速崩壊錠に対する軽度嚥下障害患者の評価

松里軒浩一*, 山口正彦, 中田 宏

エーザイ株式会社 EMP 研究室†

Clinical Evaluation of Rapidly Disintegrating Tablets in Patients with Mild Dysphagia

Koichi Shoriken*, Masahiko Yamaguchi and Hiroshi Nakata

EMP (Elderly Medicine Project) R&D Section, Eisai Co., Ltd.†

[Received November 20, 2002]
[Accepted June 29, 2003]

Rapidly disintegrating tablets ("EMP-tablet", developed by Eisai, Co., Ltd.) are developed based on a formulation that is expected to make the swallowing of medicines easier for patients with mild dysphagia. To evaluate the sensation of the oral administration of such "EMP-tablets", the authors conducted a study in patients with mild dysphagia. After the administration of both "EMP-tablets" and uncoated compressed tablets of consisting of the same components and the same appearance (plain tablet), the sensation of their oral administration and other benefits such as size and so on, were compared for both tablets.

The 25 subjects with mild dysphagia, who participated in the trial were asked to respond to the question "which tablet was easier to swallow?". The rate of positive responses for the "EMP-tablet" was 76%, which was significantly better ($p=0.0013$) than the response for the "plain tablet". Regarding the question about the size of a tablet, although only 28% responded "It is no problem" before oral administration, the response improved to 80% after oral administration. In addition, there was also a statistically significant difference ($p=0.0096$) in the ratio of patients who required less water for the oral intake of "EMP-tablets" than "plain tablets" (60% vs 16%).

Consequently, in patients with mild dysphagia, the clinical benefits of "EMP-tablets" were clearly observed regarding the level of satisfaction during oral administration (tablet size and so on, as well as the required amount of drinking water) in comparison to "plain tablets".

Keywords — clinical evaluation, mild dysphagia, swallow, rapidly disintegrating tablet, EMP-tablet, plain tablet

緒 言

介護力強化病院などにおける高齢者409例を対象とした浜田らの調査¹⁾によると、嚥下困難なため薬剤の服用に際して、錠剤を粉砕するなど何らかの特別な工夫を行っている割合は、11.5%と報告されている。このような生理機能の低下した高齢者においては、服用という行

為がかなりの負荷となるため、臨床現場で特別な工夫を行っている現状がある。

そこで近年、高齢者向け薬剤というものを剤形面から考えていく研究が、製薬企業で活発となった²⁻⁵⁾。そのひとつに速崩壊性の錠剤の開発が挙げられる。われわれは多孔質の三次元構造を有する速崩壊錠 EMP 錠 (Eisai Molded Premium-Tablet) を開発するに至った。EMP 錠は

† 文京区小石川 4-6-10; 4-6-10, Koishikawa, Bunkyo-ku, Tokyo, 112-8088 Japan

崩壊が速やかで、崩壊時の水への分散性が高いことから、脱カプセルまたは錠剤を粉砕して服用している高齢者などに対しても、特別な加工を必要とせずに服用可能な優れた錠剤となる可能性がある。

そこで、EMP 錠の臨床上の便益性を検証するために、軽度の嚥下困難を有する患者を対象として、EMP 錠と一般的な圧縮錠(素錠)との服用感についての比較試験を実施したので報告する。

試験方法

1. 実施医療機関

本試験は、東京都老人医療センター(13例)、東京都立大塚病院(10例)、東京都多摩老人医療センター(2例)において実施した。実施に先立って、実施医療機関において審査され承認を得た。試験は、医師および薬剤師立ち会いのもと実施し、試験中に有害事象が発生した場合には適切な処置を行うこと、また、対象者から中止の申し出があった場合などは、速やかに試験を中止することとした。なお、この試験実施に先立ち、医師より、対象者本人に試験の説明を十分に行い、対象者からの同意を文書にて取得した。

2. 対象患者

試験に先立ちアンケートを実施し、①軽度の嚥下困難を判定するための質問「錠剤を飲むとき飲みにくいことがありますか?」、②日常生活における誤嚥の典型的症状と報告⁶⁾されている質問「食事中にむせることがありますか?」、③「食後に咳込むことがありますか?」のいずれかひとつ以上に「はい」と回答した軽度嚥下障害患者で正常な味覚を有し、自己回答能力のある25名を対象とした。

