

## 経管投与可能な固形製剤の検討と一覧表の作成

倉田なおみ\*†<sup>1</sup>, 小松千絵†<sup>1</sup>, 平藤 彰†<sup>1</sup>, 森 義明†<sup>2</sup>昭和大学藤が丘リハビリテーション病院薬局†<sup>1</sup>昭和大学リハビリテーション医学診療科†<sup>2</sup>Examination and List of Solid Preparations being able to Administer  
through Feeding TubesNaomi Kurata\*†<sup>1</sup>, Chie Komatsu†<sup>1</sup>, Akira Heito†<sup>1</sup> and Yoshiaki Mori†<sup>2</sup>Division of Pharmacy Services, Showa University Fujigaoka Rehabilitation Hospital†<sup>1</sup>Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Showa University†<sup>2</sup>〔 Received February 14, 2001 〕  
〔 Accepted August 2, 2001 〕

Drugs prepared by pharmacist may sometimes clog the nasogastric tubes, gastrostomy tubes or jejunostomy tubes during drug administration. As a result, such drugs were examined regarding their possibility of clogging. Consequently, 11% of the capsulated drugs (89 drugs) could not be used with tubes due to the fact that they did not come in a dispenser that can be used with tubes. In addition, 15% of the drugs clogged the thin tubes (8 Fr.). 7% of the fine granules and granules (94 drugs) could not be used with tubes, 10% of them clogged the thin tubes.

On the other hand, in order to decrease the amount of loss due to crushing the tablets, as well as to prevent health hazards, the tablets were dispersed in water. Experiments were performed to obtain data on the disintegration of the tablets in the water. As a result, 74% of 514 tablets were found to be appropriate for administration using this method, and this rate was higher than for crushable tablets (53%).

The results were compiled and the list of the drugs that could be successfully administered by feeding tubes was made. Accordingly, the problems in crushing were solved and tube clogging could thus be successfully prevented thus resulting in an improved QOL for the patients.

**Keywords** — feeding tubes, nasogastric tubes, crushing tablets, opening capsules, clogging, disintegration

## 緒 言

経管（経鼻・胃瘻・腸瘻チューブ）栄養を行っている患者に投薬する場合、医師は処方せんに『つぶし（粉碎）』の指示を記載する。薬剤師はこれに従い振り替える液剤、散剤がないと錠剤を粉碎して粉末化する調剤（粉碎法）を行っている。看護婦はこの薬を水に溶き、その溶液をデイスパンサー（注射筒類似の経口用器具）

に吸入し、患者のチューブへ注入する。しかし、薬剤師が調剤するときや看護婦が投与する時、以下に示すようなさまざまな問題が発生している。

## 1. 調剤時の問題

医薬品の特性に従い処方設計された製剤を、薬剤師が錠剤を粉碎またはカプセルを開封して調剤することはその製剤の設計意図を損なう可能性があるため、発生する

†<sup>1</sup> 神奈川県横浜市青葉区藤が丘 2-1-1 ; 2-1-1, Fujigaoka, Aoba-ku, Yokohama-shi, Kanagawa, 227-8518 Japan†<sup>2</sup> 東京都品川区旗の台 1-5-8 ; 1-5-8, Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo, 142-8555 Japan

可能性のある問題<sup>1)</sup>について事前に確認し処方医に情報提供する必要がある。その問題には、製剤の物理化学的安定性に対する影響（光，温度，湿度，酵素などに対する安定性）<sup>2,3)</sup>，薬物動態や薬効・副作用に対する影響（腸溶性，徐放性の破壊，吸収率の変化），苦味，臭い，刺激感などの感覚器への影響，調剤上の問題（薬品ロス<sup>4-6)</sup>，配合変化<sup>7,8)</sup>，調剤者への健康被害（接触，吸入），調剤業務の煩雑化などが指摘<sup>9-12)</sup>されている。

## 2. 投薬時の問題

投薬時に、薬品が水に懸濁しない（疎水性など），ディスペンサーに吸入できない，ディスペンサー内に残る，注入に多量の水が必要（水分制限の患者への影響）などの問題があり，その結果，処方通りの用量が投薬されていない可能性が大きい。

一方，チューブが閉塞するという問題があり，閉塞の発生率は6～38%といわれている<sup>13,14)</sup>。太い口径のチューブは長期間留置すると鼻腔，咽頭，食道，胃などチューブが当たる部分の粘膜に潰瘍ができたり，胃内に流入した栄養剤が逆流して誤嚥性肺炎を起こす危険性がある。一方細いチューブを使用することで患者の不快感は著しく減少し安全性も向上するが<sup>15)</sup>，閉塞する可能性は高くなる。

## 3. 崩壊懸濁法の提案

錠剤を粉碎する目的は，粒径を小さくすることによって経管投与しやすくするという考え方に基づいている。しかし，どこまで粒径を小さくすれば良いか，調剤された薬が本当に経管投与に適するのかどうか，薬の物性（特に水に対する物性）はどうかなどの詳細な情報が無い状態である。

われわれは，前項に記した調剤時，投与時の問題を改善するため，この「粉碎法」に替わる「崩壊懸濁法」を検討した。崩壊懸濁法とは錠剤，カプセル剤を粉碎することはせず，投与直前に適量の水に入れて崩壊・懸濁させて投与することを基本としている。

「崩壊懸濁法」を実施するためには各薬品が水に崩壊するか否か，薬品の性質により投与時に問題が発生しないかなどの情報が不可欠である。そこで崩壊懸濁法を実施するのに必要な情報を収集するため独自に実験を行った。

## 方 法

「インタビューフォームからの情報収集」，「崩壊懸濁試験」，「通過性試験」を実施した。剤形により崩壊，懸濁の手段，条件が異なるため「錠剤」，「カプセル剤」，

「細粒・顆粒剤」に分けて検討し，さらに細胞毒性を有する薬品（抗癌剤など）は取扱い上危険を伴うため別に検討した。

## 1. 調査薬品

当院と本学各附属病院で採用している734薬品（錠剤530薬品，カプセル剤108薬品，細粒・顆粒剤96薬品）。

## 2. 使用機器

ディスペンサー：Baxa社製ファーマシーバック（自立式チップキャップ付），経鼻チューブ：テルモ社製サフィード胃管カテテル12フレンチ（Fr.），14Fr.，16Fr.，18Fr.と日本シャーウッド社製アーガイルニューエントラルフイーディングチューブ8Fr.

