により測定し(測定波長:284nm), LPZの量を算出した。同様の操作を3回実施した。

製剤中のLPZの量は, 比吸光度(284nm):約414[メタノール溶液(1→100000)]を用いて算出した⁸⁾。

3. 懸濁液の調製

1)A群(とろみ剤なし)

中口注入器の内筒をはずしLPZOD錠1錠を注入器に入れ, 内筒を戻し注入器を上に向けてエアーを抜き, 水20mLを吸引充填後, 筒先にキャップをして転倒混和を10回行い, 完全に崩壊させ混和したものを懸濁液とした。

2)B群(とろみ剤有)

カップに水20mLとLPZOD錠1錠を入れ, 10秒間手動攪拌・混和して完全に崩壊させた懸濁液にとろみ剤を1%添加し, さらに30秒間手動攪拌・混和した後, 中口注入器に吸引充填した。

4. 注入器内LPZの定量

A群, B群を胃瘻チューブ(外径約16Fr)に接続し斜め下向きに4~5mL/secで1回に注入した。注入器内残薬に溶媒(水:メタノール=1:2)を加え全量10mLとし, 転倒混和した液を水浴中で10分間超音波処理して完全

に溶解させた。その後, 3,000×g, 25℃で10分間遠心分離した。その上澄液を希釈しLPZの吸収を分光光度計により測定し(測定波長:284nm), 注入器内に残存するLPZの量を算出した。なお, B群についてはLPZOD錠なしで同様の操作を行い, コントロールとした。各々同様の操作を5回実施した。

注入器内LPZの残存量は, 方法2と同様に比吸光度(284nm):約414を用いて算出した。なお, 製剤中に含有するLPZの量(表示量)を100%とした。

5. LPZOD錠の経管投与操作時間の測定

A群, B群に対し懸濁液の調製から経管投与終了までの操作を看護師5名が各3回行い, 操作に要した時間を測定した。なお, A群およびB群の懸濁液は方法3に従い調製し, 注入操作時間は胃瘻チューブへの注入, 白湯20mLによるフラッシュ, エアー20mL注入を含めた実際の注入操作に要する時間とした。

結 果

1. 製剤中のLPZの定量

製剤中のLPZの吸収スペクトルを図1に示す。製剤中には表示量の93~107%に相当するLPZが含有されている⁸⁾。今回の定量試験でLPZは29.8±0.7mg(表1)と表示量と同等の含有量であった。このことから, われわれの測定条件で定量可能であると考えられた。

2. 注入器内LPZの定量

注入器内残薬をA群, B群で比較した(図2)。とろみ剤を添加したB群に比べA群ではLPZの残薬が多く認められた。

A群(図3), B群(図4), とろみ剤(図5)の吸収スペクトルを示す。測定波長(284nm)にとろみ剤の吸収が認められたため, B群はとろみ剤の吸光度を引いた値を用いて注入器内LPZの残存量を算出した。

注入器内LPZの残存量はA群:11.4±1.3mg, B群:1.3±0.6mgであった(表2)。1回の注入でA群は注入器内にLPZが約3~4割残留していたが, B群ではほとんど注入できていた。

表1. 製剤中のLPZの含量(n=3)

製剤サンプル	LPZ(mg)
サンプル 1	29.10
サンプル 2	30.51
サンプル 3	29.67
mean ± S.D.	29.8 ± 0.7

図1. 製剤中のLPZの吸収スペクトル

図2. 注入器内残薬の写真

3. LPZOD錠の経管投与操作時間

看護師が実施した経管投与操作に要した時間は、A群： 51.4 ± 5.5 sec, B群： 70.8 ± 6.1 secであった(表3)。とろみ剤を添加したB群はA群と比較して経管投与操作に時間を要した。また、経験年数による差は認められなかった。

考 察

経管投与において水に不溶・難溶性薬剤は注入器内やチューブ内に残薬が生じやすい傾向があり、それは懸濁液中の薬剤分散性の問題と流動性が異なることが要因と推測した。そこで、溶媒の液体物性を変化させ粘性を高め、懸濁液中の薬剤分散性の向上と流動性の改善を目的

