

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

背景 ～服薬補助のために用いる食品～

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に・・・

医師が一方向的に服薬を指示するのではなく、患者が積極的に治療に参加し、治療方針・服薬の目的を理解・納得した上で正しく服薬していくという考え方

○服薬補助ゼリー等を用いた服用方法が提案されている

高齢者の医薬品適正使用の指針(総論編)
(厚生労働省 平成30年5月)

○介護保険施設において、とろみ調整食品、服薬補助ゼリーが服薬時に使用されている

★とろみ調整食品:83%(35/42)、服薬補助ゼリー:19%(8/42)の施設で使用実態あり

服薬時における嚥下補助製品の使用実態
(日摂食嚥下リハ会誌 23(1):37-43, 2019)

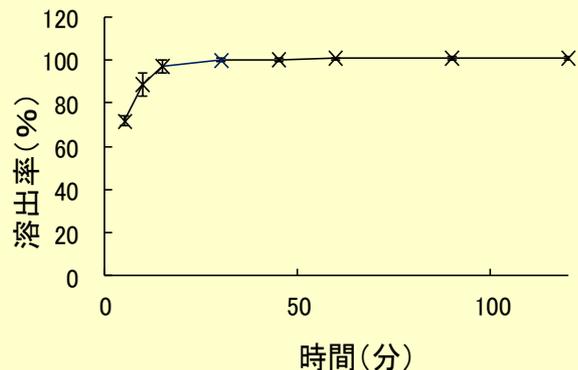
その他、インターネット上においてもとろみ調整食品や服薬補助ゼリーの活用が紹介されている



一方、服薬補助のために用いる食品が医薬品有効成分の溶出性に与える影響が懸念される

目的

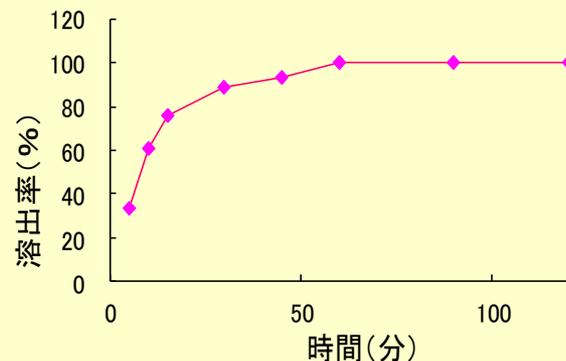
医薬品の代表的な剤形について医薬品成分の溶出試験を実施



医薬品単体



溶出挙動を比較



医薬品+とろみ水溶液or服薬補助ゼリー



医薬品の各剤形において、とろみ調整食品又は服薬補助ゼリーが医薬品成分の溶出性に与える影響について評価



得られた成果を広く周知

嚥下困難な高齢者等が、服薬補助に用いる食品を適切に使用し、服用アドヒアランス向上の一助となる

県民の適切かつ有効な薬物療法に役立てる

とろみ調整食品及び服薬補助ゼリーの選定

＜とろみ調整食品＞

嚥下障害を有する高齢者や患者が食品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

⇒含有される増粘剤として現在主流となっている

キサンタンガムを主原料とした1製品を選定

- ・第3世代のとろみ調整食品
- ・無味無臭、無色透明で素材のにおい、味に影響しない
- ・介護老人福祉施設等で最も多く使用されている

＜服薬補助ゼリー＞

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

⇒ドラッグストア等で幅広く販売されている原材料組成の

異なる2製品を選定

ゼリー-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)等
ゼリー-B	還元麦芽糖、エリスリトール/ゲル化剤(増粘多糖類)等

