

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：32622

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2017～2021

課題番号：17K19840

研究課題名（和文）安全で確実な経管投薬を実施するための「簡易懸濁法ガイドライン」の策定

研究課題名（英文）Establishment of "Simple Suspension method Guideline" for safe and reliable tube medication administration.

研究代表者

倉田 なおみ（KURATA, NAOMI）

昭和大学・薬学部・客員教授

研究者番号：40439401

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：医療従事者や介護者の誰もが安全確実な経管投薬法である簡易懸濁法を正しく理解し、実施することを目的とし、「簡易懸濁法マニュアル」「内服薬経管投与ハンドブック第4版」を出版した。さらにガイドラインの作成を目指したが、関連する論文が少なく、エビデンスレベル、推奨度が低く断念した。代替りの成果物として、簡易懸濁法の実技に関するDVDを作成して配布した。

エビデンスのないヒト血中濃度に関する臨床試験を実施し、簡易懸濁法の有用性を示した。水に懸濁中の徐放性製剤の溶出について、麻薬を用いた測定の準備が完了し、新たなエビデンスとして発表する予定である。今後とも簡易懸濁法が正しく普及するよう更なる啓蒙に努める。

研究成果の学術的意義や社会的意義

経管投薬する際、錠剤をつぶすことで多くの問題が発生しており、最適な医療が提供されているとは言いがたい。錠剤をつぶさずに温湯に入れて崩壊懸濁させて投与する簡易懸濁法が普及してきたが、お湯の温度や懸濁時間、薬品間の相互作用など注意すべき点を知らずに不適切な方法で実施されることも散見されるようになった。そこで、患者にとって安全確実な投薬法である簡易懸濁法を、医療従事者や介護者の誰もが正しく実施できるようにすることを本研究の目的とし、簡易懸濁法マニュアルとハンドブックを作成、さらには手技に関するDVDを作成し配布した。

また、検証されていないヒト血中濃度に関する研究を実施し、簡易懸濁法の有用性を示した。

研究成果の概要（英文）：With the aim of ensuring that all healthcare professionals and caregivers correctly understand and implement the simple suspension method, a safe and reliable method of administering oral medication by tube, we published the Manual and Handbook of Simple Suspension Method. In addition, we aimed to develop guidelines, but gave up the idea due to the lack of relevant papers and the low level of evidence and recommendations. As an alternative deliverable, a DVD on the practical technique of simple suspension was prepared and distributed.

Clinical studies on human blood levels, for which no evidence exists, were conducted to demonstrate the usefulness of the simple suspension method. Preparation of a drug assay for the dissolution of sustained-release drugs in water suspension has been completed and will be presented as new evidence. We will continue our efforts to further educate the public so that the simple suspension method will be properly used.

研究分野：医療薬学、社会薬学、薬剤学、摂食嚥下障害

キーワード：簡易懸濁法 マニュアル ハンドブック テモカプリル 薬物血中濃度 オキシコドン ガイドライン

1. 研究開始当初の背景

経管栄養患者に薬を投与する際、錠剤を粉砕することが医師はもとより、看護師や介護者においても一般的になっている。しかし、徐放錠などすべての錠剤がつぶされおろし、有害事象を生じやすくするなど安全面を含めた多くの問題が生じている。患者にとって最適な医療が提供されているとはいいがたい状況である。

そこで、錠剤を粉砕したりカプセルを開封したりせず経管投与する簡易懸濁法が、徐々に普及し、多くの施設や在宅でも実施されるようになった。

簡易懸濁法においても製剤の知識は不可欠であるし、お湯の温度や懸濁時間、薬品間の相互作用など注意すべき点もあるが、不適切な方法で実施されることも多くなっている。

2. 研究の目的

医療従事者・介護者の誰もが簡易懸濁法を正しく理解し実施できるようにすることを目的とし、簡易懸濁法ガイドラインを作成する。また、エビデンスが不十分な血中濃度等に関する研究を企画・実施し、エビデンスを構築する。

3. 研究の方法

(1) ガイドラインの作成

① 簡易懸濁法マニュアルの作成

簡易懸濁法の定義、手技、注意点、臨床現場からの Question に対する Answer を記載した「簡易懸濁法マニュアル」を作成し、ガイドライン作成時のスコープ作成の参照資料とする。