図3. A群(とろみ剤 無) : LPZの吸収スペクトル

図4. B群(とろみ剤 有) : LPZの吸収スペクトル

にとろみ剤の添加による検討を行った。

現在、とろみ剤は用途にあわせて多々発売されている。とろみ剤は主原料により、でんぷん系、グアーガム系(でんぷん、増粘多糖類)、キサンタンガム系(デキストリン、増粘多糖類)に大別される。臨床現場でのとろみ剤の主な使用目的は飲食物の誤嚥防止であり、とろみ剤の選定に関しては嚥下物性が良く(付着性が低く、可変性に優れ、経時・温度変化による粘度変化が小さい、唾液中の分解酵素による影響を受けない、無味・無臭、無色透明であり素材への影響が少ない)、少量の添加量で迅速に安定した粘性が得られるなどの点で、表4に示す

選定条件をもとに選択する必要がある。そして多くの医療施設では水等の液体にとろみを添加する際にキサンタンガム系とろみ剤を使用することが主流となっている^{9,10)}。また、とろみ剤の添加濃度は0.5~1.0%前後(硬さ115~128 N/m²)で適正な物性が得られ、2.5%以上(硬さ197 N/m²以上)で付着性が増加することが示されている¹¹⁾。このことから、本研究ではキサンタンガム系とろみ剤を1%(とろみの強さ：ポタージュ状、粘度：約1,500 mPa·s)添加した。キサンタンガムは、微生物 *Xanthomonas campestris* から生産される多糖類で、グルコース、マンノース、グルクロン酸の糖で構成されてい

図5. ところみ剤の吸収スペクトル

表2. 注入器内LPZの残存量(n=5)

A群 (ところみ剤 無)		B群 (ところみ剤 有)	
検体	LPZ (mg)	検体	LPZ (mg)
検体 1	10.43	検体 6	2.14
検体 2	9.82	検体 7	0.57
検体 3	12.67	検体 8	1.42
検体 4	12.42	検体 9	0.93
検体 5	11.86	検体10	1.39
mean ± S.D.	11.4 ± 1.3	mean ± S.D.	1.3 ± 0.6

表3. LPZOD錠の経管投与操作時間(n=5)

看護師	経験年数 (year)	A群 (ところみ剤 無) (sec)	B群 (ところみ剤 有) (sec)
看護師 1	1	51.7 ± 3.1	71.7 ± 4.0
看護師 2	3	47.0 ± 5.6	67.7 ± 4.7
看護師 3	8	46.3 ± 3.5	66.3 ± 6.1
看護師 4	13	56.3 ± 3.3	76.0 ± 6.2
看護師 5	18	55.7 ± 2.1	72.3 ± 7.1
mean ± S.D.		51.4 ± 5.5	70.8 ± 6.1

表4. ところみ剤の選定条件

- ・付着性が低く、可変性に優れている
- ・経時・温度変化による粘度変化が小さい
- ・唾液中の分解酵素による影響を受けない
- ・無味・無臭、無色透明であり素材への影響が少ない
- ・少量の添加量で迅速に安定した粘性が得られる

る。主成分やその添加量から薬剤との配合変化および相互作用は、ほとんど影響ない程度であると考えた¹²⁾。

A群は懸濁液中の薬剤に偏りがみられ、分散性が不良であり、さらに中口注入器の使用で傾けて注入する際にLPZが集積してしまうため、注入器内にLPZが3~4割残留した。一方、B群はところみ剤の添加により懸濁液中の薬剤分散性が向上し、溶媒の流入速度に応じた移動が容易となることで流動性の改善が図られ、注入器内の残薬が減少したものと考えられた。

LPZは強力かつ持続的な胃酸分泌抑制作用を有し、また7.5~30mg/日の用量範囲で胃潰瘍・十二指腸潰瘍患者に対して用量に依存した治療効果が認められている^{13,14)}。われわれの結果から1回の注入でA群は注入器内に3~4割のLPZが残留しており、十分な効果が期待できない可能性がある。しかし、B群ではほとんど注入できていたことから、投与量に相応した治療効果が期待でき、処方指示の確実な実施が可能となる。