剤形の選定

医薬品成分：トラネキサム酸

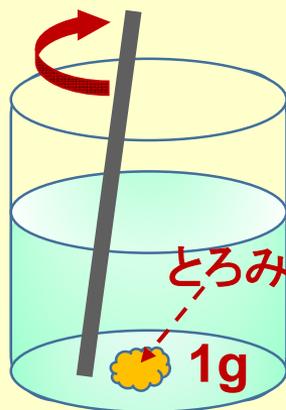
錠剤、カプセル剤、細粒（最小投与量250mg）



モデル服薬法の検討 ～とろみ水溶液の調製～

攪拌して
とろみを調製

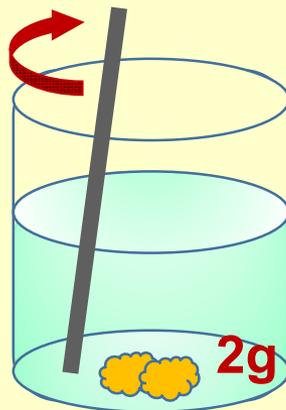
水100mL



1% とろみ水溶液



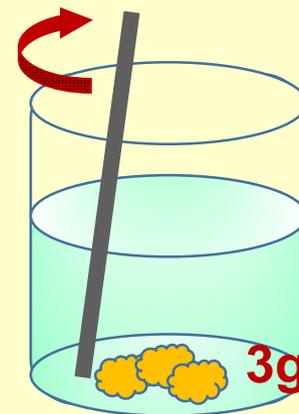
軽度



2% とろみ水溶液



中間の
とろみ



3% とろみ水溶液



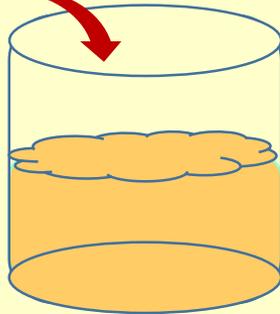
濃い
とろみ

重度

嚥下障害への適用

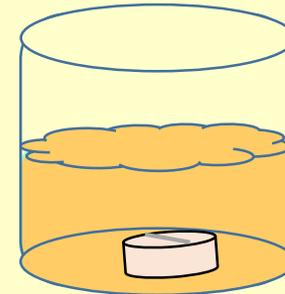
モデル服薬法の選定 ～溶出試験用試料の調製～

医薬品

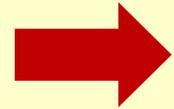


浸漬させた後すぐに服用する使用実態が最も多い

30秒間浸漬



溶出試験器に投入



各濃度のとろみ水溶液 10g
又は
服薬補助ゼリー10g

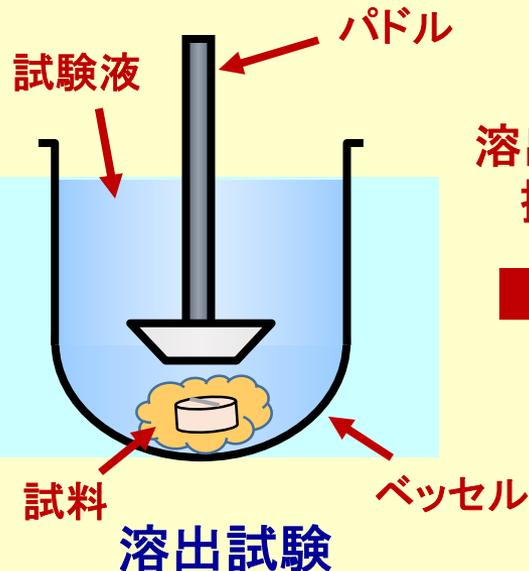
服薬に用いる場合の使用実態等を参考に採取量を設定

溶出試験用の試料

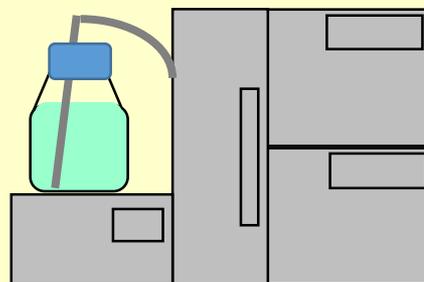


3%とろみ水溶液に浸漬させた錠剤

溶出試験条件、定量法の検討

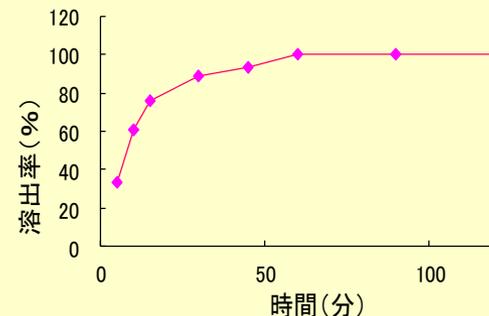
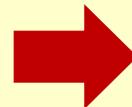


