カプセル内が液体薬剤である医薬品の投与量調節方法について —小児患者を想定したラストット® S25を用いた検討—

北村佳久^{*1}, 圓尾奈緒美², 松浦素子¹, 帯刀江里¹, 荒木博陽³,

柴田和彦¹, 黒崎勇二², 川崎博己², 五味田 裕¹

岡山大学医学部・歯学部附属病院薬剤部¹

岡山大学大学院医歯薬総合研究科臨床薬学²

愛媛大学医学部附属病院薬剤部³

Methods for Adjusting Dosages of Liquid Capsule Dosage Forms for Pediatric Patients

Yoshihisa Kitamura^{*1}, Naomi Maruo², Motoko Matsuura¹, Eri Tatewaki¹, Hiroaki Araki³,

Kazuhiko Shibata¹, Yuji Kurosaki², Hiromu Kawasaki² and Yutaka Gomita¹

Department of Hospital Pharmacy, Okayama University Medical and Dental School¹

Department of Clinical Pharmaceutical Science, Graduate School of

Natural Science and Technology, Okayama University²

Division of Pharmacy, Ehime University Hospital³

[Received April 1, 2005]
[Accepted July 7, 2005]

The dosage of medications must often be adjusted for pediatric patients. When drugs are in tablet or capsule form, the dosage may be adjusted by breaking up tablets or removing the drug from capsules but when a capsule contains a liquid, dosage adjustment is difficult. For example, until November 2002, it was quite common for the antihypertensive drug Adalat® to be aspirated into a syringe from the capsule and then administered. We therefore investigated the safety of aspirating the liquid contents of 5 types of capsules into a syringe.

Through giving consultation on patient medication, we discovered that it was not possible to aspirate the contents of Lastet® S25 into a syringe and for this reason decided to study ways of safely administering half of the etoposide content (12.5 mg) of Lastet® S25. We found that Lastet® S25 readily disintegrated in hot water (55°C) and that half of the etoposide content could be obtained by stirring the water. This study showed that the direct aspiration of the liquid content of capsules into a syringe for the purpose of dosage adjustment is hazardous and in the case of Lastet® S25, this problem could be solved by dissolving the capsule in hot water, stirring and then taking the liquid into the syringe. This method should be useful for administering less than standard doses of capsule dosage forms to pediatric patients when the capsule contains a liquid.

Key words — pediatrics, capsule formulation, Lastet® S25, disintegration, drug compliance

緒 言

小児への薬物投与は成人と異なるさまざまな問題点を考える必要がある。その中でも薬剤師は服薬コンプライアンスの向上を目指し、調剤上の工夫ならびに適切な服薬方法のアドバイスをを行う必要がある。これまで、われわれは小児の服薬コンプライアンス向上を目的として服

薬コンプライアンスの低下原因である医薬品の味・においについての改善方法¹⁻³⁾および小児用胃挿管チューブの薬剤による詰まりといった製剤の物性的問題⁴⁾の解決方法について検討し臨床現場で応用している。小児への薬物投与に関して服薬コンプライアンスの向上以外に重要な点として投与量の調節が考えられる。各剤形での投与量の調節に関して、注射薬は投与容量の調節で可能となる。散剤・顆粒剤および液剤は注射薬同様に服用する