看護師が実施した経管投与操作時間の測定では、経管投与の操作においてA群では注入器内残薬を減少させるための攪拌や薬剤を筒先へ移動させるための押し子を引く操作が必要であったが、B群ではところみ剤の添加により懸濁液中の薬剤粒子の分散性が向上したことからスムーズな注入ができた。A群と比較してB群は、ところみをつける攪拌操作に時間を要したため全体の操作時間が約20秒ほど長くなったが、1回でほぼ確実な注入量が確保でき、反復操作を必要としないため、この時間差は問題ないとする。また、経験年数で差が認められなかったことから、ところみ剤の添加という簡便な方法は、医療従事者に限らず介護者や在宅での家族にも容易にでき、

有用な方法である。

本研究でLPZOD錠の経管投与時におけるとろみ剤の添加は、簡便で安定した経管投与・注入手技が可能となり注入器内の残薬を減少させ、期待される治療効果の発現に繋がることから有用であると考えられた。

引用文献

- 1) 蟹江治郎, 在宅医療におけるPEG(内視鏡的胃瘻増設)の管理, *Home Care MEDICINE*, メディカルトリビューン, **7**, 63-67 (2006).
- 2) 倉田なおみ, “内服薬経管投与ハンドブック, 第2版”, 藤島一郎監修, じほう, 東京, 2006, pp.2-47.
- 3) 増田義典, 口腔崩壊錠の潮流と製剤設計, *PHARM TECH JAPAN*, **22**, 401-412 (2006).
- 4) 清水寿弘, 口腔内速崩壊錠の優れた製剤技術に学ぶタケプロンOD錠, *月刊薬事*, **50**, 1683-1689 (2008).
- 5) 財団法人日本公定書協会監修, “第十四改正日本薬局方解説書”, 廣川書店, 東京, 2001, pp.D-1106.
- 6) 倉田なおみ, タケプロン(ランソプラゾール)OD錠の利点ー経管投与を中心にしてー, *薬局*, **56**, 2787-2790 (2005).
- 7) 平泉達哉, 安保忠明, 笹原秀明, 中鉢明彦, 経管投薬時のチューブ内閉塞予防に対する流動性ゼリーの有用性, *日本病院薬剤師会雑誌*, **40**, 981-984 (2004).
- 8) タケプロン, 医薬品インタビューフォーム, 武田薬品工業株式会社, **8** (2007).
- 9) 大越ひろ, テクスチャー調整食品ー最近の傾向と使い方のヒントー, *臨床栄養*, **105**, 178-185 (2004).
- 10) 出戸綾子, 江頭文江, 栢下淳, 病院・施設における市販トロミ調整食品の使用状況, *県立広島大学人間文化学部紀要*, **3**, 33-42 (2008).
- 11) 出戸綾子, 江頭文江, 栢下淳, キサンタンガム系の市販とろみ調整食品の使用状況に関する研究ー液体に添加する場合ー, *日本摂食・嚥下リハビリテーション学会誌*, **12**, 197-206 (2008).
- 12) 森田俊博, 高根浩, 大坪健司, 家入一郎, 食品用粘度調整剤と嚥下補助剤の薬物動態への影響, *医療薬学*, **37**, 13-19 (2011).
- 13) 竹元忠良, 岡崎幸記, 多田正弘, 並木正義, 岡村毅興志, 鎌田武信, 佐藤信紘, 胃潰瘍・十二指腸潰瘍に対するLansoprazole(AG-1749)の臨床的有用性の検討ー前期臨床第II相試験ー, *臨床成人病*, **21**, 769-783 (1991).
- 14) 竹元忠良, 並木正義, 後藤由夫, 松尾裕, 三輪剛, 武内俊彦, 川井啓市, 鎌田武信, 佐藤八郎, 小川暢也, 胃潰瘍・十二指腸潰瘍に対するLansoprazole(AG-1749)の臨床的有用性の検討ー用量および投与時期の検討ー, *臨床成人病*, **21**, 995-1013 (1991).