対象者の性別は、女性11名、男性14名であり、年齢(平均±標準偏差)は、55~88歳(71.7±7.95歳)であった。

3. 試験製剤

試験製剤は、EMP 錠および素錠とし、いずれも直径約9.5mm、厚さ約4.1mm、白色で外観を似せた主薬を含有しないプラセボ製剤を用いた。錠剤の大きさは、EMP 錠の技術を用いた市販している速崩壊錠8品目と同等な直径および厚さとした。両製剤の処方には、表1に示した賦形剤のマニトールを中心とした処方を用いた。EMP 錠の調製方法⁵⁾は、賦形剤を混合し、エタノールを加え練合した湿式粉体を成型後、乾燥した。素錠の調製方法は、D-マンニトール、トウモロコシデンプン、結晶セルロースおよびポリビニルピロリドン K30を混合し、精製水を加え造粒、乾燥および整粒した粉体に、ス

テアリン酸カルシウムを混合後、打錠した。表2に試験製剤の物性値を示した。

4. 調査方法

最初に2製剤(EMP 錠および素錠)を対象者の前に並べて、錠剤の大きさに関する質問を行った。その後、対象者はEMP 錠および素錠を組み合わせ表に従い、第一薬、第二薬の順に1回1錠ずつ水とともに服用した。ただし、開始にあたっては、少量の水で口腔内を湿らせてから行うこととし、できるだけ速やかに服用することに留意した。薬剤の服用に際して飲水量は自由としたが、1回の服用に何 mLの水を必要としたかについて、調査表に記載した。

5. 評価項目

1) 服用感の優劣の評価

EMP 錠と素錠間の服用感について、2製剤服用後の優劣を評価した。また、対象者がそれを判断した理由について調査した。

2) 服用前の錠剤の大きさに関する評価

錠剤を服用する前後に、錠剤の大きさに関する質問を行った。

3) 服用時の飲水量の評価

第一薬および第二薬を服用する際に使用した水の量をそれぞれ調査した。

4) EMP 錠の評価

飲食物については、その舌触り、べたつき感および口腔内残留感などのテクスチャーと飲み込みやすさとの相関が報告⁷⁾されていることから、EMP 錠のテクスチャーを調査する目的で、舌への違和感に関する質問を行った。

6. 統計解析方法

2製剤の服用感の優劣に対する選択率について、「変

表1. 試験製剤の処方

成分	配合量		グレード	配合目的
	EMP 錠	素錠		
D-マンニトール	275.8mg	175.9mg	日局	賦形剤
トウモロコシデンプン	0.7mg	91.6mg	日局	賦形剤
結晶セルロース	0.7mg	91.6mg	日局	賦形剤
ポリビニルピロリドン K30	2.8mg	7.2mg	日局	結合剤
ステアリン酸カルシウム	微量	3.7mg	日局	滑沢剤
総量	280.0mg	370.0mg		

表2. 試験製剤の物性値

	直径 (mm)	厚さ (mm)	硬度 (kg)	崩壊 ^{a)} (秒)
EMP 錠	9.5±0.09	4.1±0.04	5.9±1.12	22.7±7.39
素錠	9.6±0.005	4.1±0.01	4.9±0.31	149.0±28.17

a) 日局崩壊試験法に基づいて目視により観測した。

n=6, Mean±S.D.

わない」と回答した対象者を除いて二項検定⁸⁾を行った。また、服薬時どちらの製剤の飲水量が少なかったかを対象者ごとに調査し、同量であった対象者を除いて二項検定⁸⁾を行った。有意水準はいずれも両側5%とした。

結果および考察

EMP錠の臨床的便益性を検証するため、軽度の嚥下能力低下が認められる患者を対象とし、現在市販しているEMP錠と製剤物性および主な賦形剤をほぼ同一にしたプラセボ錠を用いて、速崩壊性を有しない一般的な圧縮錠プラセボ錠と飲み比べることにより、その服用感などの便益性を比較検討する試験を実施した。

表3に示したEMP錠と素錠間の服用感評価についての質問「飲みやすかったのはどちらですか？」に対する回答結果において、「EMP錠」と回答した例は19名(76.0%)であり、「素錠」の選択率(16.0%)に比べて有意($p=0.0013^{**}$)に高い結果であった。質問の判定理由を表4に示したが、EMP錠は口腔内で溶けるからよいとする理由が57.9%と最も多かった。また、素錠の方が飲みやすかったと回答した4名は、素錠がスムーズに飲み込めたことを理由にしており、その場合は速崩壊錠の必要性が低いことが示唆される。

