高齢者に安全な医薬品の剤形**

Safety dosage form for aged patients

吉 野 清 高*

KIYOTAKA YOSHINO, Phar. B.

高齢者群は青壮年者群の延長線上に位置するものではなく、諸臓器の機能や諸運動機能を低下した特殊な病態の所有者集団として位置づけられるようになった。したがって、この集団に対する薬物療法は、種々の点で細心の注意を必要とするが、その一つに剤形がある。

最近の製剤技術の進歩はめざましく、コンプライアンスの向上や副作用の防止に種々の工夫がこらされており、高齢者に適した剤形も数多くみうけられる。しかし、なかには使い方が複雑なため、高齢者に適さないものもある。

一方、薬物療法の大きな問題としてノンコンプライアンスに対する対策がある。高齢者群は比較的、服薬を守る集団ではあるが十分とはいえない。それは患者のみの責任ではなく、処方する医師や調剤する薬剤師の責任でもある。種々の剤形が開発されている現在、患者の生活パターンにあわせた医薬品を処方し、のみ易いかたちに調剤することも重要である。

高齢者集団に対する薬物療法の機会が増加しているなかで、薬物による重大な事故を未然に防止するため、種々の分野で積極的な研究と改善が必要である。

索引用 語：剤形，高齢者，ノンコンプライアンス

Key words : dosage form, aged patients, noncompliance

はじめに

高齢者に対する薬物療法は長い間、青壮年者の延長線上にあるものとしてとらえられ、薬用量や剤形についてもほとんど注意が払われなかった。

近年、先進諸国において高齢者人口が急増し、その集団に対する薬物療法の機会が増加した結果、高齢者群は青壮年者群の延長線上にあるのではなく、平均的には諸臓器の機能や諸運動機能の低下した特殊な病態下にある集団として位置づけられるようになってきた¹⁾。しかし、加齢にと

もなう諸臓器の機能低下は、あまりにも個人差が大きいことから画一的な薬物療法の指針を確立することは困難とされている²⁾。

このような現状のなかで、WHO では1985年、とりあえず高齢者の薬物療法に対して注意を喚起することを目的として、『Drug for the Elderly』なる手引書を刊行した。また、わが国においても3年ほど前より、厚生科学研究補助金によるシルバーサンエンス研究事業が発足し、高齢者の薬物療法についての研究が開始された。

高齢者の薬物療法には多くの問題点があるが、一般的には次の3つの観点から論じられよう。すなわち、患者、処方医、医薬品の3点である。本稿ではこのうち、主として医薬品をとりあげ、高齢者にはどのような剤形の医薬品がもっとも安全で有用かについて述べることにする。

* 順天堂大学医学部附属順天堂医院薬剤部長
Department of Pharmacy, Juntendo University Hospital, Tokyo, Japan

** 第255回順天堂医学会学術集会〔Nov. 17, 1990 開催〕
〔Dec. 27, 1990 原稿受領〕

薬剤の選択

1. 成分・含量が同じであれば薬効も同じか

錠剤やカプセル剤などは、成分・含量が同じであっても、主成分結晶の粒子径・添加剤の種類・製造工程・製剤技術の差によって、同等の臨床効果を示すとは限らない。過去にクロラムフェニコール製剤が銘柄によって血中濃度に有意差が発生したこと³⁾、また、ジゴキシン製剤の製造法を変更したため作用が強くなり、大きな問題をひき起こした例⁴⁾が有名である(図-1)。

このようなことから、わが国でも1971年、薬務局長の通知をもって、吸収されることによって効果を期待する製品にあっては、血中濃度の時間的推移を既承認の同種製品と比較した資料が要求されるようになり、いわゆる生物学的同等性の考え方が導入された。以後、大きく問題になるような事例は発生していないが、いまだに同種製品間の生物学的同等性を疑問視する報告も数多くみられることから^{5)~13)}、この問題が完全に解決したとはいえない。