各章の執筆者と各 Question の回答者を選出し、原稿執筆を依頼する。

② 「内服薬 経管投与ハンドブッケー簡易懸濁法可能医薬品一覧」の更新

簡易懸濁法を医療従事者・介護者の誰もが正しく実施できるようにするには、各製剤の簡易懸濁法適否情報は不可欠である。その情報を入手する唯一の手段である「内服薬 経管投与ハンドブッケー簡易懸濁法可能医薬品一覧-第3版」は2013年ごろまでの製品情報が掲載されている。その後発売の製剤および未収載製剤の情報が必要なため、更新版の作成を計画した。当初は医薬品を準備して1薬品ごとに実験をして結果を収載していたが、最近は自社製品の簡易懸濁法適否のデータを調べている企業も多くあり、先に企業へのアンケート調査を実施し、試験方法等を確認したうえで参考にした。

③ ガイドラインの作成

①簡易懸濁法マニュアルより取り上げるトピックやクリニカルクエッションを決定し、エビデンスを収集して外部委員も含めた委員会にて推奨を作成する。それをもとにガイドラインを作成する。Minds 診療ガイドライン作成マニュアル Ver. 2.0 を参考に進める。

④ 作成した成果物の普及

作成した成果物は、各学会や研究会のHPにて公開できる準備をする。

(2) 不足するエビデンスの構築

簡易懸濁法に関する論文検索をしても海外からのエビデンスはほとんどみあたらない。本邦においても研究内容に偏りがある。そこで、エビデンスが不足している薬物血中濃度および麻薬に関する研究を実施してエビデンスを構築する。

① 簡易懸濁法で投与した際の薬物血中濃度に関する検討

テモカプリルは、エステル結合を有するプロドラッグであり、消化管で吸収された後、活性体であるテモカプリラートに変換される。しかし、テモカプリルと塩基性薬物の酸化マグネシウムと一緒に水で懸濁させると、投与後、消化管吸収までの間にテモカプリルが加水分解を受け、テモカプリラートに変化して薬物吸収が低下する可能性が考えられる。そこで、健康成人に対して、錠剤のまま、粉砕法、簡易懸濁法でテモカプリルと酸化マグネシウムを併用して投与した際の薬物動態を評価した。ヒトでのテモカプリルの薬物動態パラメータ (AUC₀₋₂₄, C_{max}, t_{max}, t_{1/2}) への影響を検討した。

20歳以上35歳未満の健康成人男性を対象とし、試験薬投与前日より12時間絶食とし、空腹条件下で試験薬を投与した。1期(錠剤群)テモカプリル 2.0mg錠と酸化マグネシウム 330mg錠

の錠剤をそのまま水 100mL で服用した。2 期（簡易懸濁法群）テモカプリル 2.0 mg 錠と酸化マグネシウム 330 mg 錠の錠剤を簡易懸濁法を用いて懸濁液として作成した薬液（20mL）と水 80 mL を合わせて服用した。3 期（粉碎法+混合群）テモカプリル 2.0 mg 錠と酸化マグネシウム 330 mg 錠を粉碎し混合したものを水 100mL に懸濁し服用した。血中薬物濃度測定のための採血は投与前、投与後 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 時間の計 10 回行った。その後、テモカプリルとテモカプリラートの血中濃度を HPLC-electrospray ionization mass spectrometry 法 (ESI-MS) により測定し、最終採血時間（投与後 24 時間）までの血中薬物濃度-時間曲線下面積（AUC₀₋₂₄）及び最高血中濃度（C_{max}）を主要評価項目、最高血中濃度到達時間（t_{max}）、消失半減期（t_{1/2}）を副次評価項目として算出した。

② マルチプルユニットの徐放性製剤を簡易懸濁法で投与する際の溶出に関する検討

簡易懸濁法では、徐放性製剤であってもマルチプルユニットであれば投与可能な製剤がある。しかし、水と腸液の pH はほぼ同じであることから、水に入れている間に成分が溶出してくる可能性がある。そこで、オキシコドン徐放カプセルの簡易懸濁時の溶出について検討した。

注入器の押し子部を抜き取り、注入器内にオキシコドン徐放カプセル 5 mg「テルモ」を 1 カプセル（カプセルのまま）入れて押し子を戻す。注入器に 55°Cのお湯 20mL を吸い取り、筒先の蓋をして 10 分間、30 分間、1 時間、それぞれ自然放置後、注入器を手で 180 度 15 往復横転して攪拌する。この攪拌した液を試験用液とし、オキシコドン含量を液相クロマトグラフィーを用いて定量する。

