

令和 5 年 6 月 28 日現在

機関番号：32622

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K19612

研究課題名（和文）経管投与における薬物血中濃度の比較検討

研究課題名（英文）Comparative Study of Drug Blood Concentrations in Tube Administration

研究代表者

三邊 武彦（Sambe, Takehiko）

昭和大学・医学部・准教授

研究者番号：00622135

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究ではCa拮抗薬のベラパミルを用い、粉碎法と簡易懸濁法で薬物動態を健康成人において評価した。簡易懸濁法群、粉碎法群では錠剤服用群と比較しAUC₀₋₂₄、C_{max}が増大しており、特に粉碎法では有意に高くなった。投与前に医薬品を加工することによって、溶解速度と放出速度が変化したこと起因すると考えられる。粉碎法や簡易懸濁法は摂食嚥下困難を有する患者や経管栄養中の患者にとって、内服を容易かつ安全に行う方法であるが、製薬企業が提供する医薬品を加工することにより、意図しない副作用の発現やその増大が認められる可能性があり、投与前の医薬品の加工は避けるべきである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢者では摂食嚥下障害を合併する頻度が高く、薬剤投与に工夫が必要だ。特に経管栄養を行っている場合には、投与可能な剤形に限られる。簡易懸濁法は、錠剤を粉碎・脱カプセルしたりせず、そのまま温湯に崩壊懸濁させて、経管投与する方法である。簡易懸濁法は多くの医療機関で実施されているが、薬物動態の検討は十分ではない。本研究で、1つの薬剤に関する簡易懸濁法の薬物動態を示したことで今後の本研究分野や高齢者への薬物投与の一助となった。

研究成果の概要（英文）：In this study, we evaluated the pharmacokinetics of verapamil, a Ca antagonist, in healthy volunteers using the crush and simple suspension methods. The AUC₀₋₂₄ and C_{max} were increased in the simple suspension and crushed groups compared to the tablet group, and were significantly higher in the crushed group. This may be attributed to changes in dissolution and release rates due to processing of the drug prior to administration. Pulverization and simple suspension are easy and safe methods of oral administration for patients who have difficulty ingesting or swallowing or who are on tube feedings. However, processing of pharmaceuticals provided by pharmaceutical companies may result in unintended side effects or an increase in such side effects, and processing of pharmaceuticals prior to administration should be avoided.

研究分野：臨床薬理学

キーワード：pharmacokinetics Verapamil Simple suspension method

1 . 研究開始当初の背景

医療の進歩による寿命の延長により超高齢化社会に向かっている . そのような状況の中で経口摂取ができない患者に対して , 病院や施設だけではなく在宅でも経鼻胃管・胃瘻・腸瘻などを用いることが増えている . 経管投与では , 慣例的に散剤や水剤などが選択されてきたがそのような剤形がない場合には錠剤を粉砕したり , カプセルを開封して粉末状の薬を水に懸濁させる方法 (以下 , 粉砕法) が実施されてきた . しかし , 製剤的な知識がある薬剤師が粉砕法をおこなうだけではなく , 病棟の看護師や患者家族 , 介護者などが錠剤をつぶしたり , カプセルを開封して経管投与をおこなってきた . このような形では , 患者に安全かつ有効に薬剤が投与できているとは考えにくい上に粉砕を行う側も薬剤の吸入などのリスクも考えられる . 加えて , 長期処方などでは粉砕した薬剤の安定性などにも疑問が残る . 薬剤の種類によっては , 経管チューブが閉塞することがあり , それを回避する目的で「簡易懸濁法」が確立した . 経管投与での有効性の評価の一つに薬物血中濃度測定による薬物動態学的パラメータの解析が有効であるが , 錠剤 , 粉砕法 , 粉砕後長期間保管 , 簡易懸濁法で投薬をした場合の血中濃度を比較した研究はこれまでには行われていない .

