バルガンシクロビルの簡易懸濁法適応に向けての基礎的研究 —他剤同時懸濁時の安定性の検討—

小川 敦, 河崎陽一, 正岡康幸, 山路和彦, 名和秀起, 佐藤智昭, 松永 尚, 千堂年昭*

岡山大学病院薬剤部

A Simple Suspension Method for Valganciclovir Administration — Stability of Valganciclovir Mixed with Other Medicines —

Atsushi Ogawa, Yoichi Kawasaki, Yasuyuki Masaoka, Kazuhiko Yamaji,

Hideki Nawa, Tomoaki Sato, Hisashi Matsunaga and Toshiaki Sendo*

Department of Pharmacy, Okayama University Hospital

〔 Received October 27, 2011 〕
〔 Accepted June 5, 2012 〕

A simple suspension method has been developed for the administration of tablets and capsules through a nasogastric tube. Tablets or capsules were suspended in hot water (55°C) without grinding or opening. Valganciclovir hydrochloride (VALIXA®), a drug often prescribed to protect patients from cytomegalovirus infection after organ transplantation, was dispensed via a crushing method to recipients unable to take food or liquids by oral administration.

The interaction of VALIXA® tablets with other medicines in a simple suspension has not been investigated, even though VALIXA® is commonly used in combination with immune-suppressant drugs and several other medicines. Thus, we sought to examine the effect of co-administering suspensions of drugs combined with VALIXA® tablets prescribed for transplant recipients. Valganciclovir hydrochloride was mixed with a variety of other therapeutics including prednisolone (PREDONINE® tablets), ursodeoxycholic acid (URSO® granules), sulfamethoxazole–trimethoprim (BAKTAR® granules), mycophenolate mofetil (CELLCEPT® capsules), tacrolimus (PROGRAF® capsules), sucralfate (ULCERLMIN® fine granule), and fluconazole (DIFLUCAN® capsules), and the residual content of valganciclovir was evaluated by a high performance liquid chromatography assay. Our results indicated that over 90% of the original valganciclovir remained in the drug mixture suspension. In a practical test of delivering such suspensions by nasogastric tube, we observed that suspensions did not block either the catheter or injection syringe, and upon flushing, no residual drug suspension remained in the device.

In conclusion, this study suggests that VALIXA® tablets in combination with a variety of other medicines may be administered to patients by a simple suspension method.

Key words — simple suspension method, valganciclovir, mixture, high performance liquid chromatography, stability

緒 言

高齢者および脳卒中、神経疾患などの患者では、食物の咀嚼、嚥下が困難になり、それにより必要な栄養を十分に摂取できなくなるため、体重の減少、体力の低下を生じる。また、誤嚥性肺炎の誘発や窒息を起こす場合があることから嚥下障害がみられる患者には一般的に経管投与が行われる。¹⁾

薬剤を経管投与する場合、通常液剤が用いられ

る。しかし、適切な剤形がない場合、薬剤師は医師の指示に従い錠剤を粉砕して調剤を行う粉砕法にて調剤する。²⁾ 経口投与困難な患者に対し、粉砕した薬剤を投与することは日常的であるが、粉砕調剤は光・温度・湿度による製剤の物理化学的安定性の問題や粉砕時の粉砕器具や分包紙への付着によるロス、配合変化等多くの問題点が指摘されており、^{3~6)} 薬効低下の原因につながる。さらに、粉砕対象薬剤に発がん性または毒性がある場合で

* 岡山県岡山市北区鹿田町2-5-1

は、調剤時や患者への投与時に薬剤の粉末吸引により医療従事者および介護者に対する健康被害が問題となる。以上の問題点を改善した新しい経管投与方法として簡易懸濁法が考案された。⁷⁾しかし、簡易懸濁法はすべての薬剤において懸濁可能とはならない。簡易懸濁を行うためには注入器への吸引の可否、経管栄養チューブの通過性の検討、さらには薬剤の懸濁性、主薬の安定性等を検討しなければならない。^{8,9)}また、徐放性製剤では、懸濁時間を長くすることで、徐放性が失われるなどの問題点が認められている。¹⁰⁾