溶出液を
採取



HPLCによる測定

溶出率の
算出



溶出曲線の作成

○溶出試験条件

溶出試験器: NTR-6400A (富山産業社製)

試験液: 水900mL又は溶出試験第1液 (pH1.2) 900mL、パドル法、毎分50回転

試験開始後、5、10、15、30、45、60、90、120分に20mLの溶出液を採取

採取時に同温同量の試験液を補充

○HPLC条件

HPLC-PDA: LC-20A Prominence (島津製作所社製)

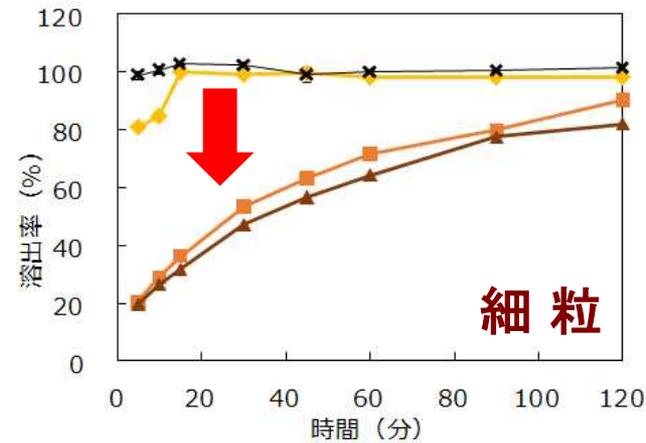
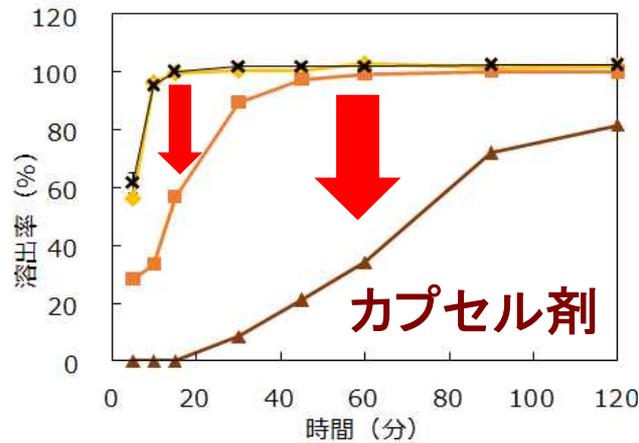
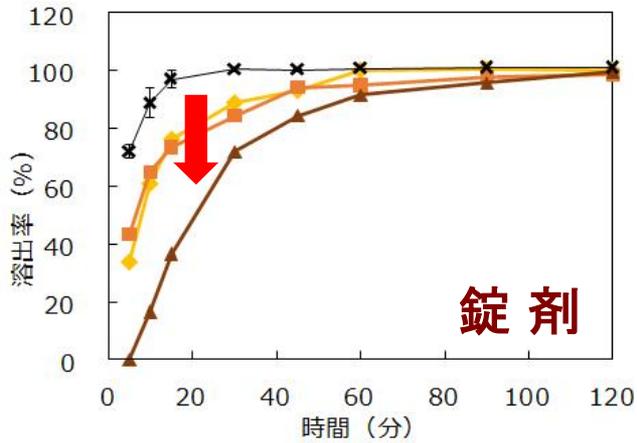
測定波長: 220nm(細粒は208nm)

