アミティーザ®カプセルの簡易懸濁法による 経鼻経管チューブを介した投与

石田志朗^{*1}, 本池 慶¹, 岡本育子¹, 山川和宣¹
渡辺智康², 安藤哲信², 鈴江朋子³, 岡野善郎⁴
徳島文理大学薬学部¹, 吉備高原ルミエール病院薬剤科²
徳島赤十字病院薬剤部³, 第一薬科大学⁴

A Simple Method for Administering Amitiza® Capsule Suspension through Nasoenteric Feeding Tubes

Shiro Ishida^{*1}, Kei Motoike¹, Yasuko Okamoto¹, Kazunobu Yamakawa¹,
Tomoyasu Watanabe², Tetsuaki Ando², Tomoko Suzue³ and Yoshiro Okano⁴
*Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokushima Bunri University¹,
Department of Hospital Pharmacy, Kibikougen Lumiere Hospital²,
Division of Pharmacy, Tokushima Red-Cross Hospital³,
Daiichi College of Pharmaceutical Sciences⁴*

〔 Received October 11, 2013 〕
〔 Accepted March 12, 2014 〕

Amitiza® is available as an oval, soft gelatin capsule containing 24 µg of lubiprostone dissolved in a medium-chain triglyceride. Lubiprostone is a chloride channel activator indicated for the treatment of chronic idiopathic constipation in adults. Although Amitiza® capsules should be swallowed whole and not broken apart or chewed, the capsules have been administered by a simple suspension method to recipients unable to ingest food or drugs orally. The administration of Amitiza® capsule suspension through nasoenteric feeding tubes has not been investigated. Therefore, we evaluated whether the capsules are appropriate for administration through nasogastric tubes. The capsules disintegrated and dispersed after 10 min in 30 mL of hot water at 55°C. The suspension was transferred into a syringe or suspension bottle and passed through nasoenteric feeding tubes (8 Fr) without obstruction. Lubiprostone levels in each sample were determined by liquid chromatography/mass spectrometry. More than 93% of the lubiprostone was contained in suspension with flash solution through the feeding tubes administered through both the tubes. In conclusion, this study suggests that Amitiza® capsules can be administered to patients by a simple suspension method through nasoenteric feeding tubes.

Key words — simple suspension method, Amitiza®, lubiprostone, liquid chromatography/mass spectrometry, nasoenteric feeding tubes

緒 言

慢性便秘症に対して、2012年11月に上市されたアミティーザ®カプセル24 µg（有効成分：ルビプロストン）は、小腸の細胞に発現するtype-2クロライドイオンチャネルを活性化することで腸管内への腸液の分泌を増加させることにより、便の水分含有量を増やして柔軟化し、腸管内輸送を

高め、排便を促進させる新規の薬剤である。¹⁾

経腸栄養剤療法の合併症として、水分不足、食物繊維不足、運動不足、腸蠕動機能の低下（薬剤性、神経性）などを原因とする便秘が挙げられる。²⁾ また、脳血管障害や寝たきりの患者では、運動不足、腸蠕動機能の低下が主な原因となり、下剤や腸蠕動促進薬の投与が必要になる場合が多い。³⁾ その際の内服薬は経鼻経管または胃瘻チューブを介して

* 〒770-8514 徳島市山城町西浜傍示180

投与される。アミティーザ® カプセルは、ルビプロストンを中鎖脂肪酸トリグリセリドの油に溶解した軟カプセルであり、粉碎はできない。そのため、軟カプセルは 55℃ 温湯で崩壊・懸濁する簡易懸濁法を適用し、経鼻経管または胃瘻チューブを介して投与されている。しかし、簡易懸濁時の軟カプセルの崩壊性やチューブ通過性についての報告はない。さらに、ルビプロストンを溶解している油が投与器具の注射器や懸濁ボトル、投与時のチューブへ付着することによる投与量の減少が懸念される。1 カプセル中にルビプロストンは 24 µg と含量が少ないため付着時の投与量への影響は大きい。