近年、臓器移植が盛んに行われている。臓器移植において移植後のサイトメガロウイルス感染は移植後感染症として頻度が高く患者生存率、移植片の生着率へ大きな影響を及ぼす¹¹⁾ことから、サイトメガロウイルス感染予防目的でバルガンシクロビル塩酸塩（バリキサ錠[®] 450 mg, バリキサ）が処方される。経口摂取困難な患者に対し日常的に医師からバリキサの粉碎調剤の指示がある。しかし、ガンシクロビルをはじめ、細胞毒性のある成分を含む製剤は催奇形性、発がん性を有するため、調剤者は粉碎時には十分な曝露対策が必要である。^{12,13)}また、粉碎した細胞毒性を有する製剤がほかの患者の散剤に混入する危険性も考えられる。

臓器移植を受ける患者はバリキサ以外にも、免疫抑制薬など様々な薬剤を服用している。我々の岡山大学病院（以下、当院）における調査によって、同時懸濁のエビデンスが確立されていないにもかかわらず、現場の判断で多剤同時懸濁が試みられた事例が見受けられた。そこで今回、当院で実際にバリキサを服用した患者の処方に着目し併用薬を調査した。また、バリキサを同時懸濁してもバルガンシクロビルの安定性に問題がないことを明確にするため、バリキサと主に併用されていた7種の各薬剤を同時懸濁し、懸濁液の液性を確認したうえでバルガンシクロビルを高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で定量し残存率を指標に各薬剤との同時懸濁の可否の判定を行った。さらに、8 Fr. および 12 Fr. の2種類の経管栄養チューブを用い懸濁液の通過性試験も併せて行った。

方 法

1. 試料

バリキサ（LotNo. : 91001）、ウルソデオキシコール酸（ウルソ[®] 顆粒 5%, LotNo. : T408）は田辺三菱製薬(株)、プレドニゾロン（プレドニン[®] 錠 5 mg, LotNo. : 5418）、スルファメトキサゾール／トリメトプリム配合剤（バクタ[®] 配合顆粒, LotNo. : 7030）は塩野義製薬(株)、ミコフェノール酸－モフェチル（セルセプト[®] カプセル 250, LotNo. : K1000X1）、スクラルファート（アルサルミン[®] 細粒 90%, LotNo. : C0G01）は中外製薬(株)、タクロリムス（プログラフ[®] カプセル 0.5 mg, LotNo. : 040741）はアステラス製薬(株)、フルコナゾール（ジフルカン[®] カプセル 100 mg, LotNo. : 1192101）はファイザー(株)の製品を用いた。バルガンシクロビル塩酸塩（≥98%, HPLC）はSigma-Aldrichより購入した。アセトニトリルは和光純薬工業(株)より購入した。また、経管栄養チューブに接続可能なシリンジ、8 Fr. および 12 Fr. の経管栄養チューブはJMS (株)より購入した。

2. カルテ調査対象および項目

2008年4月～2011年3月の期間、当院においてバリキサの処方を受けた患者105名を対象に処方内容を調査した。また、併用率30%以下の薬剤マグミット[®] 錠（5.7%）、エンテロノンR[®] 散（5.7%）は個々の患者の容体により選択される薬剤であり、バリキサとの同時懸濁対象外とした。

3. 倫理的配慮

今回、電子カルテを用い調査したデータは、患者氏名および患者IDをほかのデータと切り離した後、個人とかわりのない番号を付して連結不可能匿名化とした。なお、本研究遂行にあたり岡山大学大学院医歯薬学総合研究科における倫理委員会の承認（承認番号：1077）を得た。

4. 懸濁液調製方法

100 mL ナス型フラスコにバリキサ1錠と各種薬剤（1錠あるいは1カプセルあるいは1包）を入れ55℃に調製した20 mLの超純水を添加し、55℃の温浴上で10分間放置した。

5. バルガンシクロビルの定量方法

得られた懸濁液からメンブランフィルター（径：13 mm, ポアサイズ：0.20 μm , ミリポア株）を用いて、ろ液を得た。ろ液を 1 mL とり、12.5 倍希釈し試料とした。HPLC の条件は、流速 1.2 mL/min, 波長 256 nm, 注入量 25 μL , C18-Supersphar[®] カラム（4 μm , 50 mm $\times$ 2.1 mm）, カラム温度 40 $^{\circ}\text{C}$, 移動相は 10 mM Na_2HPO_4 溶液と $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ （50：50）の混合溶液, 10 mM Na_2HPO_4 溶液を 0% から 100% に 10 分かけてグラジエント溶出により測定を行った。¹⁴⁾ ピーク面積から絶対検量線法（ $R^2=0.9999$ ）にてバルガンシクロビルを定量し、残存率を算出した。