4. 研究成果

(1) ガイドラインの作成

① 簡易懸濁法マニュアルの作成

臨床の場においては、どこで誰がやっても同じ簡易懸濁法が実施されるべきであるが、その理解や手技にばらつきがみられた。そこで、ガイドラインを作成する前に、正しい理解と手技の周知が必要と考え、「簡易懸濁法マニュアル」の作成に取り組んだ。臨床での Question を収集し、執筆者を選択し、原稿依頼をして校正を重ね、2017 年に初版を出版した。本書により、簡易懸濁法に関する理解を深め、実臨床でより安全で確実な経管投与が実施されるようになった。

② 「内服薬 経管投与ハンドブックー簡易懸濁法可能医薬品一覧ー」の更新

企業へのアンケート調査は 127 企業に送付した。このうち協力できないと回答したのは 11 企業、返信ナシは 26 企業であったが、90 企業（71%）より回答を得ることができた。掲載薬品数を約 7,200 品目と大幅に増やし、2020 年 9 月に発行した。

③ ガイドラインの策定

簡易懸濁法マニュアルの Question の中から、Clinical Question を選び、12 名の論文レビューメンバーで評価した。評価する際の「エビデンスレベル分類」と「推奨グレード分類」並びに結果を下表に示す。

表1 エビデンスレベル分類

Level	内容	結果
1a	ランダム化比較試験のメタアナリシス	0件
1b	少なくとも一つのランダム化比較試験	0件
2a	ランダム割付を伴わない同時コントロールを伴うコホート研究 (前向き研究、prospective study、concurrent cohort study など)	0件
2b	ランダム割付を伴わない過去のコントロールを伴うコホート研究 (historical cohort study、retrospective cohort study など)	0件
3	ケース・コントロール研究 (後ろ向き研究)	0件
4	処置前後の比較などの前後比較、対照群を伴わない研究	5件
5	症例報告、ケースシリーズ	17件
6	専門家個人の意見 (専門家委員会報告を含む)	45件

表2 「推奨の強さの分類と表示」

グレードA	行うよう強く勧められる	0件
グレードB	行うよう勧められる	9件
グレードC1	行うことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠がない	55件
グレードC2	科学的根拠がないので、勧められない	2件
グレードD	行わないよう勧められる	1件

簡易懸濁法は、1997年頃に開発され、2001年に医薬品の簡易懸濁法適否判定を記載した書籍を出版したことにより全国に普及した。つまり、それ以前の簡易懸濁法に関する研究はなく、研究テーマとなるにはタイムラグがある。現在までの論文の多くが簡易懸濁法導入時の業務変化、導入後の検討、1製品の適正評価、1成分における先発医薬品と後発医薬品の比較検討等であり、ガイドラインのClinical Questionを検討した論文はほとんどなかった。

以上の結果より、ガイドラインの策定は無理であるとの判断から断念することとし、代わりに正しい簡易懸濁法を普及する新たな方略を検討した。

コロナ禍、全国各地での対面実技実習セミナーの開催は非現実的であったことから、簡易懸濁法の動画DVDを2本(70分と20分バージョン)各100枚を作成した。

④ 作成成果物の普及

正しい簡易懸濁法の普及は最重要課題であるが、簡易懸濁法は第101回、102回、107回薬剤師国家試験に出題されたことから、薬学生は国家試験対策として簡易懸濁法を学び、簡易懸濁法に関する実習を実施する大学も多くなっている。しかし、簡易懸濁法の投与方法を問うた第107回国家試験の正解率は8%と類を見ないほど低かった。まずは学生を教育する薬学部教員が正しく理解することが重要であり、作成したDVDの70分バージョンを全国79大学の実務実習担当者宛に送付した。全国の老人保健施設40施設に20分バージョンを郵送した。残りの枚数については、活用法を検討中である。

今後においては、コロナ感染症の状況も落ち着いてきたことから、対面式の実技実習セミナーの開催も視野に検討している。

(2) 不足するエビデンスの構築

① 簡易懸濁法で投与した際の薬物血中濃度に関する検討

研究対象者6名、年齢は27.0 ± 4.1歳であった。1期(錠剤群)、2期(簡易懸濁法群)、3期(粉碎法+混合群)におけるテモカプリラートの平均血中濃度の時間的推移を下図に示す。各血中濃度のAUC₀₋₂₄, C_{max}, t_{max}, t_{1/2}を下表に示す。