そこで、アミティーザ® カプセルの簡易懸濁時の崩壊性および経鼻経管チューブ通過性、さらに、簡易懸濁液を注射器や懸濁ボトルを用いて経鼻経管チューブ通過後のルビプロストン量から、アミティーザ® カプセルの経鼻経管投与に対する簡易懸濁法適用の評価を試みた。

方 法

1. 試薬

本研究では、アミティーザ® カプセル 24 µg（製造販売元（株）スキャンボファーマ、東京、Lot No L007BJ）を使用した。ルビプロストンは、コスモ・バイオ(株)、東京より購入した。アセトニトリル（関東化学(株)、東京）は、liquid chromatography / mass spectrometry (LC/MS) 用を、トルエンおよびメタノール（和光純薬工業(株)、大阪）は、高速液体クロマトグラフ用を使用した。その他の試薬は、和光純薬工業(株)より特級品を購入した。

2. 投与器具

注射器は、テルモシリンジ® カテーテルチップ型 50 mL（テルモ(株)、東京）を、懸濁ボトルは、けんだくボトル 100 mL（(株)シンリョウ、東京）を、経鼻経管チューブは、ジェイフィード栄養カテーテル、PVC 製 DEHP フリー、8 Fr, 120 cm（(株)ジェイ・エム・エス、広島）を使用した。

3. 簡易懸濁法

倉田の方法⁴⁾により、アミティーザ® カプセル

24 µg の 1 カプセルを注射器または懸濁ボトルに供し、55℃ 温湯 30 mL を加え 15 回ほど振とう後に静置した。10 分後、再度 15 回ほど振とうし、カプセルの崩壊状態を観察、その後経鼻経管チューブ通過試験に供した。

4. 経鼻経管チューブ通過試験

注射器または懸濁ボトル中のカプセルの簡易懸濁液は、経鼻経管チューブを 30 mL / 15 秒の速度で通過させ、⁴⁾ チューブの閉塞の有無を確認した。チューブの残液は、使用した注射器または懸濁ボトルを用いて空気を 10 mL 入れることで押し出した。チューブを通過した懸濁液および押し出した残液は、100 mL メスフラスコに回収した（チューブ通過液）。使用した注射器に 37℃ 温湯 10 mL を入れ、振とう後にチューブをフラッシュし、50 mL メスフラスコに回収した（フラッシュ液）。注射器および懸濁ボトルに残るルビプロストンは、アセトニトリル 10 mL で 2 回洗浄し、50 mL のメスフラスコに回収した（注射器または懸濁ボトル付着）。チューブに残るルビプロストンは、アセトニトリル 10 mL を 2 回通過させ、50 mL メスフラスコに回収した（チューブ付着）。一方、100 mL メスフラスコに 1 カプセルと 55℃ 温湯 30 mL を入れ懸濁後、室温に戻してからメスアップした（含量）。各メスフラスコは、アセトニトリルでメスアップし試料溶液とした。それら試料溶液は、16,000 rpm、5 分間遠心後、上清をルビプロストンの定量のため LC/MS に供した。また、注射筒内に塗布されているシリコンオイルの付着への影響を検討するため、注射器にアセトン 10 mL を吸引し、10 分間振とうする洗浄を 2 回繰り返す。最後にアルカリ洗剤にて洗浄、水洗することでシリコンオイルを除いた。風乾後、洗浄した注射器によるチューブ通過試験に使用した。洗浄の前後における注射筒内のシリコンオイル定量のため、トルエン 10 mL を注射器で吸引後に 10 分間振とうし、この溶液をシリコンオイルの成分であるポリジメチルシロキサン⁵⁾の質量分析による定量に供した。