## 3. インタビューフォーム（IF）からの情報収集

各薬品のIFから製剤上の特徴，組成，剤皮，原薬・製剤の安定性，融点，崩壊時間および錠剤粉碎・カプセル剤開封の可否判断を行うための情報を収集した。なお粉碎，開封の可否判断基準（表1）はわれわれが独自に作成した。

## 4. 崩壊懸濁試験

### 1) 錠剤

カップに21℃の給水栓末端からの流水20mLを入れ，次に錠剤1錠を入れて5分間放置した。5分後薬品の崩壊状態を観察し，崩壊した場合スパテルを用いて右20回左20回右10回円を描くように攪拌後，懸濁の状況を観察した。崩壊しない場合は攪拌せずさらに5分間放置してから同様の操作を行った。それでも崩壊・懸濁しない場合，水による崩壊・懸濁を中止した。この中止した薬品のうち粉碎可能な薬品（表1で判定）に対しては錠剤表面のコーティングを破壊すれば崩壊しやすくなるから，新たな1錠を使って，シート上から乳棒で15回叩きコーティング破壊した後，上記と同様の方法で崩壊・懸濁の状況を観察した。シートの上から叩いても，ほとんどの場合シートは破れず保持できる。粉碎不可能な薬品は経管投与不可と判断した。

### 2) カプセル剤

ディスペンサーのピストン部を抜き取り，ディスペンサー内にカプセルを開封せず1個を入れてピストンを戻しディスペンサーに55℃の水20mLを吸入し，筒先の蓋をして5分間自然放置した。5分後にディスペンサーを手で90度15往復横転し，崩壊・懸濁の状況を観察した。5分後に崩壊しない場合，さらに5分間放置後，同様の操作を行った。それでも崩壊・懸濁しない場合，こ

表1. 錠剤粉碎, カプセル開封判定基準

1. 粉碎化の可否判断は, 原則としてインタビューフォームを参考とする。  
インタビューフォームにデータの記載が無い場合, 「錠剤・カプセル剤粉碎ハンドブック第2版」(じほう1998)を参考に判断する。判断が付かない時は「不適」とする。
2. インタビューフォーム内の「原薬の安定性」中の「苛酷試験」の項目で, 「温度・湿度・光」の全条件が「4週間あるいは30日間安定」の場合, 「可」とする。
  - ①光の条件は, 「室内散光」程度が安定であれば「可」とする。
  - ②「安定」とは, 含量・力価が90%以上維持される場合とする。  
(含量・力価の試験結果が記載されている場合)
  - ③多少の着色・吸湿はあっても安定で服用可能なら「可」とする。
3. 苦み・酸味・麻痺性等がある場合は「可」とする。(経管栄養チューブ投与では影響がないため)
4. 製剤の工夫(徐放性・腸溶性等)がされており, 粉碎化することでその特性が失われる可能性がある場合は「不可」とする。
5. その他
  - ①抗癌剤はバイオハザードを考慮し, 原則として「不可」とする。
  - ②内容が液状・油状などで, 散剤として調剤できないものは「不可」とする。

の方法を中止した。このうちカプセル開封可能な薬品(表1で判定)は, 新たな1カプセルを準備し開封して充填薬のみをディスペンサー内に入れて同様の方法で崩壊・懸濁の状況を観察した。開封不可能な薬品は経管投与不可と判断した。

### 3) 細粒剤・顆粒剤

通常1回量の細粒, 顆粒剤を秤取して, 錠剤と同様の方法で懸濁状況を観察した。

### 4) 細胞毒性を有する薬品

各剤形に対する試験の方法は毒性のない薬品と同様であるが, 毒性を有するため, 錠剤のコーティング破壊, カプセルの開封は行わなかった。

いずれの剤形においても経管投与可能と判断する水中放置時間は看護婦の負担, 放置中の汚染, 取り違いの防止などを考慮して10分(5分+5分)とした。

## 5. 通過性試験

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液をディスペンサーに吸入し, チューブの注入端より約2~3mL/秒の速度で注入した。チューブはベッド上の患者を想定し体内挿入端から2/3を水平にし, 他端(注入端)を30cmの高さにセットした。サイズ8フレンチ(Fr.), 12Fr., 14Fr., 16Fr., 18Fr.のチューブに注入し, 通過性を観察した。薬を注入した後に適量の水を注入してチューブ内を洗う時, チューブ内に薬が残存していなければ通過性に問題なしとした。

## 6. 判定

崩壊懸濁試験, 通過試験の結果より経管投与に適した薬品かどうかを経管投与判定基準(表2)により判定する。

表2. 経管投与可否判定基準

記号 *1	判定基準 *2
適1	10分以内に崩壊・懸濁し, 8Fr. 経鼻チューブを通過。
適2	錠剤のコーティングを破壊, あるいはカプセルを開封すれば, 10分以内に崩壊・懸濁し, 8Fr. 経鼻チューブを通過。
条1	条件付通過 経鼻チューブサイズにより通過の状況が異なる。
条2	条件付通過 腸溶錠のため経鼻チューブが膈まで挿入されていなければ使用可能。
条3	条件付通過 備考見参照。
不適	経管投与に適さない。

\*1「経管投与に適する薬品一覧表」で使用する判定記号

\*2薬品注入後に適量の水でフラッシングする時, 薬品が残存していなければ通過と判定

## 結 果

全調査薬品734薬品を対象とし, 抗癌剤および毒性のある薬品38薬品は別に検討した。

### 1. 錠剤 (514薬品)

#### 1) インタビューフォームの調査 (図1)

粉碎可否調査の結果, 原薬の安定性と製剤的特徴を評価基準とした場合, 粉碎可能な錠剤は271薬品(52.7%), 条件付粉碎可能な薬品は11薬品(2.1%), 粉碎できない薬品は232薬品(45.1%)であった。

