

服薬補助を目的とした食品が医薬品成分の溶出性に与える影響について（第2報）

環境衛生科学研究所 ○内田貴啓 望月玲於 高橋真
白鳥暁子 影山知子 堀池あずさ
中部健康福祉センター 小林千恵

【 目的 】

高齢化の進展に伴い、高齢者に対する薬物療法の需要が高まり、厚生労働省は「高齢者の医薬品適正使用の指針（総論編）」（平成30年5月）を示している。その中で高齢者の服用アドヒアランス低下の要因として嚥下機能障害をあげており、その対策として剤形変更の他、服薬補助ゼリー等の活用を提案している。また、インターネット上においても、加齢に伴う嚥下困難者の服用アドヒアランス向上のため、とろみ調整食品や服薬補助ゼリーの活用が紹介されている。しかし、これらの食品を服薬補助を目的として用いた場合、医薬品有効成分の溶出性に与える影響が懸念される。

第59回本会にて、錠剤、カプセル剤及び細粒について、とろみ調整食品又は服薬補助ゼリーを用いた場合と、医薬品単体との溶出挙動の違いについて報告した。

その後、原材料組成の異なる服薬補助ゼリーを用いての検討、消化管 pH を考慮した試験系での検討を行い、研究結果について、高齢者等の服薬に活用されるよう周知を行ったので報告する。

【 方法 】

1 対象とした医薬品成分及び剤形

トラネキサム酸を対象成分とし、剤形は、最小投与量 250mg の錠剤、カプセル剤及び細粒とした。

2 評価に用いた服薬補助を目的とした食品

以下の2種類の食品（計3製品）を用いた。

とろみ調整食品 (1製品)	嚥下障害を有する高齢者や患者が食物や飲料にとろみを付けることで摂取しやすくすることを目的とした食品 現在主流となっているキサントガムを主原料とした製品を選定
服薬補助ゼリー (2製品)	嚥下障害を有する高齢者や患者の他、薬を苦手とする子供等の服薬補助を目的とした食品 (主な原材料組成) A: エリスリトール、還元麦芽糖水あめ、寒天/ゲル化剤（増粘多糖類） B: 還元麦芽糖、エリスリトール/ゲル化剤（増粘多糖類）

3 溶出試験用試料の調製

1) とろみ水溶液の調製

水 100mL にとろみ調整食品 1g、2g 及び 3g を溶かし、1%とろみ水溶液、2%とろみ水溶液及び3%とろみ水溶液を調製した。

2) 医薬品との混合試料の調製

1) で調製した各濃度のとろみ水溶液又は服薬補助ゼリー10g をビーカーに採取し、錠剤の場合は1錠、カプセル剤の場合は1カプセル（シンカー入り）を30秒間浸漬させた。細粒の場合は、同様に採取したとろみ水溶液又は服薬補助ゼリーに1包分を包み込み、30秒間放置した。

4 溶出曲線の作成

3により調製した試料について、局外規第3部を参考に下記の条件でトラネキサム酸の溶出試験を行い、算出した溶出率から溶出曲線を作成し、医薬品単体の結果と溶出挙動を比較した。

1) 溶出試験

溶出試験器は、NTR-6400A(富山産業社製)を使用し、試験液に水又は局方に規定されている pH1.2 の溶出試験第 1 液 900mL を用い、パドル法により毎分 50 回転で試験を行った。5、10、15、30、45、60、90、120 分後に 20mL の溶出液を採取し、採取時に同温同量の試験液を補充した。採取した溶出液は 0.45 μ m のメンブランフィルター(GLサイエンス社製)でろ過し、HPLC 測定用の試料溶液とした。なお、医薬品単体及び服薬補助ゼリーに浸漬させた試料は 3 回、とろみ水溶液に浸漬させた試料は、各濃度 1 回試験を実施した。

2) HPLC 条件

HPLC-PDA : LC-20A Prominence(島津製作所社製)、測定波長 : 220nm(細粒は 208nm)、カラム : Inertsil ODS-3(4.6mm \times 150mm、5 μ m)(GLサイエンス社製)、カラム温度 : 25 $^{\circ}$ C、移動相 : リン酸緩衝液(pH 2.5)/メタノール混液(3:2)、流速 : 0.793mL/分、注入量 : 10 μ L