2 . 研究の目的

簡易懸濁法は多くの医療機関で実施されているにも関わらず , 錠剤をそのまま服用する場合 , 錠剤を粉砕して服用する場合と比べた薬物動態の検討は十分ではない . これまで実施された簡易懸濁法に関する研究は , 製剤的な特徴や薬剤の安定性などに注目した研究が多く , 実際の患者に投与された医薬品の効果が損なわれていないか , 安全に投与されているのかという観点からの研究はほとんどみられない .

矢野らは , 経管投与で頻用される錠剤 8 種類を対象とし , 簡易懸濁法における主薬の安定性について検討した結果 , いずれの薬剤も 55 °C の温湯中に 10 分間放置しても主薬がほぼ 100% 回収できたが , 従来法である粉砕法では簡易懸濁法と比較して , 主薬の回収率が低い薬剤が存在した¹⁾と報告している . 中でも , ベラパミルは頻脈性不整脈や狭心症 , 心筋梗塞に対して処方される医薬品であり , 降圧薬としていったん処方開始になると半永久的に投与される . 高齢者施設では簡易懸濁や粉砕といった医薬品の加工が行われる可能性が高い .

本研究では Ca 拮抗薬のベラパミルを用い健康成人を対象に粉砕法と簡易懸濁法を用いて , ベラパミルの薬物動態を評価することを目的とする . 粉砕法と簡易懸濁法において , ベラパミルの薬物動態パラメータ (AUC_{0-24} , C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$) への影響を検討した .

3 . 研究の方法

研究対象者 6 名に対し , 空腹条件下でベラパミル 40mg を投与し , 経時的に血中薬物濃度を測定した . 投与方法として , 1 期 : 錠剤 (コントロール群) , 2 期 : 簡易懸濁法群 , 3 期 : 粉砕した錠剤 (粉砕法群) の 3 期に分けて , 同一被験者に対し , 非盲検下で投与した . それぞれの試験薬の調製方法に関しては後述する . 投与された薬剤及びその代謝物に対して薬物動態学的評価として , ベラパミルの血中濃度を評価した . 薬物を代謝排泄する期間として , 各期とも薬剤投与後 6 日間の休薬期間を設けた . 本研究は , ヘルシンキ宣言 , 「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」及び「臨床研究法」に従い , 学校法人昭和大学臨床研究審査委員会の承認を受けて実施した (jRCTs031210270) .

薬物動態学的パラメータとして , AUC_{0-24} および C_{max} を主要評価項目 , t_{max} および $t_{1/2}$ を副次的評価項目として算出した . AUC_{0-24} は実測値に基づき台形法で , C_{max} と t_{max} は実測値を用い , JMP® Pro 16.2.0 (SAS Institute Japan (株) , 東京) にて算出した . また , $t_{1/2}$ は , MOMENT (Excel®) を用いて , $\ln 2$ を終末部分の 4 点以上のデータから線形回帰分析により算出した終末消失速度定数である k_{el} で除して算出した .

4 . 研究成果

研究対象者は , 6 名で研究中止者や脱落者はいなかった . 年齢は 32.2 ± 4.3 歳 , BMI は 24.3 ± 2.7 であった . 1 期 (錠剤群) , 2 期 (簡易懸濁法群) , 3 期 (粉砕法) のベラパミルの血中濃度の AUC_{0-24} , C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$ を表 1 に示す .

	I 期	II 期	III 期	p 値	事後検定 p 値		
	(錠剤)	(簡易懸濁法)	(粉碎)		I - II 期	I - III 期	II - III 期
AUC ₀₋₂₄ (ng · h/mL)	116.21 ± 31.06	155.08 ± 28.96	208.1 ± 35.75	0.02*	0.18	0.01*	0.30
C _{max} (ng/mL)	26.47 ± 5.09	39.83 ± 10.29	45.34 ± 9.79	0.02*	0.12	0.02*	0.53
t _{max} (h)	1.5 ± 0.32	1.08 ± 0.20	1.08 ± 0.08	0.37	-	-	-
t _{1/2} (h)	7.87 ± 0.61	7.14 ± 0.82	7.57 ± 0.28	0.62	-	-	-

表 1 . ペラパミル 薬物動態学的パラメータ

n = 6, 平均 ± 標準誤差, AUC₀₋₂₄: 濃度-時間曲線下面積, C_{max}: 最高血中濃度, t_{max}: 最高血中濃度到達時間, t_{1/2}: 消失半減期. *P < 0.05.