カラム: Inertsil ODS-3 (4.6mm × 150mm、5 μ m)、カラム温度: 25 $^{\circ}$ C

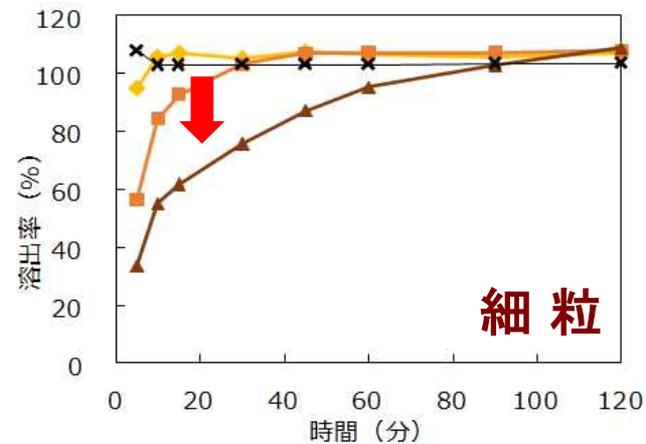
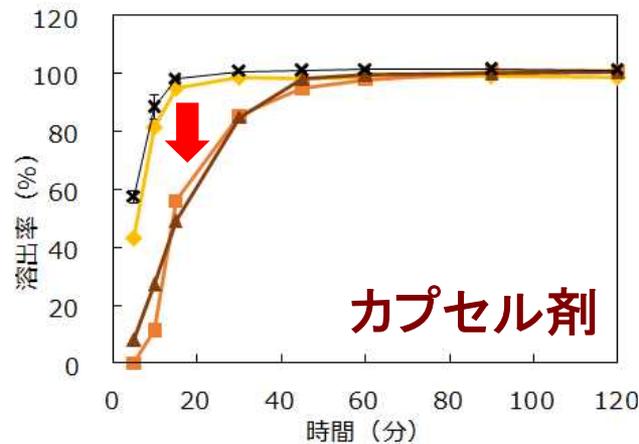
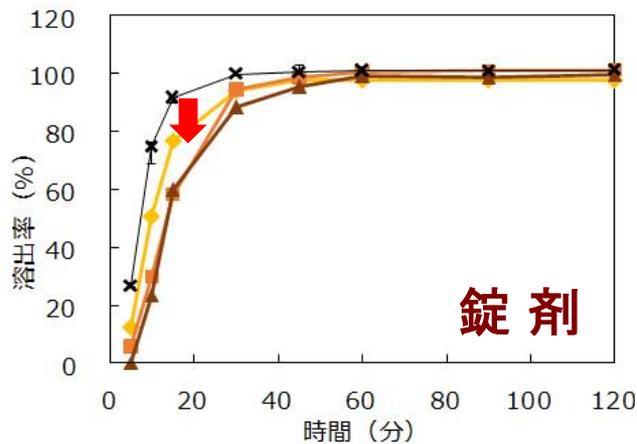
移動相: リン酸緩衝液 (pH2.5)/メタノール (3:2)、流速: 0.793mL/分、注入量: 10 μ L

溶出率の測定 ～とろみ水溶液による溶出率への影響～

○試験液に水を用いた場合(抄録 図1)



○試験液に溶出試験第1液(pH1.2)を用いた場合(抄録 図2)