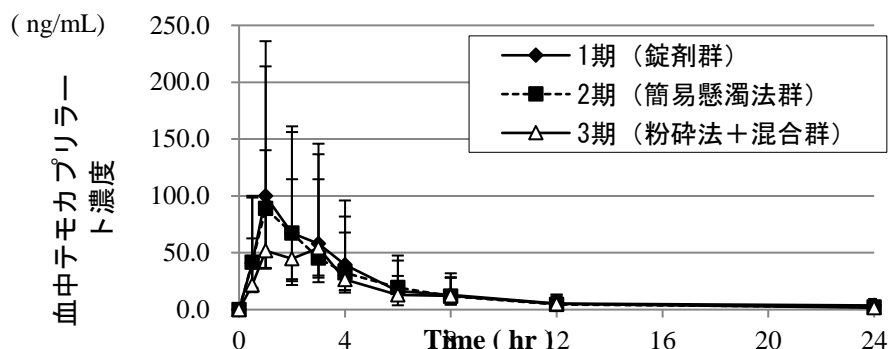


図 テモカプリラートの経時的血中濃度 (N = 6 : 平均値 ± 標準誤差).

	1期：錠剤群	2期： 簡易懸濁法群	P 値*	3期： 粉碎法+混合群	P 値*
AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	414.80 ± 70.06	370.51 ± 69.97	0.56	302.66 ± 50.48	0.22
C _{max} (ng/mL)	106.47 ± 16.65	91.71 ± 41.84	0.44	78.9 ± 10.0	0.22
t _{max} (h)	1.67 ± 0.38	1.33 ± 0.47	0.75	2.33 ± 0.45	0.25
t _{1/2} (h)	4.62 ± 0.64	5.64 ± 0.51	0.22	5.14 ± 1.14	0.56

表 3. テモカプリラートの薬物動態パラメータと解析結果 *1期との比較
N = 6, 平均値 ± 標準誤差, Wilcoxon の符号付順位検定 (Prob > |S|), 濃度-時間曲線
下面積 (AUC₀₋₂₄), 最高血中濃度 (C_{max}), 最高血中濃度到達時間 (t_{max}), 消失半減期 (t_{1/2})

酸化マグネシウムを併用したテモカプリルの粉碎法と簡易懸濁法での投与方法を用いたヒトにおける薬物動態試験の比較において、それぞれの血中濃度推移を1期(錠剤群)のテモカプリラート濃度を基準として、2期(簡易懸濁法群)のテモカプリラート濃度は、AUC₀₋₂₄は89.3%、C_{max}は86.1%であったのに対し、3期(粉碎法+混合群)は、AUC₀₋₂₄は73.0%、C_{max}は78.9%であった。保存期間および投与直前の懸濁による配合変化の結果、3期(粉碎法+混合群)において、テモカプリラートのAUC₀₋₂₄、C_{max}が減少したと推察される。簡易懸濁法と比較して、粉碎法はテモカプリルの吸収、代謝に対してAUC₀₋₂₄、C_{max}において、より影響した。このことから、テモカプリルは、酸化マグネシウムと併用する場合、粉碎法を行うよりも簡易懸濁法を行うことが望ましいことが示唆された。

② マルチプルユニットの徐放性製剤を簡易懸濁法で投与する際の溶出に関する検討

麻薬であるオキシコドン塩酸塩は、麻薬研究者の施設内で測定可能である。必要備品や試薬、医薬品の準備を行ったが、原薬の調達に困難を極めた。ようやく2022年1月に原薬が調達でき、今後、HPLCが使用可能となり次第測定し、データを公表していく予定である。

結語

医療従事者や介護者の誰もが安全確実な経管投薬法である簡易懸濁法を正しく理解し、実施することを目的とし、「簡易懸濁法マニュアル」「内服薬経管投与ハンドブック第4版」を出版した。さらにガイドラインの作成を目指したが、関連する論文が少なく、エビデンスレベル、推奨度が低く断念した。代わりに成果物として、簡易懸濁法の実技に関するDVDを作成して配布した。

エビデンスのないヒト血中濃度に関する臨床試験を実施し、簡易懸濁法の有用性を示した。水に懸濁中の徐放性製剤の溶出について、麻薬を用いた測定の準備が完了し、新たなエビデンスとして発表する予定である。