各試料溶液中のルビプロストンの量は、定量値 / 含量 × 100 の含量 % として表した。各試験は 5

回実施し、平均 ± 標準偏差として表した。洗浄による注射筒内のシリコンオイルの除去率％は、3回試験を実施したポリジメチルシロキサン（平均イオン強度 $[(1 - \text{洗浄後} / \text{洗浄前}) \times 100]$ ）より算出した。

5. LC/MS 装置および測定条件

ルビプロストンは、アジレント・テクノロジー(株)、東京の LC/MS (LC: HP1100, MS: HP1100MSD) を用い測定した。表 1 には LC/MS 測定の条件を示した。ポリジメチルシロキサンは、フローインジェクション法による質量分析計 (MS: HP1100MSD) の大気圧化学イオン化法を用いてイオン化し、選択イオン検出法により得られる熱分解物の m/z 237 イオンを測定した。⁵⁾

6. 検量線用標準溶液の調製

ルビプロストンは、アセトニトリルに溶解し、5.1, 15.3, 45.9, 137.8, 413.3 ng/mL の検量線用標準溶液を作成した。

7. 定量演算

試料溶液および検量線用標準溶液から得られたルビプロストンのクロマトグラムのピーク面積は、LC/MS ケミステーション (アジレント・テクノロジー(株)) により積分し、絶対検量線法により試料溶液中のルビプロストンを定量した。ポリジメチルシロキサンは、LC/MS ケミステーションにより得られたピーク面積をイオン強度とした。⁵⁾

結 果

1. LC/MS 測定条件の検討

図 1 には、アミティーザ® カプセル 24 μg を注射器で簡易懸濁後、経鼻経管チューブの通過液を LC/MS に供したときの、ルビプロストンのクロマトグラムを示した。クロマトグラムは単一のピークで、ルビプロストンは約 6 分に溶出した。図 2 には、ルビプロストンの検量線を示した。5.1~413.3 ng/mL の濃度範囲で良好な直線関係 ($y = 185.23x - 91.22$, 相関係数 $r = 0.99998$) が得られた。検量線の濃度において日内変動は相対標準

表 1 LC/MS によるルビプロストンの測定条件

Column	Wakosil-II 5C8AR (150 × 4.6 mm id)
Flow rate	0.3 mL/min
Oven temp.	40°C
Injection volume	10 μL
Eluent	$\text{CH}_3\text{CN} : 10 \text{ mM } \text{CH}_3\text{COONH}_4 = 70 : 30 \text{ (v/v)}$
Ionization	Electrospray, negative
Fragmentor	60 V
Nebulizer	N_2 (50 psi)
Drying gas	N_2 (10 L/min, 300°C)
m/z	389.4

liquid chromatography/mass spectrometry : LC/MS, internal diameter : id

図 1 ルビプロストンの代表的な LC/MS クロマトグラム

アミティーザ® カプセルを注射器で簡易懸濁後に経鼻経管チューブを通過した液

図 2 LC/MS によるルビプロストンの検量線

偏差として 0.58~3.27% ($n=6$) であった。一方、日間変動は 7.32~9.79% ($n=6$) の範囲にあった。本測定における定量限界を検量線用標準溶液の最小濃度 5.1 ng/mL と設定した。

また、フラッシュ液に 20%, チューブ通過液と含量の試料溶液中に 30% 水を含むため、ルビプロストン 137.8 ng/mL 濃度において、100% アセトニトリル溶液の試料に対し、70% および 80% アセトニトリル溶液でのピーク面積を比較したところ、それぞれ、平均で 101.03% および 100.61% (各 $n=3$) を示し、ルビプロストンの定量に対する含水の影響は認められなかった。

2. 簡易懸濁時の状態と経鼻経管チューブの通過性

簡易懸濁開始 10 分後、カプセルの形状は維持していたものの、振とうにより内容物は放出し分散した。注射器および懸濁ボトルにカプセルの残渣を僅かに認める程度であった (図 3)。注射器および懸濁ボトルにより簡易懸濁液をチューブ通過した際に、閉塞は認められず良好な通過性を示した。