* 岡山市鹿田町 2-5-1 ; 2-5-1, Shikata-cho, Okayama-shi, 700-8558 Japan

容量で調節が可能である。さらに、錠剤およびカプセル剤は一般に小児への投与量は成人と比較して低用量となる。そのため、腸溶性などの一部の医薬品を除き粉碎あるいは脱カプセル化することにより、適切な投与量の確保が可能となる。しかしながら、カプセル剤の中で内容物が液体であるカプセルについては調剤上投与量の調節を行うことは内容物を正確に取り出すことが困難であるため難しいと想像される。これまで小児科領域の臨床現場において、降圧薬であるニフェジピン製剤(アダラート®)(バイエル薬品(株))は内容物を注射器で簡単に吸引することが可能であるため、吸引した液体内容物の投与を行うことがしばしば見受けられた。アダラート®を除き、多くのカプセル剤は液体内容物を取り出しての服用は添付文書上に禁止の記載はないものの、一般的には推奨される服用方法とは考えにくい。しかしながら、実際の臨床では投与量の問題でカプセル剤の液体内容物を吸引して服用しなければいけない症例も存在するため、薬剤師はその対応策を十分考慮する必要がある。実際の症例として、岡山大学医学部・歯学部附属病院(以下、当院と略す)小児科において神経芽細胞腫で末梢血幹細胞移植後の再発予防のために(4歳)ラステット®S25(日本化薬(株))を1日1カプセル朝・夕食後服用(1回0.5カプセル服用)という処方を経験をした。ラステット®S25に関して医師は母親に液体内容物を注射器に吸い取ってからその半量を患児に服用させるように指示を与えた。しかし、後日に母親から「ラステット®S25の内容物が注射器で吸えない」との訴えがあった。つまり、この訴えにより薬剤師は内容物が液体であるカプセル剤の注射器を用いての吸引することが可能な医薬品と不可能な医薬品があることを認識したものの、その投与量の調節方法についての十分な指導を行うことができなかった。つまり、薬剤師はカプセル内容物の採取により発生が予測される問題点について事前に確認し、処方医に情報提供し医師はその情報をもとに治療を行う必要があると考えられる。

これまで、嚥下障害があり錠剤などが服用できない場合、錠剤およびカプセル剤をそのまま水に入れ崩壊・懸濁させる簡易懸濁法による投与方法が報告されている⁵⁻⁷⁾。本法による経管投与できる医薬品の一覧は「内服薬 経管投与ハンドブック」に報告されているものの⁵⁾、懸濁時の医薬品の安定性または小児の服用を考慮した服用量の調整などの詳細な報告はない。そこで、本研究では臨床使用を想定し当院採用医薬品の中で内容物が液体であるカプセル剤について注射器を用いて吸引手技を行い、その手技の安全性および吸引可能か否かについて検討を行った。次にこれまで液体内容物を吸引して服用していたアダラート®を用いて吸引によって正確な投与量を服用できるかについて検討を行った。さらに、

抗悪性腫瘍剤の院内取扱い指針(日本病院薬剤師会学術委員会第1小委員会)でランクB(取扱い上でやや注意を要する)とされているラステット®S25を例として簡易懸濁法により具体的に安全かつ正確に半量を服用できる方法について検討を行い、分割服用が実用可能か否かについても検討を行った。

方 法

1. 試験医薬品および試薬

試験医薬品にはアダラート®(バイエル薬品(株))、EPL®カプセル(アルフレッサファーマ(株))、ユベラNソフト®カプセル(エーザイ(株))、ラステット®S25(日本化薬(株))およびロノック®カプセル(小野薬品工業(株))を用いた。

2. 注射器を用いた液体内容物吸引試験

カプセル内容物吸引試験の試験者は岡山大学薬学部学生7名で実施した。試験者に対して事前に本試験の意義について説明し同意を得て実施した。各試験医薬品は2.5 mLの注射器(テルモシリンジ：テルモ(株))に27G(0.40×19mm：テルモ注射針：テルモ(株))の注射針を装着し、カプセル内の液体内容物を吸引した。この条件で吸引できなかった医薬品に関してのみ、23G(0.65×25mm：テルモ注射針：テルモ(株))の注射針を用いて液体内容物を吸引した。なお、ラステット®S25を用いた液体内容物吸引操作はバイオハザード対策用キャビネット(MHE-130B2：三洋電機(株))内で行った。さらに、液体内容物吸引操作を行った時の安全性について試験医薬品毎にアンケート調査を行った。

3. アダラートを用いた内容物吸引によるカプセルからの取り出し量ならびに注射器からの回収量の誤差

試験にはアダラート®を用いた。あらかじめ重量を測定しておいた27G注射針付き注射器を用いてアダラート®から液体内容物を吸引し、再度重量を測定して、その差を取り出し量とした。この注射器内の液体を別の容器に移し、その重量を注射器からの回収量とした。