#### 2) 崩壊懸濁試験 (491薬品)(図1)

徐放化の製剤工夫がされており, 体内動態に影響するため水に崩壊できない薬品が23薬品あり本試験の対象薬

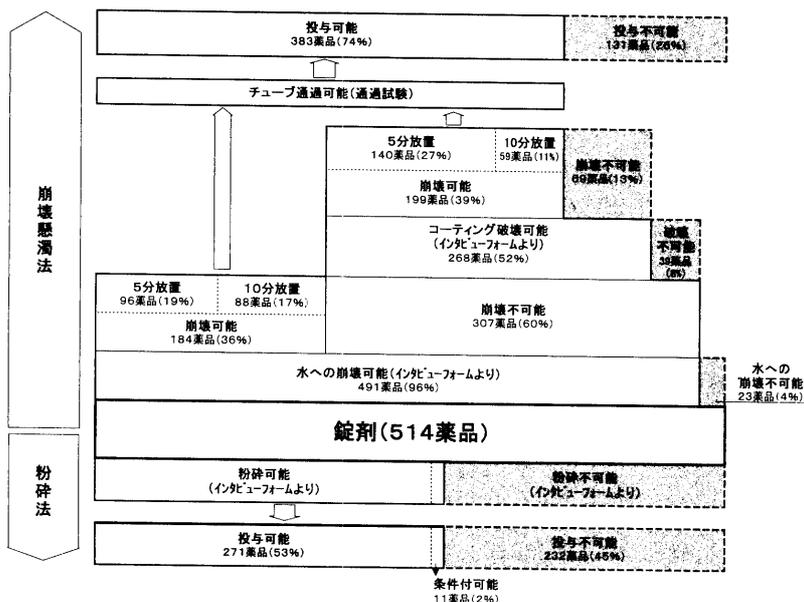


図1. 崩壊懸濁・通過試験 錠剤(514薬品)  
粉碎法(現行法)の結果付記

品から除外した。

錠剤のままに崩壊懸濁可能な薬品は184薬品あり、このうち5分以内に崩壊した錠剤は96薬品、5分～10分では88薬品であった。

コーティング破壊処理を加えることで崩壊懸濁が可能になる錠剤は199薬品、内5分以内に崩壊する錠剤は140薬品、5分～10分では59薬品、崩壊しないものが69薬品あった。破壊不可能は39薬品あった。

以上の結果、崩壊懸濁可能は383薬品(74%)で、131薬品(26%)が本試験で不可能であった。

3) 通過性試験 (383薬品)

試験を実施したすべての薬品が8Fr.の経鼻チューブを通過した。

4) 錠剤の結果

崩壊懸濁法で経管投与可能な錠剤は全514薬品中、383薬品(74%)であった。また粉碎法では271薬品(53%)が経管投与可能であることがわかった。

2. カプセル剤 (89薬品)

1) インタビューフォームの調査

カプセル剤89薬品の内訳は硬カプセル剤79薬品、軟カプセル剤10薬品であった。軟カプセルの10薬品と半固形油性マトリックスを充填した1薬品(カプトリルR®)はカプセルの開封が不可能であった。この11薬品は粉碎法では開封不可のため調剤されないが崩壊懸濁法ではカプセルのまま水に溶解するため次の崩壊懸濁試験を実施

した。

2) 崩壊懸濁試験 (89薬品)(図2)

カプセルのままに崩壊・懸濁可能なものは88薬品で、その内11薬品はカプセル充填薬(錠剤1薬品、油状成分1薬品、顆粒剤8薬品、粉末1薬品)がデイスパンサーから出ず経管投与不適であった。カプセルを開封することで崩壊可能になる1薬品(パラミジン®)をあわせ、結果78薬品が崩壊・懸濁した。

3) 通過性試験 (78薬品)(図2)

78薬品全部がチューブを通過した。内訳はカプセルを崩壊させる63薬品(71%)と充填薬のみを懸濁させる1薬品が8Fr.のチューブを通過し、8薬品が12Fr.、5薬品が14Fr.、1薬品が16Fr.で通過可能となった。

16Fr.で通過したイトリゾール®は、充填薬の顆粒の

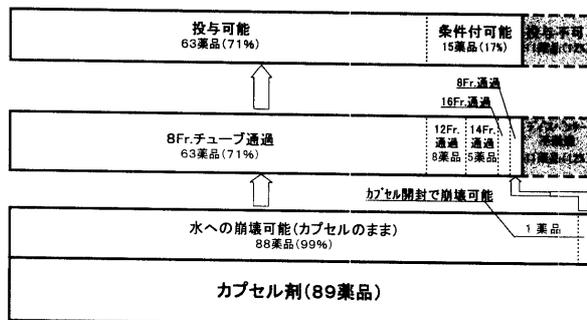


図2. 崩壊懸濁・通過性試験  
カプセル剤(89薬品)

コーティングに使用されているマクロゴールが水を吸収して顆粒を膨張させるため、カプセルの開封後充填薬を水に入れてすぐに注入すれば14Fr.のチューブでも通過可能であった。

4) カプセル剤の結果 (図2)

経管投与可能な薬品は78薬品であった。内77薬品はカプセルのまま、1薬品は開封して充填薬を水に懸濁させて投与できることがわかった。

「経管投与に注意を要するカプセル剤の一覧」(26薬品)を表3にまとめた。この一覧に示された充填薬の剤形を見るとチューブを通過しやすいものは粉末で、通過せず閉塞する可能性が高いのは顆粒剤であった。

3. 細粒剤・顆粒剤 (52/41薬品) (図3, 4)

1) 崩壊懸濁試験

93薬品中、ディスペンサーに吸入できない薬品が細粒剤1薬品、顆粒剤6薬品あり計7薬品を除外した。

2) 通過性試験 (51/35薬品)

細粒剤は8Fr.通過が45薬品(86%), 18Fr.が2薬品(4%), 全径のチューブ閉塞が4薬品(8%)あった。

顆粒剤は8Fr.通過が22薬品(53%), 14Fr.が2薬品(5%), 16Fr.が4薬品(10%), 18Fr.が2薬品(5%)で、全径のチューブ閉塞が5薬品(12%)であった。

3) 細粒・顆粒剤の結果

全93薬品中、77薬品がチューブ通過可能であった。細粒剤は細粒剤に比べて通過性が悪かった。これはカプセル剤の充填薬に見られる傾向と同じである。

「経管投与に注意を要する細粒・顆粒剤の一覧」(7/19薬品)を表4に示した。

4. 細胞毒性を有する薬品 (38薬品) (図5)

1) 崩壊懸濁試験, 通過性試験

剤形の内訳は錠剤16薬品, カプセル剤19薬品, 顆粒剤3薬品であった。崩壊懸濁試験の結果, 24薬品が崩壊懸濁し, そのすべてがチューブを通過し投与可能であった。内訳は23薬品が8Fr., 1薬品(サンフラルールS<sup>®</sup>)が12Fr.のチューブを通過した。

2) 細胞毒性を有する薬品の結果

細胞毒性を有する薬品(38薬品)のうち24薬品が粉砕

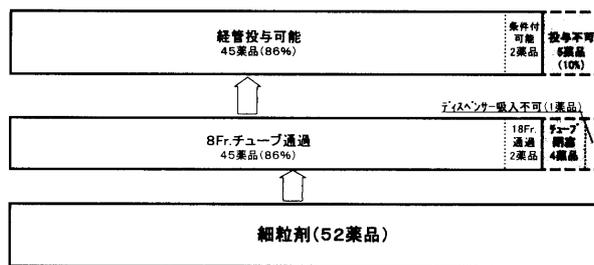


図3. 崩壊懸濁・通過性試験 細粒剤(52薬品)