6. 経管栄養チューブ通過性試験

得られた懸濁液を 8 Fr. および 12 Fr. の経管栄養チューブに注入した。注入後、20 mL の蒸留水でフラッシュすることにより通過性を検討した。フラッシュした後、経管栄養チューブに薬液が残存していなければ通過性問題なしとした。通過速度等詳細な条件は内服薬経管投与ハンドブック⁷⁾の手法に準じて行った。

7. pH 測定

経管栄養チューブ通過性試験で得られた 55 $^{\circ}\text{C}$ の懸濁液およびバリキサ単剤の懸濁液の pH も併せて pH メーター（堀場株）で測定した。

8. データ処理

結果は平均残存率 $\pm$ 標準誤差（ $n=3$ ）で示した。

有意差検定は多重比較検定（Scheffe 法）で行い、有意差水準は 5% とした。

結 果

1. 同時懸濁時におけるバルガンシクロビルの残存率

表 1 にバリキサ服用患者の主な併用薬（併用率 30% 以上の薬剤）を示す。7 種の各薬剤と同時懸濁した時のバルガンシクロビルの残存率を図 1 に示す。残存率は、アルサルミン[®] 細粒併用群 95.7 $\pm$ 1.28%, プログラフ[®] カプセル併用群 97.2 $\pm$ 0.99%, バクタ[®] 配合顆粒併用群 94.4 $\pm$ 2.47%, ウルソ[®] 顆粒併用群 93.8 $\pm$ 0.28%, ジフルカン[®] カプセル併用群 94.2 $\pm$ 1.88%, プレドニン[®] 錠併用群 97.0 $\pm$ 3.17% であった。一方、セルセプト[®] カプセルと懸濁させた場合の残存率は 91.5 $\pm$ 1.00% と検討した薬剤の中で最も残存率が低下した。また、バリキサとの懸濁時に外観の変化は認められなかった。さらに統計処理において、セルセプト[®] カプセル併用群ではバリキサ単剤群と比較して残存率に有意な差（ $p<0.05$ ）が認められた。しかし、その他の薬剤では有意差は認められなかった（〔 $F(8, 18)=3.945, p<0.05$ 〕）。

2. pH 測定

pH の測定結果を表 2 に示す。アルサルミン[®] 細粒併用時およびプログラフ[®] カプセル併用時は、バリキサ単剤時と比較して pH は低下した。一方、バクタ[®] 配合顆粒併用時、ウルソ[®] 顆粒併用時、ジ

表 1 バリキサとの主な併用薬

併用薬		併用患者数／ 処方患者数	併用の割合
一般名	商品名		
フルコナゾール	ジフルカン [®] カプセル 100 mg	33/105	31%
スクラルファート	アルサルミン [®] 細粒 90%	34/105	32%
タクロリムス	プログラフ [®] カプセル 0.5 mg	39/105	37%
ミコフェノール酸-モフェチル	セルセプト [®] カプセル 250	41/105	39%
スルファメトキサゾール／ トリメトプリム配合剤	バクタ [®] 配合顆粒	51/105	49%
ウルソデオキシコール酸	ウルソ [®] 顆粒 5%	57/105	54%
プレドニゾロン	プレドニン [®] 錠 5 mg	71/105	68%

($n=105$ 名)

図1 7種の薬剤と2剤同時懸濁した時のバルガンシクロビルの残存率

①アルサルミン® 細粒 90%投与群, ②プログラフ® カプセル 0.5 mg 投与群, ③バクタ® 配合顆粒 投与群, ④ウルソ® 顆粒 5%投与群, ⑤ジフルカン® カプセル 100 mg 投与群, ⑥プレドニン® 錠 5 mg 投与群, ⑦セルセプト® カプセル 250 投与群

平均値±標準誤差, n=3

* $p<0.05$ vs. バリキサ単剤群

表2 7種類の薬剤の単剤懸濁液の pH およびバリキサとの2剤併用懸濁液の pH

単剤懸濁		バリキサとの 2剤同時懸濁
商品名	pH	pH
コントロール (超純水のみ)	6.64	—
バリキサ	3.80	—
アルサルミン® 細粒 90%	3.77	3.79
プログラフ® カプセル 0.5 mg	7.22	3.74
バクタ® 配合顆粒	5.64	5.07
ウルソ® 顆粒 5%	5.88	4.00
ジフルカン® カプセル 100 mg	7.00	4.04
プレドニン® 錠 5 mg	7.08	4.30
セルセプト® カプセル 250	6.57	5.10

フルカン® カプセル併用時, プレドニン® 錠併用時およびセルセプト® カプセル併用時はバリキサ単剤時と比較して pH は上昇した.