4. ラステット®S25を用いた服用方法に関する検討

実験にはラステット®S25を用いた。

1) カプセル溶解時の水温の影響

実験は10mLの水(25℃)および温湯(55℃)中にカプセルを入れ、水中でのカプセルの変化を観察した。

2) 攪拌の有無によるエトポシド含量変化

実験は10mLの温湯(55℃)でカプセルを溶解し、溶解直後、0.5, 1, 3, 6および12時間後の水中のエトポシド含量を測定した。エトポシドは水に極めて溶けにくく、予備実験においてラステット®S25を温湯で溶解放

置12時間後では下層部にラステット®S25の液体内容物が沈殿することを確認したため、実験は攪拌群と放置群の2群に分けて行った。攪拌群はスターラーを用いて常時攪拌し、中層部のエトポシド含量を測定した。カプセルを放置した群は温湯に放置直後から5分間のみ攪拌を行い、その後は攪拌せずそのまま放置し、ラステット®S25の液体内容物のある下層部を避けその上部の中層部のエトポシド含量を測定した。放置12時間後に再度スターラーにて5分間の攪拌を行い、同様に中層部のエトポシド含量についても測定を行った。

3) 半量採取時の誤差の検討ならびに採取行為に関するアンケート調査

実験はカプセルを10mLの温湯(55℃)で溶解し、スターラーを用いて5分間攪拌した状態でガラス製のピペット(PYREX®: 岩城硝子(株))または10mLの注射器(テルモシリンジ: テルモ(株))を用いて5mLを採取し、採取した溶液(採取側)ならびに残った溶液を再度ピペットおよび注射器を用いて採取した溶液(残量側)中のエトポシド含量を測定した。さらに、半量採取行為に対する安全性について方法2と同様に岡山大学薬学部学生7名に対してアンケート調査を行った。

4) エトポシド含量測定方法

エトポシド含量測定は shirazi ら(2001)⁸⁾の方法を参考に行った。試料中のエトポシドをジエチルエーテル(和光純薬工業(株))で抽出し蒸発乾固した。その残渣をアセトニトリル(関東化学(株))で溶解し高速液体クロマトグラフィー法(HPLC)により測定した。定量方法は内部標準法を用い、内部標準物質として p-ヒドロキシ安息香酸エチル(東京化成(株))を使用した。分析条件として、カラムは Inertsil ODS-2 4.6×150mm(ジールサイエンス(株))を用い、カラム温度は40℃とした。移動相には0.02M

リン酸二水素カリウム溶液: アセトニトリルを60:40となるように混合し移動相とした。流速は1.0mL/minとし、検出波長254nmにて測定を行った。

5. 統計処理

実験結果の統計処理には Student's t-test を用い、危険率5%以下を有意な差として表わした。

結 果

1. 注射器を用いた液体内容物吸引試験

実際の臨床施行条件を想定し、注射器を用いて液体内容物の取り出しが可能か検討した(表1)。その結果、試験者全員がアダラート®, EPL カプセル®およびロノックカプセル®は27Gの注射針を使用して液体内容物を採取することが可能と回答した。ユベラNソフトカプセル®は7名中5名の試験者が不可能と回答した。さらに、ラステット®S25は試験者全員が採取不可能と回答し、23Gの注射針を使用しても多くの試験者が同様に採取不可能と回答した。図1には液体内容物の採取行為の安全性についての結果を示した。その結果、薬剤の種類に関係なく半数以上の試験者が「危険」もしくは「注意を必要」と回答した。特にラステット®S25は抗癌剤であるので全員が「注意を必要」と回答した。

2. アダラート®を用いた液体内容物吸引によるカプセルからの取り出し量ならびに注射器からの回収量の誤差

27Gの注射針を用いて液体内容物の採取が可能であったアダラート®を用いてカプセルからの取り出し量と注射器からの回収量の違いについて検討を行った(図2)。その結果、各群とも値にばらつきがあり、カプセルから