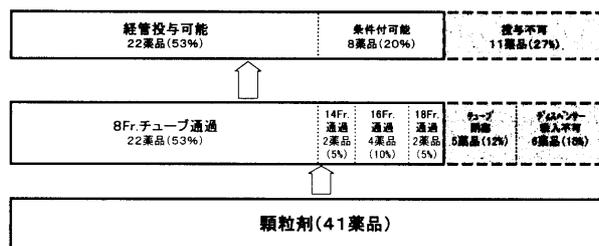


図4. 崩壊懸濁・通過性試験 顆粒剤(41薬品)

表3. 経管投与に注意を要するカプセル剤 (26薬品) の一覧 崩壊懸濁試験, 通過性試験結果

実験結果 (注意点)	商品名	備考	実験結果 (注意点)	商品名	備考	
ディスペンサー内に残る	EPL	油状成分	8Fr.で閉塞 (12Fr.通過)	アルタット	徐放性顆粒	
	エクセラゼ	腸溶コーティング顆粒+粉末		ダレン	速放顆粒+徐放顆粒	
	エマベリンL	徐放性顆粒		ダンリッチ	疎水性皮膜のTime pills	
	カルナクリン	腸溶性顆粒		ピタノイリン	顆粒	
	ケタス	徐放性顆粒+腸溶性顆粒		ベルサンチンL	徐放性顆粒	
	スロービット	徐放性顆粒		ベルジピンLA	胃溶性粒+腸溶性粒	
	セブナイP	徐放性顆粒+腸溶性顆粒		ホルタレンSR	速放性顆粒+徐放性顆粒	
	タケブロン	腸溶性顆粒		レミカット	速放性顆粒+徐放性顆粒	
	ポンタール	粉末(疎水性)		8~12Fr.で閉塞 (14Fr.通過)	イソメニール	速放性顆粒+徐放性顆粒
	リセルギン	徐放性顆粒			インデラルLA	徐放性顆粒
ベトリロールL	4個のフィルムコート錠(1個徐放性)	エブランチル	徐放性顆粒			
		ベリチーム	腸溶性顆粒+胃溶性粉末			
カプセルが崩壊しない	パラミチン	開封し充填薬を水に崩壊すれば8Fr.通過	ヘルベッサールR	速放性ビーズ+徐放性ビーズ		
			8~14Fr.で閉塞 (16Fr.通過)	イトリゾール	マクロゴールでコーティングした顆粒が膨張するため、開封して充填薬を水に入れ、すぐに注入すれば14Fr.を通過	

表4. 経管投与に注意を要する細粒剤 (7薬品)・顆粒剤 (19薬品) の一覽  
崩壊懸濁試験, 通過性試験結果

実験結果 (注意点)	商品名	理由	実験結果 (注意点)	商品名	理由
ディスペンサーに吸入できない	ベリチーム顆粒	腸溶性顆粒の粒子径が大きいため	8~12Fr.で閉塞 (14・16・18Fr.通過)	アゼブチン顆粒	成分が難溶性のため
	エクセラゼ顆粒			サブレスタ顆粒	腸溶性で粒子径小さいが、細かいカテーテルは危険性あり
	バルコーゼ顆粒	吸湿性で、膨張性であり、のり状になるため	8~14Fr.で閉塞 (16・18Fr.通過)	MDS顆粒	腸溶性で、粒子径がやや大きいため
	セレニカR顆粒	徐放性で粒子径が大きいため		ストミラーゼ顆粒	
	テオロング顆粒			レーケフレックス顆粒	スロービッド顆粒
	全カテーテルで閉塞	グラマリール細粒	水に浮遊するため (疎水性)	8~16Fr.で閉塞 (18Fr.通過)	ユナシン細粒小児用
タナーバ顆粒		成分が難溶性	ダーゼン顆粒		腸溶性で粒子径がやや大きいため
酸化マグネシウム		成分が難溶性	アデホス顆粒		賦形剤が難溶性のため
ノイエルS細粒			アロゼン顆粒		
スパネット顆粒		成分と賦形剤が難溶性	パナルジン細粒		
タグメット細粒			ガストローム顆粒		
グルタイド細粒		賦形剤が難溶性			
テオドールG顆粒		徐放性で粒子径が大きいため			
リーバクト顆粒		水にやや溶けにくく、1回量が多いため			

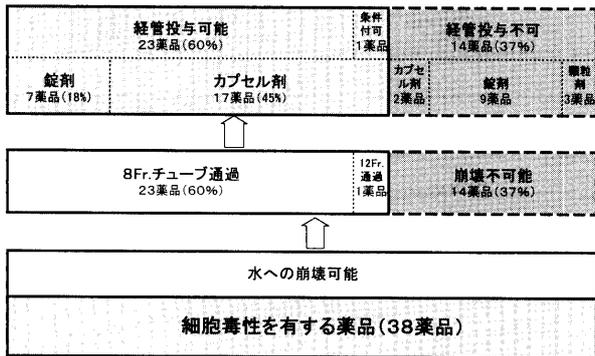


図5. 崩壊懸濁・通過性試験  
細胞毒性を有する薬品 (38薬品)

や開封の作業なしに安全に調剤, 投薬できることが確認できた. 表5に投与可能な薬品の一覧を示した.

5. 「経管投与可能薬品一覧表」の作成

「経管投与可能薬品一覧表」50音別 (表6) と薬効別 (表7-1,2) を作成した. 掲載薬品数は734薬品である. 表には各薬品の製剤上の特徴, 崩壊懸濁試験の状況, 通過性試験の判定結果, 通過する最小のチューブサイズ, 錠剤粉碎・カプセル開封の可否, IF記載の崩壊時間, 試験液, その時間での崩壊状況を記載した.