5 研究結果の周知

本研究で得られた結果について、リーフレットを作成し、高齢者等の服薬に活用されるよう静岡県薬剤師会の協力の下、各地域薬剤師会所属の薬剤師へ周知を行った。

【 結果及び考察 】

第 59 回本会で報告したとおり、試験液に水を用いた場合のとろみ水溶液と医薬品の混合試料におけるトラネキサム酸の溶出挙動は、とろみ水溶液の濃度が高くなる程、医薬品単体よりも溶出率の上昇が遅延となる傾向であった。また、その程度は、カプセル剤では 3%とろみ水溶液、細粒では 2%及び 3%のとろみ水溶液を用いた場合に溶出率が著しく低下するなど、3 剤形において異なる特徴があった(図 1)。今回行った、試験液に溶出試験第 1 液を用いた場合においても、とろみ水溶液と医薬品の混合試料におけるトラネキサム酸の溶出挙動は、とろみ水溶液の濃度が高くなる程、医薬品単体よりも溶出率の上昇が遅延となる傾向となり、3 剤形における特徴も試験液に水を用いた場合と同様であった。しかし、その遅延の程度は全ての剤形において、試験液に水を用いた場合よりも小さかった(図 2)。これは、今回用いたとろみ調整食品の増粘剤として含有されているキサンタンガムが、pH2~12 で安定的な粘度を示すとされているのに対し、溶出試験第 1 液は pH1.2 であり、試験液の中でキサンタンガムによる増粘効果が弱まったことによるものと考えられた。

これらの結果から、とろみ水溶液によってトラネキサム酸の溶出率の上昇が遅延する現象は、試験液の組成の影響を受けることが考えられた。一方、一般的な胃内 pH は 1~2 程度であるが、高齢者では胃酸分泌量の減少により胃内 pH が高くなることから、試験液に水を用いた場合の結果も含め、実際の使用時においては溶出率への影響を考慮する必要がある。

試験液に水を用いた場合の服薬補助ゼリー A と医薬品の混合試料では、錠剤及びカプセル剤で、医薬品単体と試験開始直後の溶出率に差が認められたが、15 分以降の溶出率に差はなかった。一方、服薬補助ゼリー B を用いた場合は、錠剤において試験開始 30 分までの溶出率が医薬品単体に比べ大きく遅延した(図 3)。

服薬補助ゼリー A には原材料として寒天が含まれており、服薬補助ゼリー B に比べて水分を多く含んでいることが考えられる。これにより、溶出試験中に医薬品からゼリーが離脱しやすく、医薬品への溶出性への影響を与えにくいと考えられた。

また、試験液に溶出試験第 1 液を用いた場合の服薬補助ゼリー A と医薬品の混合試料では、医薬品単体との溶出率の差は、全ての剤形で試験液に水を用いた場合と同様の結果であり、試験液の pH 等による影響は小さいと考えられる(図 4)。

以上のことから、医薬品を水で服用する場合と同等の溶出性を維持するためには、①とろみ調整食品を用いる場合は医薬品の剤形・とろみの濃度に留意する、②高いとろみ濃度を必要とする嚥下障害がある場合は服薬補助ゼリーを用いる、③服薬補助ゼリーを用いる場合は原材料等の情報を参考とするといった対応が考えられる。

本研究結果の周知に際しては、薬剤師向け及び一般向けの2種類のリーフレットを作成し、それぞれ必要な情報が分かりやすく把握できるものとした。

とろみ調整食品や服薬補助ゼリーは多くの介護保険施設において服薬時に使用しているという報告があり、県民の適切かつ有効な薬物療法に寄与するため、本研究で得られた結果を今後も広く周知していきたい。

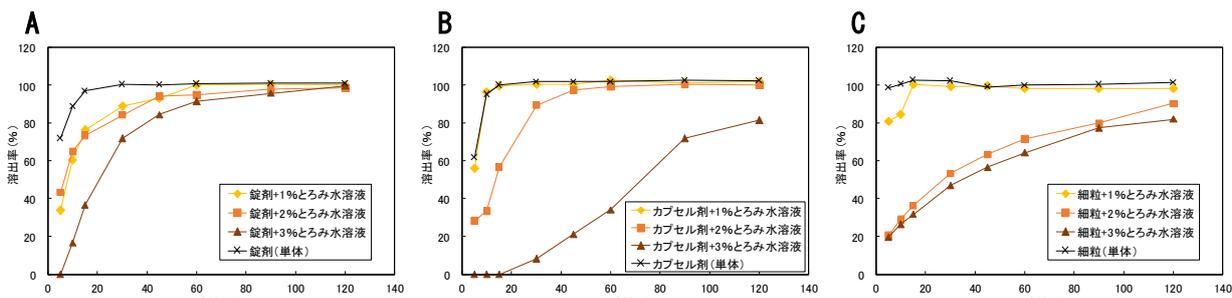


図1 とろみ水溶液による溶出率への影響(試験液：水、 A 錠剤 B カプセル剤 C 細粒)