ジ内, チューブ内に懸濁液は残存しなかった.

考 察

3. 経管栄養チューブ通過性試験

バリキサと7種の各薬剤の同時懸濁で得られた各々の懸濁液はいずれも 8 Fr. および 12 Fr. の経管栄養チューブを容易に通過した. また懸濁液通過後, 同量の蒸留水でフラッシュしたときシリ

今回の研究により, バリキサは, 当院において主に併用されていた7種の薬剤と2剤同時に懸濁しても安定性に問題がないことが明らかとなった. さらに 8 Fr. および 12 Fr. の経管栄養チューブを閉塞することなく通過することも明らかと

なった。すなわち、バリキサと主に併用される7種の各薬剤の簡易懸濁の可否を明らかにすることができた。また、本研究結果は、移植後の一定期間にバリキサの簡易懸濁が必要な場合の有用な情報になり得ると考える。

バリキサは、ガンシクロビルとL-バリンとエステル結合したプロドラッグである。Stefanidisら¹⁵⁾は、37℃の条件下、pH 3.8における加水分解速度定数からバルガンシクロビル半減期を220日、pH 5.1では半減期を5日と算出している。しかし、pH 11では半減期が12分となり、バルガンシクロビルは酸性条件下では極めて安定であるが、塩基性条件下ではエステルの解離が促進されることが報告されている。今回の検討ではバリキサとの2剤同時懸濁液のpHは55℃においてpH 3.74~5.10であったこと、並びにHPLCにてバルガンシクロビルの残存率はいずれも90%以上であったことから、各薬剤との同時懸濁においてバリキサは安定であることが明らかになった。しかし、プレドニン[®]錠5mg、ウルソ[®]顆粒5%、バクタ[®]配合顆粒、セルセプト[®]カプセル250、プログラフ[®]カプセル0.5mg、アルサルミン[®]細粒90%およびジフルカン[®]カプセル100mgの安定性については今回の検討では不明である。

懸濁液が塩基性を示す薬剤の1つにウルソ[®]錠があり、懸濁液はpH 8~10を示すことがわかっている。⁸⁾ バリキサと同時懸濁した薬剤の1つであるウルソ[®]顆粒はウルソ[®]錠と主成分が同一であることから塩基性を示すことが予想された。しかし、ウルソ[®]顆粒単剤の懸濁液はpH 5.88、ウルソ[®]顆粒併用の懸濁液でもpH 4.00と酸性を示した。また、ウルソ[®]顆粒との同時懸濁した場合の主成分の残存率は $93.8 \pm 0.28\%$ であったことからウルソ[®]顆粒においてはバリキサと2剤同時懸濁は可能であることが示唆された。さらに、バリキサ単剤群と比較してセルセプト[®]カプセル併用群で有意な差があったが、セルセプト[®]カプセル併用群と比較してその他の各薬剤との2剤同時懸濁群においては有意差がなかった。セルセプト[®]カプセル併用群との懸濁においてバルガンシクロビルの残存率は90%以上であるものの他群と比較し最も低かった。バリキサとセルセプト[®]カプ

セルとの2剤同時懸濁において懸濁液のpHは酸性を示したことから、バリキサは製剤的には問題ないと考えられる。しかし、多重比較検定の結果からバリキサとセルセプト[®]カプセルの2剤同時懸濁においては注意を要すると考える。バリキサはセルセプト[®]カプセルと併用することでガンシクロビルのクレアチニンクリアランスを平均10%低下させると報告されている¹⁶⁾が、著者らは10%程度であれば臨床的には問題となる値ではないとしている。今回のセルセプト[®]カプセル併用によるバルガンシクロビルの残存率は、バリキサ単剤群と比較して約8%低下していたが、Wolfeら¹⁶⁾の報告のようにバリキサのクレアチニンクリアランスが低下するためバルガンシクロビルの残存率低下が相殺され治療効果に影響はないと考える。また、バリキサとスルファメトキサゾール/トリメトプリムは併用によりガンシクロビルの腎クリアランスが低下し、さらにトリメトプリムの血中濃度が上昇するため併用注意となっている。¹²⁾ しかし、添付文書にも記述があるように臨床的に影響はないと考える。一方、バリキサと同時懸濁した薬剤の分解については不明であるものの、バリキサと各薬剤の懸濁液はいずれもpHがバリキサ単剤と比較して大きく変動した薬物がなく、懸濁液の経時的な色調の変化は観察されなかったことからバリキサと各薬剤の同時懸濁は可能であることが示唆された。