考 察

われわれが検討した崩壊懸濁法を粉碎法と比較するた

表5. 崩壊懸濁法で投与可能な細胞毒性を有する薬品一覧

ランク*	投与可能薬品名 (24薬品)	
<b>A</b> 取扱い上で注意を要する	・アルケラン ・タスオミンD ・ナツラン ・ノルバデックス	・ノルバデックスD ・フェアストン ・リウマトレックス
<b>B</b> 取扱い上でやや注意を要する	・エストラサイト ・サンフラルS ・スタラシド (50) ・スタラシド (100) ・ティーエスワン (20)	・ティーエスワン (25) ・フルツロン ・ユーエフティ ・ラステット (25) ・ラステット (50)
<b>C</b> 普通の薬剤と同じ扱いでよい	・ベスタチン ・オダイン	
<b>記載なし</b>	・アフエマ ・ハイドレア ・レトロピル	・チガソン ・ベノサイド

\*日本病院薬剤師会学術委員会第1小委員会による『抗悪性腫瘍剤の院内取り扱い指針 第2版』の基準

め, 崩壊懸濁法の処方から投与までの流れを図6にまとめた. 現状の粉碎法は慣例化しているため, 今まで「錠剤のまま水に溶かす」という視点の違った見方をすることがほとんどなかった. 今回の検討により, 以下に示すように粉碎法で問題となった事項を改善することができ, また, 経管投与可能な薬品の数を著しく増加させることができた.

表6. 経管投与可能薬品一覧表(734薬品)50音別より抜粋

薬効分類	成分名	商品名	含有量	会社名	剤皮	性状 製剤上の特徴	判定	崩壊懸濁法				粉砕法		インタビュフォーム		備考	散剤 1回 量 (g)
								通過する 最小 径の サイ ズ	崩壊状況 5分 後	崩壊状況 10分 後	崩壊状況 5分 後	崩壊状況 10分 後	崩壊 後の 粉砕・ 密封 の可 否	理由	崩壊 時間 時		
2171	ニトログリセリン	アイトロール	20mg	山之内	錠		適1	8Fr.	○			○	30分以内	水	○(30)	融点88~93℃	
2119	ビモンタン	アカルティ	1.25mg	日本ヘルシオ	錠cap	白色粉末	適1	8Fr.	○			○				融点243℃	
1162	塩化ベリリウム	アキネン	1mg	大日本	錠		適1	8Fr.	○			○	1分以内	水	×(1)		
1162	塩化ベリリウム	アキネン細粒	1%	大日本	錠粒		適1	8Fr.	○	悪			適合		×(60)	洗浄や多め	0.3
6219	ナリキチン	アザルフィンEN	500mg	参天	フィルムコート錠	崩壊性	劣2	8Fr.	○	×	○						
2325	ニチン	アシン	150mg	セリフ	錠cap	白色粉末	適1	8Fr.	○			○				融点130~135℃	
2354	セナキス	アジヤストA	40mg	興和	錠		不適			×	△	×			×	苦味	
2229	アウキス他	アスゲン	10mg	アスゲン	フィルムコート錠		不適			×	×	×	適合		△(60)		
2229	アウキス他	アストミン	10mg	山之内	錠		適2	8Fr.	×	×	△	○	2分以内		×		
2323	アスミン	アズノール	2mg	日本新薬	錠		適1	8Fr.	○			○	1分以内		○(1)		
3214	アスミン	アスバラCA	200mg	田辺	錠		適2	8Fr.	×	×	△		適合	水	×		
3229	アスミン	アスバラK	300mg	田辺	フィルムコート錠		不適			×	△		適合		○(60)		
2129	アスミン	アスベノン	20mg	日本ヘルシオ	錠cap	白色結晶性粉末	適1	8Fr.	○			○				融点128~130℃	
4490	アセブチン	アゼブチン	1mg	エーザイ	錠		適2	8Fr.	×	×	△	○	適合		○(60)	苦味	
4490	アセブチン	アゼブチン顆粒0.2%	0.2%	エーザイ	錠		劣1	14Fr.					適合			洗浄や多め	1
1319	アタラククス	アダブチノール	5mg	ハイレ	錠	二重錠	不適			×	×	×	60分以内	37℃水	×	融点92℃	
2171	アタラククス	アダラートCR	20mg	ハイレ	フィルムコート錠	徐放性	不適			—			適合				
2171	アタラククス	アダラートL	20mg	ハイレ	フィルムコート錠	徐放性	不適			—			適合				
1179	アタラククス	アダラックス	10mg	ファイザー	錠		適2	8Fr.	×	×	×	○	26分		×	苦味	
1179	アタラククス	アダラックスP	25mg	ファイザー	錠cap	淡黄色の結晶性粉末	適1	8Fr.	○								
2149	アタラククス	アースト	20mg	第一	フィルムコート錠		適2	8Fr.	△	△	○		適合	水	○(60)	苦味	
1169	アタラククス	アースト	2mg	武田	錠		適1	8Fr.	○			○	1分48秒		×	苦味	
3321	アタラククス	アードナ	30mg	田辺	錠		適1	8Fr.	○			○	10分以内		○(10)		
1174	アタラククス	アナラニール	10mg	ハルナ	錠		適2	8Fr.	×	×	△	○	10分		×	苦味	
1174	アタラククス	アナラニール	25mg	ハルナ	錠		適2	8Fr.	×	×	△	○	10分		×	苦味	
2590	アタラククス	アビシヨット	50mg	オムロン	錠		適1	8Fr.	△	○		×	適合		×	温度・光	
2142	アタラククス	アビラコール	30mg	協和発酵	フィルムコート錠		適2	8Fr.	×	×	○		適合		○(60)		

1/48ページ

1. 調剤時の問題の改善

粉砕法で生じる問題が崩壊懸濁法によってどのように改善したかを表8に示した。

1. 物理的安定性への影響 (光, 温度, 湿度による変化), 4-1. 調剤上の問題 (薬品ロス), 4-3. 他患者へのコンタミネーション, 5. 調剤者への健康被害, 6. 調

剤業務の問題 (煩雑化, 調剤時間の増大) は粉砕によって生じる問題であるため, 崩壊懸濁法 (コーティング破壊なし) ではまったく問題にならない。

コーティング破壊を伴う崩壊懸濁法の場合, コーティング破壊はシート上から錠剤を乳棒で叩く方法であるため, シートから出さない点, 粉砕ほど粉末化しない点か

表 7-1. 経管投与可能薬品一覽表(全734薬品)薬効別より抜粋

薬効分類	成分名	商品名	含有量	会社名	剤皮	性状 製剤上の特徴	崩壊懸濁法				粉砕		インタビューフォーム 崩壊時間	試験液	崩壊時間	備考
							通過する最小 チューブサイズ	5分 攪拌後	10分 攪拌後	崩壊後の 崩壊状況	錠剤 粉砕 密封の可否	理由				