3. ルビプロストンの経鼻経管チューブ通過量および投与器具への付着量

チューブ通過液、フラッシュ液、注射器および懸濁ボトル付着、チューブ付着におけるルビプロストンの量 (含量%) を図 4 に示した。なお、アミティーザ® カプセル 24 μg 中のルビプロストン含量は、 $24.43 \pm 0.36 \mu\text{g}$ であった。注射器および懸濁ボトルによるチューブ通過液中にルビプロストンは、それぞれ含量% として $70.77 \pm 10.12\%$, $98.50 \pm 2.97\%$ が含まれていた。フラッシュ液からはそれぞれ $22.62 \pm 9.49\%$, $2.15 \pm 0.44\%$ が回収された。従って、フラッシュすることでそれぞれ、投与量として $93.39 \pm 3.64\%$, $100.66 \pm 2.67\%$ のルビプロストンがチューブを通過することが示された。フラッシュ後の注射器や懸濁ボトルおよびチューブに付着するルビプロストンの量は、注射器による投与でチューブには $3.01 \pm 2.04\%$, 注射器には $1.90 \pm 0.47\%$, 懸濁ボトルによる投与ではボトルおよびチューブへの付着量はいずれも定量限界以下であった。一方、シリコーンオイ

図 3 アミティーザ® カプセルの簡易懸濁法施行 10 分後および振とう後におけるカプセルの状態
A 注射器, B 懸濁ボトル

ルを除くために洗浄した注射器を用いたチューブ通過液は、 $73.60 \pm 13.24\%$ のルビプロストン含有し、洗浄しない注射器と同様の値を示した (図 4)。なお、洗浄によるシリコーンオイルの除去率は、83.3% ($n=3$) であった。

考 察

ルビプロストンの、紫外光に対する吸収は弱く (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, Amtiza 24 Microgram Soft Capsules (PL 21341/0003), 2012 UK, <<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websiteresources/con205412.pdf>> 2013 年 1 月 22 日), また、アミティーザ® カプセル中の含量が 24 μg と少量のため、HPLC の紫外検出器によるルビプロストンの定量は困難である。アミティーザ® カプセルのインタビューフォーム ((株) スキャンポファーマ, 2012 年 11 月改訂) には、定量方法として高速液体クロマトグラフとの記載で、測定条件の記載もなく、また、文献でも定量方法の報告はない。そこで、ルビプロストンは、生理活性物質のプロスタグランジンの分解産物であることから、プロスタグランジンの分析条件 (LC/MS Application News No 15, “プロスタグランジンの分析”, Agilent Technologies, Inc, Pub No TI 16B2G1-015, 2001. <<http://www.chem-agilent.com/appnote/>

図4 アミティーザ®カプセル簡易懸濁液に含まれるルビプロストンの経鼻経管チューブ通過量と投与器具への付着量

A 注射器, B 懸濁ボトル. ○, △, □, ◇, ▽ 測定値, — 平均値, not detected: ND 定量限界以下, *チューブ通過液+フラッシュ液, **シリコンオイル除去のためアセトンおよびアルカリ洗剤で洗浄.

applinote. php?pubno = TI_16B2G1-015> 2013 年 5 月 10 日) を基本として LC/MS の分析を試みた. その結果, electrospray ionization の negative モードでは定量限界 5.1 ng/mL の高感度で, しかも検量線の日内変動および日間変動の相対標準偏差は 10% 以内と良好な結果であった.