今後も簡易懸濁法が正しく普及するよう更なる啓蒙に努める。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kunieda Kenjiro, Kurata Naomi, Yoshimatsu Yuki, Ohno Tomohisa, Shigematsu Takashi, Fujishima Ichiro	4. 巻 -
2. 論文標題 A Safe Way to Administer Drugs Through a Nutrition Tube?The Simple Suspension Method	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Dysphagia	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00455-021-10280-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 町野英弥, 肥田典子, 原田努, 柴田佳太, 三邊武彦, 龍家圭, 水上拓也, 山崎太義, 諸星北人, 村山信浩, 竹ノ下祥子, 井上永介, 小口達敬, 五位淵佐紀, 内田直樹, 倉田なおみ	4. 巻 47(11)
2. 論文標題 簡易懸濁法及び粉碎法が薬物動態に及ぼす影響 ~ テモカプリルと酸化マグネシウム併用において ~	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 医療薬学	6. 最初と最後の頁 599-608
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計14件（うち招待講演 12件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 町野英弥, 三邊武彦, 倉田なおみ, 原田努, 肥田典子, 龍家圭, 水上拓也, 山崎太義, 諸星北人, 柴田佳太, 村山信浩, 熊木良太, 竹ノ下祥子, 井上永介, 小口達敬, 五位淵佐紀, 池田藍, 中村明弘, 内田直樹, 小林真一
2. 発表標題 日本人健康成人男性におけるテモカプリルの薬物血中濃度の比較 ~ 簡易懸濁法および粉碎による影響の検討 ~
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 倉田なおみ
2. 発表標題 簡易懸濁法の開発と普及
3. 学会等名 第137年会日本薬学会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 倉田なおみ
2. 発表標題 簡易懸濁法の開発と普及
3. 学会等名 日本医療フォーラム（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 倉田なおみ
2. 発表標題 摂食嚥下障害患者への薬の投与と製剤特性
3. 学会等名 第31回日本口腔リハビリテーション学会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kenjiro Kunieda, Naomi Kurata, Yuki Yoshimatsu, Tomohisa Ohno, Takashi Shigematsu, Ichiro Fujishima
2. 発表標題 A SAFE WAY TO ADMINISTER DRUGS THROUGH A NUTRITION TUBE -THE SIMPLE SUSPENSION METHOD-
3. 学会等名 11th European Society for Swallowing Disorders（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 倉田なおみ
2. 発表標題 薬剤師のソコチカラ 薬学だからできること、すべきこと
3. 学会等名 第27回 日本医療薬学会年会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 倉田なおみ
2. 発表標題 摂食嚥下・栄養・褥瘡・薬剤」の関連と問題を考える 地域医療を中心に
3. 学会等名 第28回日本医療薬学会年会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 倉田なおみ
2. 発表標題 地域医療における低栄養の問題点と対策～摂食嚥下、輸液管理、褥瘡、がんケアの観点から～
3. 学会等名 第29回日本医療薬学会年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 倉田なおみ
2. 発表標題 摂食嚥下障害と剤形選択・簡易懸濁法を取り巻く話題
3. 学会等名 第31回日本医療薬学会年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 倉田なおみ
2. 発表標題 運動障害、摂食嚥下障害を有する患者への服薬支援
3. 学会等名 第24回 日本摂食嚥下リハビリテーション学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 倉田なおみ
2. 発表標題 簡易懸濁法のこれまで・今・これから
3. 学会等名 第36回日本臨床栄養代謝学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 倉田なおみ
2. 発表標題 摂食嚥下困難な患者さんに対する薬剤師の役割
3. 学会等名 第50回日本薬剤師学会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 倉田なおみ
2. 発表標題 患者にやさしい服薬支援～薬剤師に求められる基礎知識～
3. 学会等名 第52回日本薬剤師会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 倉田なおみ
2. 発表標題 嚥下障害と薬の剤形
3. 学会等名 第3回日本老年薬学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 倉田 なおみ、石田 志朗、簡易懸濁法研究会	4. 発行年 2017年
2. 出版社 じほう	5. 総ページ数 272
3. 書名 簡易懸濁法マニュアル	

1. 著者名 藤島 一郎、倉田 なおみ	4. 発行年 2020年
2. 出版社 じほう	5. 総ページ数 1408
3. 書名 内服薬 経管投与ハンドブック 第4版	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	原田 努 (HARADA TSUTOMU) (20773930)	昭和大学・薬学部・准教授 (32622)	
研究分担者	柴田 佳太 (SHIBATA KEITA) (50727328)	昭和大学・薬学部・准教授 (32622)	
研究分担者	熊木 良太 (KUMAKI RYOTA) (70789916)	昭和大学・薬学部・助教 (32622)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------