214 血圧降下剤

2144 アンジオテンシン変換酵素阻害薬

2144	アラプロプリル	セタプリル	25mg	大日本	裸錠		週1	8Fr.	○								
2144	カプトプリル	カプトプリル	25mg	三共	裸錠		週2	8Fr.	×	×							
2144	カプトプリル	カプトプリルR	18.75mg	三共	硬cap	特緑化を目的として、半固形油性マトリックスを充填	不通過		—								融点106~110°C
2144	カプトプリル	カプトプリル細粒	5%	三共	細粒		週1	8Fr.									
2144	シラガプリル	インヒベース	1mg	エーザイ	7/4/4コート錠		週2	8Fr.	×	×							
2144	トラナトラプリル	オドリック	1mg	アーンテス	裸錠		不通過		×	×							
2144	トリプトファン	コバシル	2mg	第一	裸錠		週2	8Fr.	×	×							
2144	レニン阻害剤	レニベース	2.5mg	真有	裸錠		週1	8Fr.	×	○							
2144	レニン阻害剤	レニベース	5mg	真有	裸錠		週1	8Fr.	×	○							
2144	シラプリル	ロンガス	10mg	シオキ	素錠		週1	8Fr.	×	○							
2144	塩酸イソプロプリル	タナトプリル	5mg	田辺	裸錠		不通過		×	×							
2144	塩酸キナプリル	コナン	10mg	7/4/4コート	7/4/4コート錠		週1	8Fr.	○								
2144	塩酸チロプリル	エースコール	2mg	三共	素錠		週2	8Fr.	×	×							
2144	塩酸チロプリル	アデカット	15mg	武田	素錠		週2	8Fr.	×	×							

2149 カルシウム拮抗薬

2149	フラジピン	サブレスタ顆粒	5mg/0.25g/p	大塚	顆粒		第1	14Fr.									
2149	ニモジピン	アテリック	10mg	持田	7/4/4コート錠		不通過		×	×							
2149	ニモジピン	シナロング	5mg	UCB	7/4/4コート錠		週2	8Fr.	×	○							
2149	ニモジピン	ニバジール	4mg	藤沢	7/4/4コート錠		週2	8Fr.	×	○							
2149	ニモジピン	ムノバール	5mg	アーンテス	7/4/4コート錠		週2	8Fr.	×	○							

ら上記の諸問題は粉砕法に比べ小さい。

4-2. 配合変化に関して、粉砕法では粉砕調剤後は粉末状態で、投与前水に懸濁するときは液体状態で（通常10分程度）他薬と混合されているため何日間も配合変化の生じる危険に曝されている。崩壊懸濁法はその危険性が、投与前水に崩壊懸濁させる10分間だけという利点

がある。したがって崩壊懸濁法では粉砕法に比べ配合変化の危険性は少ない。しかし、10分間の崩壊時間中に起こる化学変化については未知の問題であり、今後十分に検討する必要がある。

以上のように崩壊懸濁法によって、現状の粉砕法で調剤時に発生する問題の多くが解消でき、たとえ発生する



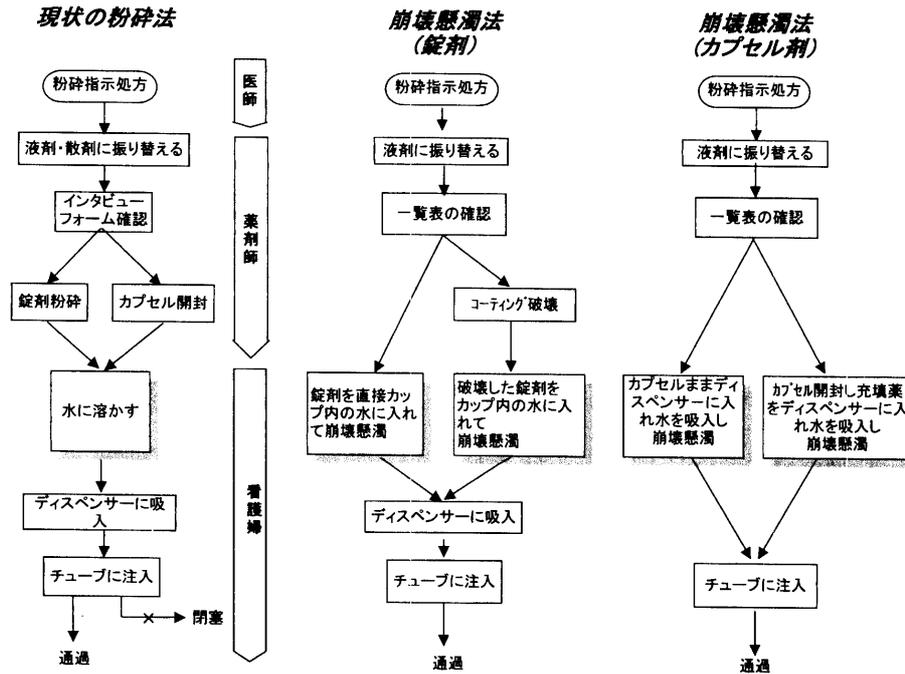


図6. 現状の粉砕法と崩壊懸濁法の調剤・投与方法の比較

表8. 調剤時の問題に対する粉砕法と崩壊懸濁法との比較

調剤時の問題点		粉砕法		崩壊懸濁法	
		粉砕 カプセル開封	錠剤のまま カプセルのまま	錠剤のまま カプセルのまま	コーティング破壊 カプセル開封
1 物理的安定性への影響	1-1 光の影響	×	○	○	△
	1-2 温度・湿度の影響	×	○	○	△
	1-3 色調変化	×	○	○	△
2 薬物動態、薬効・副作用への影響	2-1 腸溶性、徐放性の破壊*1	×	×	×	×
	2-2 吸収・バイオアベイラビリティの変化*1	×	△	△	×
3 感覚器への影響	3-1 味、臭いの影響*2	○	○	○	○
	3-2 刺激感、しびれ感、収斂性*2	○	○	○	○
4 調剤上の問題	4-1 粉砕、分割分包によるロス	×	○	○	○
	4-2 混和、混合による配合変化	×	△	△	△
	4-3 他患者薬へのコンタミネーション	×	○	○	○
5 調剤者への影響	接触、吸入による健康被害	×	○	△	△
6 調剤業務	6-1 煩雑化	×	○	△	△
	6-2 調剤時間増大	×	○	△	△