✖ 医薬品単体 (n=3): 平均値±標準誤差
◆ 医薬品+1%とろみ水溶液 ■ 医薬品+2%とろみ水溶液 ▲ 医薬品+3%とろみ水溶液

医薬品の溶出性に与える影響の評価

～とろみ水溶液による溶出率への影響～

○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・・・その程度は3剤形において特徴があった

【医薬品単体との溶出挙動の比較(試験液:水)】

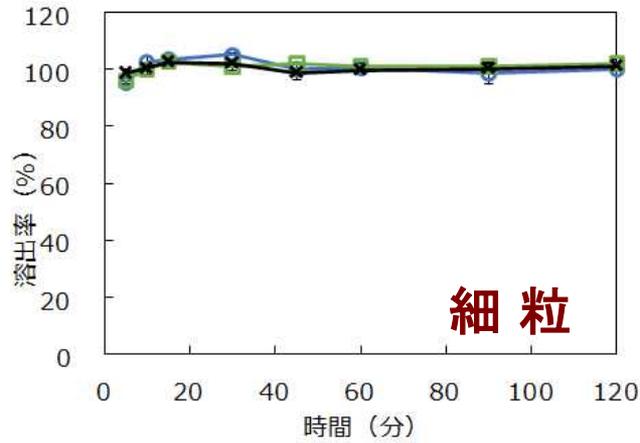
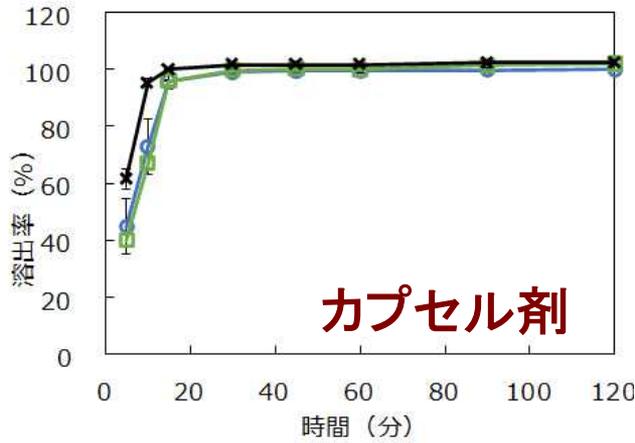
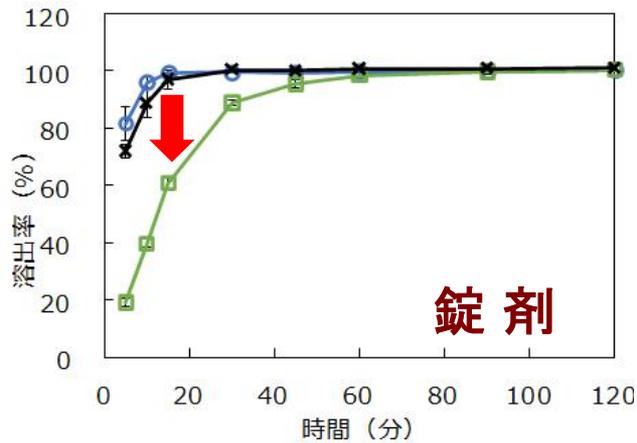
とろみ水溶液の濃度	1%	2%	3%
錠 剤	試験開始45分まで溶出率の上昇が大きく遅延 (1%及び2%は、ほぼ同じ挙動) (1%及び2%よりも溶出率低下)		
カプセル剤	同 等	試験時間前半に溶出率の上昇が遅延	試験時間全体において溶出率の上昇が遅延 (溶出率の著しい低下)
細 粒	試験開始直後のみ溶出率の上昇が遅延	試験時間全体において溶出率の上昇が遅延 (溶出率の著しい低下、2%及び3%は、ほぼ同じ挙動)	