表5に示したEMP錠の評価に関する質問の回答結果

表3. 服用感調査結果

調査項目	回答	対象者数
飲みやすかったのはどちらですか？	EMP錠	19名 (76.0%)
	素錠	4名 (16.0%)
	変わらない	2名 (8.0%)
検定 ^{a)}		0.0013**

a) 「変わらない」と回答した例を除いて、二項検定を行い、p値を算出した。

表4. 「飲みやすかったのはどちらですか？」の質問の判定理由(複数回答可)

項目 ^{a)}	対象者数
1. 「EMP錠がよい」と回答した理由	
1) 口腔内で溶けるからよい	11名 (57.9%)
2) 飲み込むとき異物感(不快感)がないからよい	6名 (31.6%)
3) 味があるからよい	4名 (21.1%)
4) その他	6名 (31.6%)
① スッとしたような感じで口の中に入りやすい	1名
② このくらいの大きさなら無理なく服用できる	1名
③ EMP錠はなめらか、小さく感じた	1名
④ すぐに飲み込めた、素錠は口の中で浮いている感じで飲みにくかった	1名
⑤ 自然に飲み込めた	1名
⑥ 特にない、あえていえばこちら	1名
総回答者数	19名
2. 「素錠がよい」と回答した理由	
1) EMP錠は舌でざらつく	1名 (25.0%)
2) その他	4名 (100%)
すぐに飲み込めるのでよい、つるつと入ったから	4名
総回答者数	4名

a) 項目には、集計後に見やすさの点から番号を付けた。

において、錠剤の大きさに関する質問では、服用前は「大きすぎる」と回答した例が17名(68.0%)、「ちょうどよい」と回答した例が7名(28.0%)であったのに対して、服用後は「大きすぎる」と回答した例は5名(20.0%)に減少し、「ちょうどよい」と回答した例は20名(80.0%)に増加した。使用した錠剤は、取り扱いやすさを考慮し直径約9.5mm、厚さ約4.1mmであり、他剤を含めた市販錠剤のなかでは、大きい方に分類されると考えられる。一般的に大きい錠剤の方が飲みやすいが、服用時に嚥下しにくいという問題が同時に発生する。しかし、今回の結果が示すように、錠剤の大きさについての質問で、服用前は「大きい」との印象が認められたものの、服用後は「ちょうどよい」と回答した例が80.0%であったことから、EMP錠は嚥下という点に関しては問題がないと考えられた。錠剤の大きさと服用のしやすさの限界について、山田らの報告⁹⁾では、健康人で直径9~9.5mmまで、後藤らの報告¹⁰⁾では、健康人で8.5mmまで、入院患者で9mmまで、土谷らの報告¹¹⁾では、外来維持透析患者で9mm以下と考察されている。これらの報告より大きい錠剤でも、速崩壊性の錠剤であれば服用に問題が発生しないことが示唆される。

EMP錠は速やかに崩壊するように、吸水能が小さく、少量の水でも溶解速度が速い種類の糖類を添加¹²⁾した湿式製造により、空隙率が大きく、水分が浸透しやすい構造で設計されている。今回の試験において、対象者がEMP錠と素錠を服用した時に、どちらの飲水量のほうが少ないかについて、表6に示した。EMP錠の飲水量のほうが少ない対象者は15名(60.0%)、素錠のほうが少ない対象者は4名(16.0%)であり、有意差($p=0.0096^{**}$)が認められた。丹野らの報告¹³⁾では、40歳以上の外来患者38502名の平均併用薬剤数は4.09剤であり、加齢に伴い薬剤数の上昇が認められる。これら多剤併用時の飲水量を考えた場合、少ない水で服用可能な製剤は負担を軽減すると思われる。一方、素錠の飲水量のほうが少ない4名について、1名はEMP錠が口