表1. 各カプセル製剤からの液体内容物採取実験における注射針の影響

	27G 注射針		23G 注射針	
	可	不可	可	不可
ラステット	0	7	2	5
アダラート	7	0		
EPL	7	0		
ユベラNソフト	2	5	2	5
ロノック	7	0		

可: 採取可能; 不可: 採取不可能 数字は人数を表わす

図1. 薬学部学生による注射器を用いたカプセル剤内の液体内容物採取行為の安全性に関するアンケート結果

図2. アダラート®を用いた液体内容物採取によるカプセルからの取り出し量ならびに注射器からの回収量の誤差
 カプセルからの取り出し量(g) = アダラート®液体内容物吸引後の注射器の重量(g) - 空注射器の重量(g), 注射器からの回収量(g) = (注射器より吐き出した重量(g) + 回収容器の重量(g)) - 回収容器の重量(g), *: $P < 0.05$ (Student's t-test)

の取り出し量と比較して注射器からの回収量は有意な減少を認めた。注射器からの回収率は約78%であった。

3. ラステット®S25を用いた服用方法に関する検討

1) カプセル溶解時の水温の影響

水温25℃の条件にカプセルを放置すると30分後においても、カプセルは吸水と考えられる膨張を示すものの破れることはなく液体内容物の溶出は認められなかった。一方、55℃の温湯に放置した場合放置直後からカプセル中央部のゼラチンの帯部分から溶け始め、2分30秒後には自然に破れ液体内容物の拡散が始まった。

2) 攪拌の有無によるエトポシド含量変化

カプセルを水中で攪拌した群では、溶解直後のエトポシド含量は25.11mgであり攪拌12時間後においてもエ

トポシド含量に変化を認めなかった。一方、攪拌せず水中で放置した群では、放置12時間後では下層部に沈殿物が認められ上層部におけるエトポシド含量は経時的に減少した。しかし、放置12時間後で再度攪拌することによりエトポシド含量は溶解直後(24.69mg)と同程度であった(図3)。

3) 半量採取時の誤差の検討ならびに採取行為に関するアンケート調査

ガラス製ピペットならびに注射器を用いて半量採取を行った結果、それぞれ両群とも半量採取による誤差は認められなかった(図4)。しかしながら、注射器を用いた群ではガラス製ピペットと比較して明らかにエトポシド含量の低下を認めた(図4)。一方、このガラス製ピペットを用いた半量採取までの行為は7名中5名が「安全」と回答した。残り2名は「注意を必要」と回答した(図5)。さらに、本行為と注射器を用いた液体内容物吸引試験との比較では全員が「安全」と回答した(図5)。

考 察

本実験において注射器を用いた採取試験において採取可能な医薬品と不可能な医薬品が存在することが明らかとなった。その中で採取不可能であった原因として各医薬品の液体内容物の形状および粘度の相違が関係してい

図3. 攪拌の有無によるエトポシド含量変化

(A) 攪拌群, (B) 放置群

縦軸はカプセル溶解直後のエトポシド含量を100%ととして表した。横軸はカプセル溶解後の時間を示す。例数は6例である。

図4. ラステット®S25溶解後の半量採取時に用いる器具によるエトポシド含量変動の検討
縦軸はガラス製ピペットによって半量採取されたエトポシド含量(採取側)を100%として表した。値は平均値±標準偏差で表した。例数は6例である。*: $P < 0.05$ vs ピペット群 (Student's t-test)

図5. ラステット®S25溶解後の半量採取行為の安全性ならびに注射器を用いた液体内容物採取行為との比較に関するアンケート結果

と考えられる。特に本実験において採取が不可であったユベラ N ソフトカプセル®は内容物に関して「黄帯白色の粘稠な懸濁液又は半固体」と記載されており半固体のような形状のため採取不可能であったと推察される。このようにカプセル内の性状についての情報は各医薬品のインタビューフォームを参照するが、多くの医薬品の製剤の性状として「粘性の液体」との記載があるだけで、どの程度の粘性を有するのか明らかでない。つまり、このように内容液体物を採取する必要がある場合薬剤師は事前に採取可能か判断する必要がある。一方、各医薬品の注射器を用いた採取行為の安全性については医薬品の種類に関係なく半数以上の試験者が危険もしくは注意を必要と回答し、この行為自体に危険を感じる事が明らかとなった。一方、安全であると回答した中で EPL カプセル®はカプセルが大きく採取しやすいため、ロノックカプセル®はカプセルが透明で液体内容物が確認できるとの回答であり、液体内容物の形状とは別にカプセル自体の要因が考えられた。