○試験液を水から溶出試験第1液 (pH1.2)に変更すると、溶出率の上昇の遅延の程度は、3剤形とも小さくなった

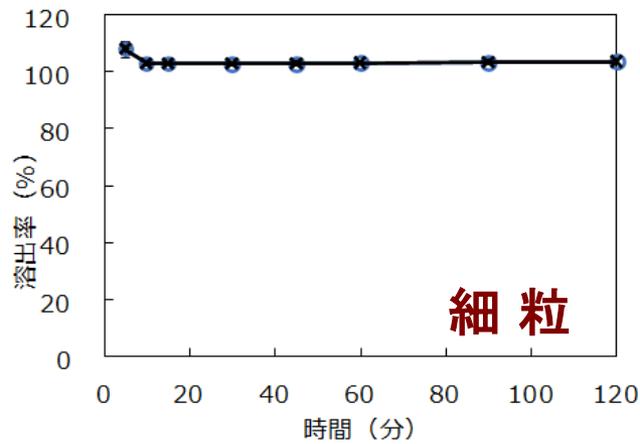
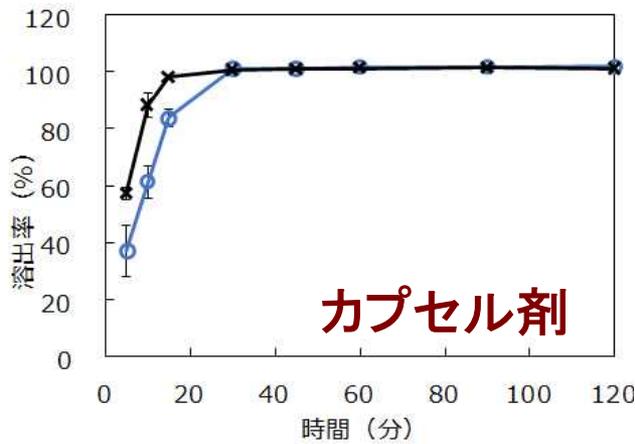
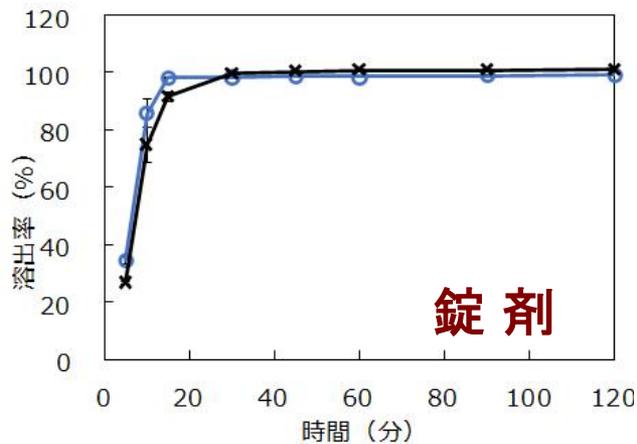
増粘剤として含有されているキサンタンガムはpH2～12で安定
⇒試験液の中でキサンタンガムによる増粘効果が弱まったと考えられる

溶出率の測定 ～服薬補助ゼリーによる溶出率への影響～

○試験液に水を用いた場合(抄録 図3)



○試験液に溶出試験第1液(pH1.2)を用いた場合(抄録 図4)



✖ 医薬品単体 (n=3): 平均値±標準誤差

○ 医薬品+服薬補助ゼリーA(n=3): 平均値±標準誤差

□ 医薬品+服薬補助ゼリーB(n=3): 平均値±標準誤差

医薬品の溶出性に与える影響の評価

～服薬補助ゼリーによる溶出率への影響～

○服薬補助ゼリーA

3剤形ともに医薬品成分の溶出を妨げる可能性は低い

○服薬補助ゼリーB

錠剤において医薬品単体よりも溶出率の上昇が遅延する傾向

服薬補助ゼリーAに含まれる寒天は水分を多く含む
⇒溶出試験中に医薬品からゼリーが離脱しやすいと
考えられる

なお、服薬補助ゼリーAについて、試験液を水から溶出試験第1液 (pH1.2)に変更しても、医薬品成分の溶出性への影響には大きな差はなかった

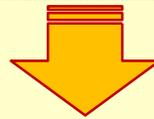
得られた成果

<とろみ調整食品>

剤形やとろみ濃度の違いにより、医薬品成分の溶出性への影響が異なる

<服薬補助ゼリー>

原材料によって、医薬品成分の溶出性に影響を及ぼす場合がある



水で服用する場合と同等の医薬品の品質を維持するために…

- 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
- 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
- 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