ペラパミルの血中濃度推移を 1 期 (錠剤群) を対照として, 2 期 (簡易懸濁法群) では AUC₀₋₂₄ は 133.4%, C_{max} は 150.5%, 3 期 (粉碎法群) では, AUC₀₋₂₄ は 179.1%, C_{max} は 171.3% であった. 先行研究¹⁾では, 粉碎法では主薬の回収率が下がると報告されており¹⁾, その原因として主薬が乳棒・乳鉢への付着してしまうことに加え, ペラパミル塩酸塩水溶液が光分解を受けるため回収率が減少しているのではないかと仮説を立てた. そこで, 本研究では, 薬剤が調剤に用いる機器に付着することを無視できるように調剤方法を検討し, 1 錠分の薬剤が服用できるよう工夫した. 従って, 本研究では, 薬剤口入はほとんど無視できる. その他に投与前に薬剤が分解されてしまう可能性として, ペラパミルが水と混和した際に生じる光分解のみであるが, 本研究では, 粉碎した試験薬と水が混和されるのは試験薬を口に入れた後になるため, 水溶液の変化についての影響は無視できるほど小さい. 当初の研究仮説とは異なり, ペラパミルの AUC · C_{max} は簡易懸濁法, 粉碎法ともに増大する結果となった. 粉碎法群 (3 期) では, 錠剤を粉碎することにより, 表面積が大きい方が, 水に触れる面積が大きくなり, さらに, 粒子径が小さくなったため, ペラパミル塩酸塩の放出挙動が変化したため, 錠剤群 (1 期) と比較し, AUC · C_{max} が増大したと考える. また, 簡易懸濁法群 (2 期) では, 錠剤を破壊したことによる粒子径の変化だけでなく, 温度の影響も無視できない. 簡易懸濁法では, 破壊した錠剤を 55 °C の温湯に約 10 分間放置している. 温度の上昇によって拡散係数 D は上昇し, 溶解速度 (dC/dt) は速くなる. したがって, ペラパミル塩酸塩の放出挙動変化し, AUC · C_{max} がともに増大したと考える.

本研究で用いた簡易懸濁法では, 予め錠剤を破壊しているため, 錠剤表面の細孔からだけでなく, 内部からも水が容易に侵入することが可能になっており, 通常の錠剤と比較して, 崩壊速度が大幅に上昇している. 従って, 本来であれば, 胃内で錠剤が崩壊するために必要な時間が短縮するため, 粉碎法群 (3 期), 簡易懸濁法群 (2 期) では, 最高血中濃度到達時間が錠剤群 (1 期) と比較し, 短縮したものと考えられる.

粉碎法や簡易懸濁法は摂食嚥下困難を有する患者や経管栄養中の患者にとって, 内服を容易かつ安全に行う方法であるが, 製薬企業が提供する医薬品を加工することにより, 意図しない副作用の発現やその増大が認められる可能性があり, 投与前の医薬品の加工は避けるべきである.

1. 矢野 勝子, 竹澤 崇, 望月 俊秀, 五十嵐 信智, 伊藤 清美, 折井 孝男, 倉田 なおみ, 杉山 清, 簡易懸濁法による薬剤経管投与時の主薬の安定性の検討, 医療薬学, 32, 1094-1099 (2006)
2. 藤島 一郎 (監修), 倉田 なおみ (編集) 内服薬 経管投与ハンドブック 第 4 版 簡易懸濁法可能医薬品一覧

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

現在、論文投稿準備と学会発表準備をしている最中である。

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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------