医薬品・医療用具等安全性情報183号(2002年11月28日発表)において、ニフェジピン製剤の軟カプセル剤の使

用で「速効性を期待した本剤の舌下投与(カプセルをかみ砕いた後、口の中に含むか又はのみこませること)は、過度の降圧や反射性頻脈をきたすことがあるので、用いないこと」と発表された。それ以前は多くの領域において降圧目的で口腔内にてカプセルをかみ砕き舌下投与することが行われていた。小児科領域では本剤の液体内容物を注射器で採取後服用する症例も見受けられていた。そこで、本実験ではカプセルからの液体内容物の取り出し量ならびに注射器からの回収量を検討した結果、両群とも値にばらつきが認められた。さらに、最終的な注射器からの回収率は理論値の約78%であり、指示された服用量ならびに毎回一定量を服用させることは困難であることが明らかとなった。つまり、本剤ではカプセルを口腔内でかみ砕けば一定量のニフェジピンの服用は可能であるものの、注射器に吸い取ってからの服用は一定の投与量を確保できないと考えられる。アダラート®は注射器での採取は比較的可能な薬剤であるが(表1)、そのアダラート®においても採取量の相違が生じることより、採取が不可能な薬剤ではさらに一定した投与量を服用できない可能性が示唆された。さらに、各医薬品のインタビューフォームにはカプセル内の液体容量の記載がないため注射器を用いて目的とする投与量を服用することは不可能である。つまり、本実験より注射器を用いたカプセル内の液体を採取する行為は採取者自身が危険を感じ、さらに採取量にもばらつきを生じ、正確な投与量を服用することは困難であり推奨できる方法ではないことが明らかとなった。

次に注射器を用いた液体内容物吸引試験において採取が困難であったラステット®S25を用いて簡便にさらに一定した投与量を服用させる方法について検討した。これまでに、倉田ら⁶⁾や小松ら⁷⁾はカプセル剤をそのまま温湯に入れ、カプセルを崩壊懸濁させてその全量を経管投与する簡易懸濁法を報告している。その報告ではラステット®S25は簡易懸濁法により投与できるとされている。この報告を参考にカプセルを水中で溶解することにより服用する方法を実験的に作成し、1日1カプセル朝・夕食後服用(1回0.5カプセル服用)を想定して実験を行った。日本薬局方ではカプセルは $37 \pm 2^\circ\text{C}$ の水50mLでしばしば振り動かすときに10分以内で溶けると規定されている。つまり、本実験結果が示すように通常の水道水の温度ではカプセル溶解には不向きであり、 55°C 前後の温湯でカプセルを溶解しておく必要がある。また、エトポシドは 65°C 、60日間の保存においても安定であることより 55°C の温湯で分解しないと考えられ⁹⁾、実測値においても25.11mg(攪拌群)と24.69mg(放置群)とその低下はみられなかった。さらに、服用前に溶液を十分攪拌することで安定した量のエトポシドを服用することが可能であることが明らかとなった。本実験ではカプセルの