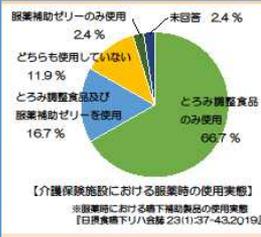
県民への研究成果の周知 ～薬剤師向けリーフレット～

服薬補助ゼリーやとろみ調整食品が 医薬品成分の溶出性に与える影響について

高齢者の医薬品適正使用の指針(2018年5月、厚生労働省)において、服薬アドヒアランス低下の要因として嚥下機能障害が挙げられており、剤形変更とともに服薬補助ゼリー等を活用した服薬支援が提案されています。一方、介護保険施設では、食品の摂取時に使用するとろみ調整食品を、服薬時においても使用している実態が報告されています。

医薬品は一般的に水での服用を想定して製剤設計されているため、服薬補助ゼリー又はとろみ調整食品で医薬品を包んで服用した場合、医薬品の有効成分の溶出が妨げられる可能性があります。

そこで、医薬品の代表的な剤形について、服薬補助ゼリーやとろみ調整食品を用いた場合の医薬品成分の溶出試験を行い、医薬品単体で試験した場合と溶出挙動の比較を行いました。



服薬補助ゼリー、とろみ調整食品の使用実態

服薬補助ゼリー、とろみ調整食品の原材料組成

検討に用いた服薬補助ゼリー、とろみ調整食品

服薬補助ゼリー

- 原材料の違いがある2製品を選定
- A: エリスリトール、還元麦芽糖水あめ、寒天/グル化剤(増粘多糖類)等
- B: 還元麦芽糖、エリスリトール/グル化剤(増粘多糖類)等

とろみ調整食品

- 現在主流となっているキサンタンガムを主原料とした1製品を選定
- とろみ調整食品から調製するとろみ水溶液は、以下に示す「薄いとろみ」、「中間のとろみ」、「濃いとろみ」に該当する濃度に調製

【調製したとろみ水溶液】

	薄いとろみ	中間のとろみ	濃いとろみ
性状	スプーンを握けるととろみが増える	スプーンを握けるととろみが増える	スプーンを握けるととろみが増える

※日本介護食下下ハビリテーション学会「嚥下調整食学会分冊 2021 (とろみ調整食)」を一部改定したものです。表の更新にあたっては、「嚥下調整食学会分冊 2021」の本文を参照ください。
※日原食下下ハビ食監 25(2):135-140,2021 または日本介護食下下ハビ食監 HP ホームページ <https://www.jsdr.or.jp/wp-content/uploads/files/oc/classification2021-manual.pdf>

検討に用いた医薬品及び剤形

- トラネキサム酸を有効成分とした錠剤、カプセル剤、散剤(細粒)を検討対象としました。

溶出試験の方法

- 各剤形について、①医薬品単体、②医薬品・服薬補助ゼリー、③医薬品・とろみ水溶液(薄いとろみ、中間のとろみ、濃いとろみ)を溶出試験用試料として調製しました。
- ②、③の浸漬時間は30秒
- 溶出試験は、錠剤が溶出試験規格に適合しているかどうかを判定するために用いられる、日本薬局方の溶出試験法を試験法としました。
- 溶出試験及び定量の条件は、日本薬局方外医薬品規格第3部において、トラネキサム酸の各剤形の試験条件とされている方法としました。



【溶出試験器】 【溶出試験の様子(錠剤・服薬補助ゼリー)】

溶出率の測定結果



医薬品の溶出性に与える影響の評価

については、3剤形ともに医薬品成分の溶出率は低く考えられます。一日については、錠剤において医薬品単体の溶出率が低下する傾向が認められました。

【医薬品単体との溶出挙動の比較(剤形別の特徴)】

	薄いとろみ	中間のとろみ	濃いとろみ
錠剤	試験開始後45分まで溶出率の上昇が確認		
カプセル	試験開始後30分まで溶出率の上昇が確認	試験開始後30分まで溶出率の上昇が確認	試験開始後30分まで溶出率の上昇が確認
散剤	試験開始後30分まで溶出率の上昇が確認	試験開始後30分まで溶出率の上昇が確認	試験開始後30分まで溶出率の上昇が確認