8 Fr. および12 Fr. の経管栄養チューブを用いた通過性試験では懸濁液を経管栄養チューブに注入したとき閉塞は認められず、懸濁液と同量の蒸留水でフラッシュしたときチューブ内、シリンジ内に懸濁液は残存しなかった。このことより、2剤同時懸濁を行い、得られた懸濁液は経管栄養チューブにより経管投与可能であることが明らかとなった。

簡易懸濁法は嚥下障害のある患者、経管栄養などを施行されている患者の薬剤投与方法並びに調剤過程で生じる主薬のロス、調剤者への健康被害、調剤業務の煩雑化を解決する手法として注目されており、現在多くの医療機関で導入されている。¹⁷⁾ しかしながら、多種類の同時簡易懸濁についてはエビデンスが少なく、塩析による溶解性低下、

pH の変化による主薬の分解, 金属イオン存在下での錯体形成による薬剤の吸収阻害など様々な問題が考えられる。今回, 得られた結果は各薬剤との2剤同時懸濁時におけるバルガンシクロビルの安定性, 経管栄養チューブの通過性に関する新たな知見であり, バリキサと多種にわたる薬剤を併用した際の簡易懸濁法の適用拡大につながる有用な情報と考える。しかしながら, 今回検討したのは一部の薬剤にすぎず, 今後 pH の影響だけでなく, ほかの配合変化の要因について検討を行う必要がある。

引用文献

- 1) 倉田なおみ, 障害をもつ患者への服薬支援(2) 嚥下障害と新しい経管投与法—簡易懸濁法, *PHARM TECH JAPAN*, 2002, **19**, 115-121.
- 2) 佐川賢一, 矢後和夫, 錠剤・カプセル剤の粉碎調剤, 月刊薬事, 2004, **46**, 683-688.
- 3) 佐川賢一, 錠剤・カプセル剤粉碎ハンドブック, じほう, 東京, 2008, pp.4-10.
- 4) 宮本悦子, 簡易懸濁法の応用と問題点—先発医薬品と後発医薬品の比較を通して, 月刊薬事, 2006, **48**, 583-588.
- 5) 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, 2006, **51**, 1342-1349.
- 6) 末松文博, 前田雅代, 峯本正夫, 池田和幸, 城尾邦隆, 井本 浩, 湯川栄二, 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, 2004, **30**, 78-82.
- 7) 倉田なおみ, 簡易懸濁法—内服薬の新しい経管投与法—“内服薬経管投与ハンドブック”, 藤島一郎監修, じほう, 2001, pp.2-24.
- 8) 簡易懸濁法研究会編: 簡易懸濁法Q&A 倉田なおみ監修, じほう, 東京, 2007, pp.2-3.
- 9) 小松千絵, 新井千恵, 倉田なおみ, 簡易懸濁法—錠剤・カプセル剤の粉碎をしない経管投与法, 月刊薬事, 2004, **46**, 689-696.
- 10) 簡易懸濁法研究会編: 簡易懸濁法Q&A 倉田なおみ監修, じほう, 東京, 2007, pp.78-82.
- 11) 石橋 啓, 腎移植によるサイトメガロウイルスの再感染, 福島医学雑誌, 2010, **60**, 41-42.
- 12) バリキサ[®]錠450 mgインタビューフォーム, エフ・ホフマン・ラ・ロシュ, 田辺三菱製薬株式会社, 2009年5月改訂.
- 13) 富岡公子, 熊谷信二, 抗がん剤を取り扱う医療従事者の健康リスク, 産業衛生学雑誌, 2005, **47**, 195-203.
- 14) Nasr HA, Paul JD, Chad FS, Stability of valganciclovir in an extemporaneously compounded oral liquid, *Am J Health-Syst Pharm*, 2002, **59**, 1267-1270.
- 15) Stefanidis D, Brandl M, Reactivity of Valganciclovir in Aqueous Solution, *Drug Dev Ind Pharm*, 2005, **31**, 879-884.
- 16) Wolfe EJ, Mathur V, Tomlanovich S, Jung D, Wong R, Griffy K, Aweeka FT, Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil and intravenous ganciclovir alone and in combination in renal transplant recipients, *Pharmacotherapy*, 1997, **17**, 591-598.
- 17) 西岡憲郎, 稲瀬 實, 簡易懸濁法の導入実態—日赤薬剤師会アンケート結果より, 月刊薬事, 2007, **49**, 393-399.