×: 問題あり ○: 問題なし △: 多少あり

\*1 インタビューフォーム調査により、可能性のある薬品を除外することで回避可能。

\*2 経口投与でないため影響はない。

チューブに注入できない細粒・顆粒剤、カプセル充填薬は、徐放性や腸溶性の剤皮を施したものが多かった。そのため今回実験を行っていない薬品でも、このような剤皮を施した薬品は閉塞する可能性が大きいと考えられ注意を要する。

通過性試験より、チューブ不通過の細粒・顆粒剤が9薬品あり、チューブが細いと閉塞する細粒・顆粒剤は10薬品、カプセル剤は14薬品あった。現状ではこのような薬品を経管投与する場合でも特別に注意を払うことな

く、処方、調剤し患者に投与している。そのためチューブの閉塞が生じ何度もチューブの交換をしている可能性が大きいにもかかわらずこれまであまり問題視されていない。これは医師、薬剤師、看護婦間の連携が不十分であることが原因と考えられる。本通過性試験で問題のあった薬品を経管投与する時は、使用しているチューブのサイズを確認し、場合によってはその薬品の使用を中止することで経管チューブの閉塞は回避できる。経管栄養剤やミルクとともに注入することでチューブの閉塞が起こりにくくなることも考えられるが、経管栄養剤と薬との混合による配合変化が報告<sup>16-19)</sup>されていることから栄養剤との混合は避けたほうが良い。

また、粉砕法では、粉末化した薬を均一分包するため薬品に澱粉や乳糖などの賦形薬を添加し嵩を増す方法<sup>20)</sup>を用いるが、この賦形薬が水に不溶性のため、懸濁、注入に多量の水が必要となる。これは投薬の手間を増すだけでなく、水分制限のある患者にとって大きなデメリットである。これに対し崩壊懸濁法では、賦形薬の添加が必要ないため必要最小限の水分量で投薬することができる。

崩壊懸濁法ではカプセルを溶解するために55℃の水に入れることから、各薬品IF記載の原薬・製剤の安定性データ(55℃以上1カ月、40℃75%開放条件下)と融点を調べた結果、ユベラニコチネート®の融点が55℃以下(38℃)を除き、安定性に問題がある薬品はなかった。

ユベラニコチネート®は融点が低く55℃では成分が油状となって水の表面に浮くが、温・湿度虐待により含量の変化を認めず安定である<sup>21)</sup>。投与後に多めの水で洗浄すれば使用に問題はない。

以上のように崩壊懸濁試験・通過性試験の実施によって投与時に問題となる薬品が明確になった。この結果より、確実な投薬ができるようになり、また患者のQOLを低下させるチューブの閉塞を回避できるようになった。

### 3. 経管投与可能薬品の増加

『つぶし(粉碎)』処方の問題点を解決するために崩壊懸濁法を検討してきたが、結果として経管投与に使用できる薬品を以下に示すように増やすことができた。

錠剤は、粉碎法の場合、全514薬品中271薬品(53%)が投与可能であったが、崩壊懸濁法では投与可能な薬品は383薬品(74%)であり、粉碎法より投与できる薬品が112薬品増えた。さらに、水で崩壊・懸濁しないために崩壊懸濁法では投与できなかった錠剤について粉碎法で投与できるかを検討した結果、34薬品が投与可能であることがわかった。このように両方法を使い分けることによって514薬品中417(383+34)薬品(81%)が経管投与可能となることが示唆された。

カプセル剤の場合、軟カプセルは充填薬が液状でカプセルを開封できないため粉碎法では使用できなかったが、崩壊懸濁法ではカプセルごと崩壊するため投与可能となり10薬品中9薬品のカプセル剤が経管投与可能となった。安定性については今後検討の必要がある。

抗悪性腫瘍薬、免疫抑制薬、女性ホルモン薬などの薬品は調剤者や薬を投薬する介護者への健康被害が以前より論じられているが、マスクや手袋の使用による防護以外、これといった解決策は講じられていない。今回、38薬品の細胞毒性を有する薬剤について崩壊懸濁試験、通過性試験を行った結果、崩壊懸濁法によって、直接薬品に触れることなく、ケミカルハザードの危険を回避して24薬品が経管投与できることが示唆された(表5)。

以上のように崩壊懸濁法の実施により経管投与可能となる薬品が大幅に増え、この結果を臨床の場で活用することにより、経管栄養患者の疾病に対する薬物治療の幅を広げることができた。

### 4. インタビューフォーム記載の崩壊時間が利用できない理由について

各薬品のIFには日本薬局方の崩壊試験法<sup>22)</sup>に従って得られた崩壊時間が記載されている。日本薬局方崩壊試験法で定められた条件(試験液: 剤皮により第一液(pH

1.2), 第二液(pH6.8), 水のいずれか, 液の温度: 37±2℃, 攪拌法: 規定の試験器内での継続的な上下運動, 攪拌時間: 剤皮により20分~120分)は、われわれの崩壊懸濁試験の条件(水, 21℃または55℃, 20mL, 放置, 判定時間: 最長10分)とはまったく異なる。したがって日本薬局方の試験法をそのまま利用できず、よってIFに記載されている崩壊時間も必ずしも参考にならない。滝口は錠剤を水に入れて放置したとき、IF記載の崩壊時間で錠剤が崩壊すると報告<sup>23)</sup>しているが、われわれの条件で行った確認実験では錠剤514薬品中48.3%がその時間で崩壊しなかった。

### 5. 「経管投与可能薬品一覧表」と現場での利用

「経管投与可能薬品一覧表」50音別(表6)、薬効別(表7)を利用することによって、崩壊懸濁法による経管投与の適・不適、「コーティング破壊」処理の要・不要、通過する最小チューブ径を迅速に知ることができ。また、粉碎法における錠剤粉碎可否、カプセル開封可否の確認もできる。

一覧表薬効別(表7)を利用して、薬効分類毎の薬品選択が容易に行える。例えばアンジオテンシン変換酵素阻害薬で経管投与に適した薬品は、崩壊懸濁法によって5分以内に崩壊するセタプリル®錠またはコナン®錠である。またニューキノロン系抗菌薬では、オゼックス®錠、シプロキササン®錠、またはロメバクト®カプセルが適すると簡単に判断できる。

プロトンポンプ阻害薬(PPI)は粉碎不可<sup>24)</sup>のため経管投与困難であることが知られているが、この一覧表によって、崩壊懸濁法を実施すると、ランソプラゾールが16Fr.以上のチューブを使用すれば経管投与可能であり、オメプラゾール錠はコーティング破壊処理をした後水に懸濁して、8Fr.のチューブで投与できることがわかる。ただコーティング破壊処理をするため酸性下では分解し吸収低下を起こす<sup>25)</sup>からチューブが十二指腸まで挿入されていれば投与可能であるが、胃までの場合は使用できないことが判定結果(条件2)に示されている。このようにPPIに対して崩壊懸濁法は実用的にまだ不十分であり他の方法と組み合わせるなど今後検討する必要がある。たとえばPPIをNaHCO<sub>3</sub>に溶解したり<sup>26-28)</sup>、他の制酸剤と併用する方法<sup>29-32)</sup>などが報告されており検討の余地がある。

### 引用文献

- 1) 緒方映子, 山田彦彦, 伊賀立二, 製剤の粉碎, 脱カプセルの問題点と対策, 薬局, 51, 1342-1349 (2000).