溶出試験、定量の方法

患者やその家族、介護施設職員等への服薬指導につなげられる情報をあわせて記載

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、以下の対応が考えられます。
○ 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
○ 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
○ 服薬補助ゼリーを用いる場合は、原材料やメーカーが提供する情報を参考とする

このリーフレットについてのお問合せは、静岡県環境衛生科学研究所 医薬食品部
〒426-0083 静岡市台町南 232-1 TEL 054-625-9136 mail: kan@pref.shizuoka.lg.jp までお寄せください。

県民への研究成果の周知 ～一般向けリーフレット～

服薬補助ゼリーやとろみ調整食品が 医薬品成分の溶出性に与える影響について

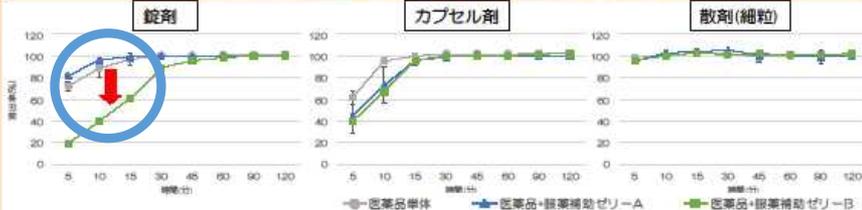
嚥下機能障害がある場合の服薬支援として、服薬補助ゼリーのほか、食品の摂取時に使用するとろみ調整食品を使用している実態が報告されています*。

しかし、医薬品は一般的に水での服用を想定しているため、服薬補助ゼリー又はとろみ調整食品で医薬品を包んで服用した場合、医薬品の有効成分の溶出が妨げられる可能性があります。

そこで、トラネキサム酸を有効成分とした錠剤、カプセル剤、散剤（細粒）を用いて、服薬補助ゼリー（A、Bの2種類）やとろみ調整食品（薄いとろみ、中間のとろみ、濃いとろみ）を用いた場合の有効成分の溶出試験を行い、医薬品単体との溶出性の比較を行いました。

*服薬時における嚥下補助製品の使用実態 [日摂食嚥下リハ会誌 23(1):37-43,2019]

服薬補助ゼリーが有効成分の溶出性に与える影響



- Aについては、医薬品成分の溶出を妨げにくいと考えられるものの、Bでは、錠剤で医薬品単体よりも溶出が妨げられる傾向が認められました。（原材料の違いによるものと考えられます。）
- 服薬補助ゼリーの医薬品の溶出性への影響については、ホームページ等で試験結果を公表しているメーカーもあります。

とろみ調整食品が有効成分の溶出性に与える影響



- とろみが強くなる程、医薬品単体よりも溶出が妨げられる傾向が認められ、増粘剤によるとろみの強さが医薬品の溶出性に影響を及ぼしていると考えられます。

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、以下の対応が考えられます。

- 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
 - 服薬補助ゼリーを用いる場合は、メーカーが提供する情報などを参考とする
- お薬の飲み方について気になることは、かかりつけ薬局・薬剤師へご相談ください**

このリーフレットについてのお問合せは、静岡県環境衛生科学研究所 医薬食品部

〒426-0083 静岡市谷根葉 232-1 TEL054-625-9136 mail: kan@pref.shizuoka.lg.jp へお寄せください。

静岡県環境衛生科学研究所

静岡県健康福祉部生活衛生局薬事課

医薬品成分の溶出性への
影響度合いを視覚的に表現

とろみ水溶液の濃度をわかりやすく表現
(フレンチドレッシング状、とんかつソース状、
ケチャップ状)

必要な情報をわかりやすい表現で
記載

これら2種類のリーフレットを
各地域の薬剤師会へ配布し、
研究成果の周知を実施

期待される効果・成果の活用

服薬補助ゼリー及びとろみ調整食品が医薬品成分の溶出性に与える影響が、剤形ごとに明らかになる
⇒服薬時に用いる際の適切な使用方法につながる



成果を広く周知

嚥下困難な高齢者等の服用アドヒアランス向上の一助



県民の適切かつ有効な薬物療法に寄与