表5. EMP錠の評価に関する質問

調査項目	回答	対象者数
錠剤の大きさはどうですか？ (服用前)	大きすぎる	17名 (68.0%)
	ちょうどよい	7名 (28.0%)
	小さすぎる	1名 (4.0%)
錠剤の大きさはどうですか？ (服用後)	大きすぎる	5名 (20.0%)
	ちょうどよい	20名 (80.0%)
	小さすぎる	0名
舌に何か感じますか？	特に感じない	22名 (88.0%)
	感じる ^{a)}	3名 (12.0%)

a) 「感じる」と回答した例の具体的内容(各1名ずつ)：

少しざらつき感があるが問題ない、のどにひっかかる感じが少しした、後に残る

表 6. 試験製剤服用時の必要飲水量の比較

項目	対象者数
EMP錠の飲水量のほうが少ないかった	15名 (60.0%)
素錠の飲水量のほうが少ないかった	4名 (16.0%)
EMP錠, 素錠いずれも飲水量は同じだった	6名 (24.0%)
検定 ^{a)}	0.0096**

a) 「飲水量は同じ」例を除いて、二項検定を行い、p値を算出した。

腔内に残ったため再度水を飲んだことを理由として挙げており、口腔内で崩壊させると賦形剤等の味が若干残存し再度水を服用する場合もあると思われる。

EMP錠のテクスチャー評価に関する質問において、舌への違和感の質問では、「特に感じない」と回答した例が22名(88.0%)であった。今回の評価で参考とした高橋らの研究⁷⁾では、飲食物の舌触り、べたつき感および口腔内残留感などのテクスチャーと飲み込みやすさとの相関が報告されており、EMP錠が舌への違和感が少ないことは、飲み込みやすさへプラスの要因となるものと示唆された。

以上から、EMP錠は同形状の素錠と比較して服用感および飲水量軽減の点で優れ、大きさなどの取り扱いの点でも支障なく、軽度の嚥下障害患者に対して、有用な製剤であると考えられた。

謝辞 本試験の実施当時、東京都立大塚病院薬剤科 竹内淳美先生、東京都老人医療センター薬剤科 糸井欣三先生、東京都多摩老人医療センター薬剤科 岡野紘基先生(順不同)を始め各医療機関の医師および薬剤師の方々に多大なる御協力を賜りましたことを深謝いたします。

引用文献

- 1) 浜田知久馬, 高橋泰, 中島研, 高齢者の服用介助における負担度の定量解析の試み, 病院薬学, **21**, 282-294(1995).
- 2) 正木勝広, 飲み込みやすい製剤, 薬局, **51**, 1403-1407(2000).
- 3) 奥村睦男, 茂木幸広, 宮崎勝昭, ノンカロリー型賦形剤の口腔内速溶錠への応用, *PHARM TECH JAPAN*, **14**, 367-373(1998).
- 4) H. Seager, Drug-delivery Products and the Zydis Fast-dissolving Dosage Form, *J. Pharm. Pharmacol.*, **50**, 375-382(1998).
- 5) 対馬勇禧, 新規速崩錠および湿潤粉体打錠機の開発, 製剤機械技術研究会誌, **10**, 5-17(2001).
- 6) 藤島一郎, “脳卒中の摂食・嚥下障害”, 第二版, 医歯薬出版, 東京, 1998, pp.55-57.
- 7) 高橋智子, 大越ひろ, 粘ちような液状食品の飲み込み特性と力学的特性の関係, 日本家政学会誌, **50**, 333-339(1999).
- 8) 市原清志, “バイオサイエンスの統計学”, 第一版, 南江堂, 東京, 1990, pp.18-21.
- 9) 山田正幸, 沢村正寿, 松浦貞夫, 錠剤及びカプセル剤の服用のしやすさに及ぼす大きさと形状の影響, 武田研究所報, **43**, 111-115(1984).
- 10) 後藤一, 緒方宏泰, 製剤の大きさと服用しやすさについて, 薬剤学, **50**, 230-238(1990).
- 11) 土谷隆紀, 縣宗彦, 藤井恵美子, 木全直樹, 二瓶宏, 松井洋子, 大橋信子, 透析患者における内服製剤の服用感に関する調査, 医薬ジャーナル, **36**, 1691-1697(2000).
- 12) 大脇孝行, 高齢者向けの製剤, 粉体と工学, **33**, 42-48(2001).
- 13) 丹野慶紀, 海野勝男, 高齢外来患者の薬物療法の実態, 医薬品相互作用研究, **13**, 3-10(1989).