崩壊はカプセルの形状変化ならびに攪拌の影響を検討するためにビーカーを用いて行った。倉田ら^{5,6)}の簡易懸濁法は経管栄養チューブへの注入器具である Exacta-Med オーラルディスペンサー (20mL) を使用している。これは懸濁後に懸濁液を全量投与することを前提としているため、半量ずつの投与を含めて投与量の調節については明らかにされていない。そこで、ビーカー内の懸濁液を注射器もしくはスポイドで採取しエトポイド含量を測定した。その結果、半量を採取する器具としては注射器のような先端に残量が生じる器具では含量低下が認められるため、スポイドのような残量を残さない簡単な構造の器具が適していることが明らかとなった。また、本実験は患者への服薬指導の中で注射器ではカプセル剤の内容液体を吸引採取できなかったという訴えのあったラステット®S25を例にあげ検討を行ったものである。ラステット®S25は抗癌剤でありその取り扱いには十分注意する必要がある。そこで、半量を採取する行為についての安全性についてアンケート調査を行った結果、7名中の5名は「安全」と回答した。残りの2名はラステット®S25は抗癌剤なので「注意を必要」と回答した。さらに、直接ラステット®S25から注射器を用いて内容液体を採取する方法との比較では全員が「安全」と回答した。このことより本方法は調製者の感想として安全性の高いものであると考えられる。その調製者としては患児やその保護者または薬剤師が考えられるが、安全キャビネット外での調製による調製者への抗癌剤の被爆や副作用の発現に関する詳細な調査は今後の課題である。

本実験では、内容物が液体であるカプセル剤の液体内容物の採取方法ならびに投与量調節法について直接注射器で採取する方法および温湯でカプセルを溶解して採取する方法で検討を行った。その結果、温湯でカプセルを溶解して採取する方法はその懸濁液の服用する量を調節することにより投与量を調節できる可能性について明らかにした。さらに、本法は小児科領域において低用量の服用に有効であることのみならず、成人における嚥下困難な患者や肝臓・腎臓機能の低下患者の投与量調節にも

有効である可能性が示唆された。しかしながら、今回はラステット®S25のみを用いた検討であるため他の医薬品での採取方法については今後の検証が必要と考えられる。

引用文献

- 1) 塩尻容子, 黒崎勇二, 川崎博己, 柳沢一恵, 荒木博陽, 五味田裕, 小田慈, 竹田芳弘, 平木祥夫, QOL 向上への服薬指導: ビタミン C 含有清涼飲料水による内服用ルゴール液服用法の改善, 病院薬学, **24**, 677-682 (1998).
- 2) 北村佳久, 小林有里, 小金一恵, 平松洋子, 荒木博陽, 五味田裕, 造血幹細胞移植時に用いる感染予防薬配合変化の検討—塩酸バンコマイシン散とアムホテリシン B (ファンギゾン™ シロップ) の混合時の問題点—, 日本病院薬剤師会雑誌, **37**, 1453-1455 (2001).
- 3) 横山紀子, 北村佳久, 二神幸次郎, 荒木博陽, 柴田和彦, 五味田裕, 小児の服薬コンプライアンス向上に向けての医師に対する薬剤師の取り組み, 日本病院薬剤師会雑誌, **39**, 977-980 (2003).
- 4) 末丸克矢, 川上賢哉, 市川裕規, 荒木博陽, 柴田和彦, 二神幸次郎, 五味田裕, 小児用経鼻チューブの薬剤透過性, 医療薬学, **29**, 337-340 (2003).
- 5) 倉田なおみ, “内服薬 経管投与ハンドブッカー投与可能薬品一覧表—”, 藤島一郎監修, じほう, 東京, 2001, pp.64-343.
- 6) 倉田なおみ, 小松千絵, 平藤彰, 森義明, 経管投与可能な固形剤の検討と一覧表の作成, 医療薬学, **27**, 461-472 (2001).
- 7) 小松千絵, 荒井千恵, 倉田なおみ, 簡易懸濁法—錠剤・カプセル剤の粉碎をしない経管投薬法, 月刊薬事, **46**, 689-696 (2004).
- 8) F.H. Shirazi, G. Bahrani, D.J. Stewart, E. Tomiak, F. Delorme, D. Novel, R. Goel, A rapid reversed phase high performance liquid chromatographic method for determination of etoposide (VP-16) in human plasma, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **25**, 353-356 (2001).
- 9) ラステット®S 25 医薬品インタビューフォーム, 日本化薬株式会社 (1994).