油性の薬物であるセルベックス®カプセルのテプレノンやエパデール®カプセルのイコサペント酸エチルは, 簡易懸濁時には有効成分が油として分散し, 投与器具への付着による投与量の低下が報告されている (石田志朗等, 簡易懸濁法施行時における油性医薬品の注射器および経鼻経管チューブへの吸着, 日本薬学会 131 年会要旨集, p258, 2011 年 3 月, 静岡). アミティーザ®カプセルでは, ルビプロストンを中鎖脂肪酸トリグリセリドに溶解しているため, 油性の薬剤と同様に油の分散が認められることから, ルビプロストンの投与器具への付着が懸念された. しかし, 図 4 に示すように, 経鼻経管チューブからのルビプロストン通過量は, 注射器使用時で含量の約 71%, 懸濁ボトル使用時に約 99% と高値を示した. 懸濁ボトルに比べ注射器に付着しやすいことも示唆された. 懸濁ボトルでは油の付着は目視で確認さ

れなかったが, 注射器では確認された. さらに, 注射器では, チューブからの通過量は 63~85% と大きな変動が認められた. 経管投与時に通常行われる注射器の洗浄とその後のチューブのフラッシュは, 通過量の変動を 87~97% と小さくし投与量を確保した. 一方, 懸濁ボトルでは, フラッシュ前の通過量がすでに 99% に達した. 注射器および懸濁ボトルとも材質はポリプロピレンである. 注射筒内には潤滑のためにシリコンオイルが塗布されているが, 懸濁ボトルは容器内の処理は行われていない. シリコンオイルがルビプロストンの付着に影響していると考えられたが, シリコンオイルを 83.3% 洗浄除去した注射器においてもチューブ通過量は変化せず, その影響は認められなかった. 注射器は金型形成で, 懸濁ボトルは空気を吹き込むブロー形成が採用されている. 形成の違いにより容器内表面の状態が異なることや形状が大きく異なることが付着性に差をもたらしたかもしれない.

アミティーザ®カプセルのインタビューフォーム ((株) スキャンポファーマ, 2012 年 11 月改訂) において, 有効成分の 48 カ月の長期保存試験 (−25℃), 8 週間の昇温試験 (25℃) では, ルビプ

ロストンは安定性を示したが、過酷試験の熱湯では含量低下することが報告されている。今回の研究において、チューブを介した投与量がほぼ100%であることから、簡易懸濁時の55℃の条件下で有効成分ルビプロストンの分解はないものとする。しかし、塩基性下で含量低下が報告されていることから、懸濁液が塩基性を示す酸化マグネシウム等との併用は避けることが望ましいと考える。今後、アミティーザ®カプセルと他剤との配合変化に関する更なる研究が必要である。

以上の結果、アミティーザ®カプセルを簡易懸濁した場合、懸濁状態および経鼻経管チューブ通過性は良好で、ルビプロストンの投与器具への付着は認められず、簡易懸濁法による経鼻経管投与の適用が可能であることが明らかになった。

引用文献

- 1) Cuppoletti J, Malinowska DH, Tewari KP, Li QJ, Sherry AM, Patchen ML, Ueno R, SPI - 0211 activates T84 cell chloride transport and recombinant human ClC - 2 chloride currents, *Am J Physiol Cell Physiol*, 2004, **287**, C1173-C1183.
- 2) 大森啓充, 児玉浩子, 山崎雅美, 村田芳夫, 福場浩正, 松本信夫, 市川麻紀子, 竹本将彦, 池田政宣, 原田 暁, 住元 了, 難波希三子, 長期経管栄養施行中の重症心身障害児(者)の腸内菌叢および糞便性状の検討, 腸内細菌学雑誌, 2013, **27**, 1-6.
- 3) 片多史明, エビデンスに基づく病態別経腸栄養法～病態別経腸栄養剤の選び方と使い方～脳血管障害, 静脈経腸栄養, 2013, **27**, 63-67.
- 4) 倉田なおみ, 簡易懸濁法－内服薬の新しい経管投与方法－“内服薬経管投与ハンドブック”, 藤島一郎監修, じほう, 東京, 2001, pp2-24.
- 5) 久高一郎, 勝野保夫, 古川洋一郎, 岡本彰夫, 平岡賢三, 大気圧化学イオン化法によるポリジメチルシロキサンの質量分析, 質量分析, 1997, **45**, 591-602.