- 2) 水島規子, 大内文伸, 藤井忠男, エノキサシン錠の粉碎後の安定性, 病院薬学, **16**, 198-204(1990).
- 3) 高橋浩二郎, 野田浩司, 野田敦子, ニソルジピンの光安定性について, 九州薬学会会報, **47**, 37-43(1993).
- 4) 宮本昌二, 幸田幸直, 鈴木勝, 相良悦郎, 調剤工程および包装材料への付着による薬剤損失, 病院薬学, **20**, 315-320(1994).
- 5) 長廻貞雄, 石村明彦, 平野栄作, 岩本喜久生, 錠剤粉碎による $\beta$ -メチルジゴキシン散剤の付着性, 病院薬学, **20**, 466-473(1994).
- 6) 浅香清一, 森岡弘史, 向井淳治, 辻清美, 石坂敏彦, 山下順子, 後藤則美, 小柴利昭, 錠剤粉碎機による薬品の目減りについての一考察, 医薬ジャーナル, **26**, 2211-2214(1990).
- 7) 平川雅章, 吉川学, 大坪健司, 片岡泰文, 大石了三, 混合散剤中の塩酸トルペリゾンとダントロレンナトリウムの配合変化, 病院薬学, **22**, 521-526(1996).
- 8) 関根祐子, 田引多佳子, 宮崎智雄, 黒川陽介, 今井一洋, 多剤同時投与並びに薬剤間の物理化学的相互作用, 病院薬学, **18**, 125-131(1992).
- 9) 佐川賢一著, “錠剤・カプセル剤粉碎ハンドブック”, 第2版, 溝口國弘, じほう, 東京, 1998, pp. 2-25.
- 10) 長瀬幸恵, 木津純子, 荒川義弘, 薬剤の剤形とその特徴, 小児内科, **30**, 958-962(1998).
- 11) 古川義彦, 杉田尚寛, 森下真澄, 錠剤の粉碎・カプセル剤の開封がもたらす問題について, 公立能登総合病院医療雑誌, **7**, 97-101(1996).
- 12) 横田裕, 大久保徳之, 山名田秀司, 北川雄一, 錠剤の粉碎・カプセル剤の開封に関する情報, 市立釧路医誌, **8**, 126-129(1996).
- 13) H.J. Allen, L.V. Jr., Causes of non-medication-induced nasogastric tube occlusion, *Am. J. Hosp. Pharm.*, **49**, 603(1992).
- 14) L.J. Nicholson, Declogging small-bore feeding tubes, *JPEN*, **11**, 594(1987).
- 15) 藤島一郎著, “脳卒中の摂食・嚥下障害”, 第2版, 医歯薬出版, 1998, pp. 121-123.
- 16) 亀山俊, 村上和宣, 前田正輝, 石塚英夫, 石倉千代治, 経腸栄養剤と粉碎薬剤の混合に関する検討, 調剤と情報, **4**, 1105-1110(1998).
- 17) 松下涼子, 岩奥玲子, 中野真汎, 古閑宏, 岡村健二, 大熊利忠, 経腸栄養チューブ閉塞に対する蛋白分解酵素製剤の効果について, 外科と代謝・栄養, **27**, 76-80(1993).
- 18) K.E. Fagerman, A.E. Ballou, Drug compatibilities with enteral feeding solutions coadministered by the tube., *Nutr. Supp. Svcs.*, **8**, 31(1988).
- 19) A.J. Cutie, et al., Compatibility of enteral products with commonly employed drug additives., *JPEN*, **7**, 186(1983).
- 20) 鈴木勝, 宮本昌二, 幸田幸直, 調剤工程および包装材料への付着による薬剤損失, 日病薬誌, **36**, 347-351(2000).
- 21) ユベラニコチネート医薬品インタビューフォーム, エーザイ株式会社, 6(1996).
- 22) “第十三改正日本薬局方解説書”, 廣川書店, 東京, 1996, B-475.
- 23) 滝口由利, 嚥下困難患者に対する調剤の一工夫, 日病薬誌, **34**, 593-596(1998).
- 24) パリエット医薬品インタビューフォーム, エーザイ株式会社, 20(1997).
- 25) A. Pilbrant and C. Cederberg, Development of an oral formulation of omeprazole, *Scand J. Gastroenterol.*, **20**, 113-120(1985).
- 26) R.A. Quercia, C. Fan, X. Liu, and M.S.S. Chow, Stability of omeprazole in an extemporaneously prepared oral liquid, *Am. J. Health-Syst Pharm.*, **54**, 1833-1836(1997).
- 27) D.J. Woods and A.D. McClintock, Omeprazole administration, *The Annals of Pharmacotherapy*, **27**, 651(1993).
- 28) K.L. McAndrews, Jr., and J.H. Eastham, Omeprazole and lansoprazole suspensions for nasogastric administration, *Am. J. Health-Syst Pharm.*, **56**, 81(1999).
- 29) H.J. Peckman, Alternative method for administering protonpump inhibitors through nasogastric tubes, *Am. J. Health-Syst Pharm.*, **56**, 1020(1999).
- 30) 中川義信, 夫敬憲, 堀口英久, 上田博弓, 重症心身障害児・者における逆流性食道炎に対するランソプラゾールでの治療経験, 新薬と臨床, **45**, 2004-2014(1996).
- 31) 富岡謙二, 松野恒夫, 河井重明, 藤井広久, ラベプラゾールナトリウムの粉碎投与は可能か, 医学と生物学, **138**, 71-73(1999).
- 32) 千賀省始, 関野孝史, 伊藤英夫, 今井直基, 柴田雅也, 林昌俊, 片桐義文, 松友寛和, 宮田知幸, 飯田辰美, 林勝知, 鬼束惇義, 広瀬一, Omeprazoleの経管投与が著効を示した十二指腸潰瘍穿孔術後出血の1例, 岐阜大医紀, **43**, 666-668(1995).