医薬品単体(n=3)：平均値

医薬品+各濃度のとろみ水溶液(n=1)

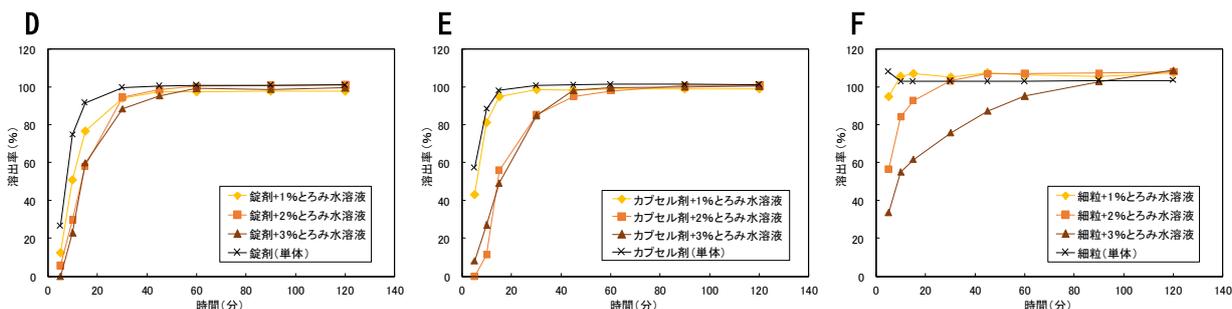


図2 とろみ水溶液による溶出率への影響(試験液：溶出試験第1液、 D 錠剤 E カプセル剤 F 細粒)

医薬品単体(n=3)：平均値

医薬品+各濃度のとろみ水溶液(n=1)

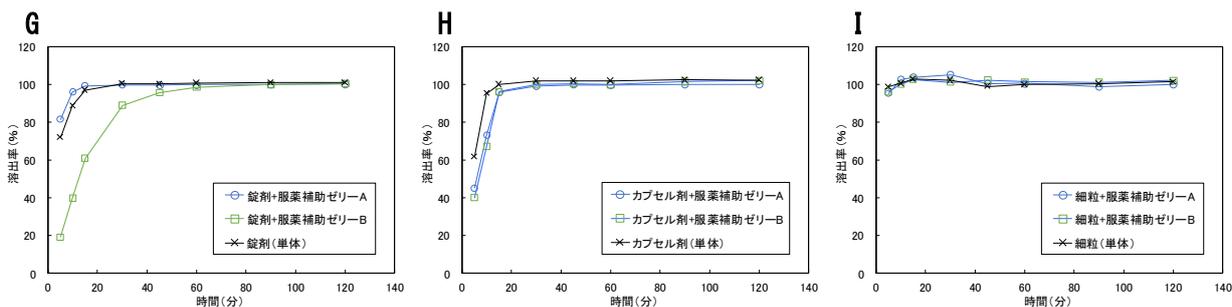


図3 服薬補助ゼリーによる溶出率への影響(試験液：水、 G 錠剤 H カプセル剤 I 細粒)

医薬品単体(n=3)：平均値

医薬品+服薬補助ゼリー(n=3)：平均値

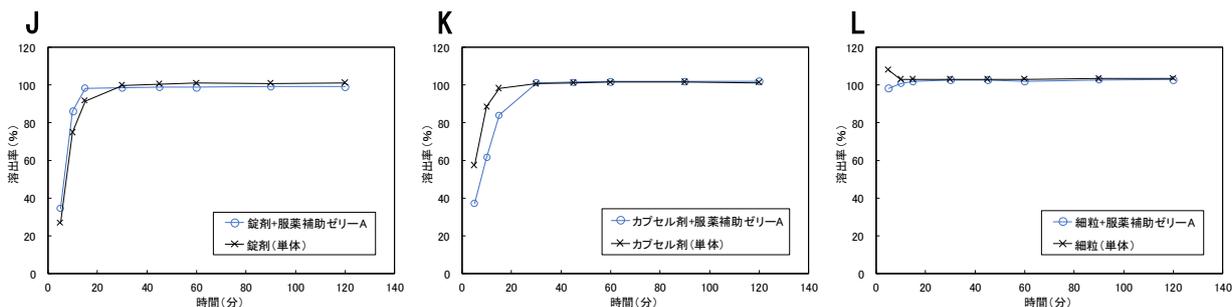


図4 服薬補助ゼリーによる溶出率への影響(試験液：溶出試験第1液、 J 錠剤 K カプセル剤 L 細粒)

医薬品単体(n=3)：平均値

医薬品+服薬補助ゼリー(n=3)：平均値