一方、高齢者における薬物の体内動態をみると、消化管からの吸収率については青壮年とほとんど変わらず、代謝・排泄で大きく遅れの生ずることが知られている¹⁴⁾。この代謝・排泄の遅れは治療安全域の狭い薬剤、たとえば、循環器用薬・向精神薬・抗痙攣薬などでは薬物の蓄積、それに続く副作用の出現へと発展する恐れがある。

このような特殊な薬物動態を有する高齢者に対し、生物学的同等性が認められた同種薬であるという理由で、違った銘柄の同種製品(いわゆるゾロ商品)を投与しても安全かという問題がある。銘柄の違いによるわずかな吸収率の差が、副作用の出現へと発展することが危惧される。今後、組織的な研究の必要な部分といえる。

成分・含量が同一のものに徐放性製剤がある。徐放性製剤の調製には、メーカーによってそれぞれの主張や調製法がまったく異なる。したがって、この製剤からの主薬の放出挙動は、メーカー間で大きな違いがみられる。

(D. Falch et al.: Brit. Med. J., 1, 695, 1973)

図-1 Lanoxin 錠 (0.5mg) 服用後の血漿中ジゴキシン濃度の推移

西岡 豊ら：診療と新薬, 26 (7) : 217, 1989

図-2 テオフィリン徐放錠の主薬の放出挙動

図-2は2社のテオフィリン徐放性製剤の主薬の溶出挙動を経時的にみたものである¹⁵⁾。その溶出挙動は大きく異なるばかりでなく、8時間後の溶出率に大きな差がみられている。このような報告は他にもあり^{16)~19)}、なかには同一メーカーであっても、錠剤と顆粒剤の溶出挙動の異なる製剤もある¹⁵⁾。このようなことから、徐放性製剤については、成分・含量が同じであっても、まったく異なる医薬品としてとらえるのが妥当であり、特に高齢者には注意が必要であろう。

各病院には『医薬品集』なるものが備えられている。その目的には病院で使用する医薬品を制限するという役割のほか、各病院の患者は、医薬品集に収載されている銘柄の医薬品によって薬用

量が決定され、その増減がコントロールされることにより、医薬品による副作用から保護されるという重要な役割をになっている。

2. 徐放性製剤と1日1回服用の通常製剤とどちらが安全か

最近、コンプライアンス向上のため、1日1～2回の服用で十分な薬効を期待できる医薬品が増加してきた。この種の医薬品には、徐放性製剤と1日1回服用の通常製剤（以下 仮に持続性製剤という）とがある。徐放性製剤は血中消失半減期の短い薬物を製剤加工し、消化管からの吸収過程でその吸収をコントロールし、薬効を持続させる製剤である。一方、持続性製剤は血中消失半減期の長い薬物、すなわち、代謝・排泄の遅い薬物である。高齢者の場合、代謝・排泄の機能が低下しているのであるから、持続性製剤の場合、薬物の蓄積、副作用の発現の危険性が高い。それに対して、徐放性製剤は血中消失半減期の短い薬物を製剤加工したものであることから、持続性製剤と比較して薬物の蓄積による副作用の出現の危険性は少ないといえる。

一方、のみ忘れが発生した場合、1日1回服用の医薬品では対応がむずかしいが、1日2回服用の医薬品では、次の服用時間までが短いため、通常の指示にしたがって服んでも大きな混乱はなく、より有用と思われる。

剤形の選択

1. 錠剤とカプセル剤とどちらが安全か

日常、よく用いられている剤形に錠剤とカプセル剤がある。いずれも服み易さでは大きな違いはないと思われるが、安全性の面では大きな違いがある。すなわち、錠剤の剤皮はそれほど水になじみ易い物質が使われていないことから、偶然にのみ込んでも、食道に付着するようなことはないのに対し、カプセルは主成分がゼラチンであるため、吸水性がきわめて強く、偶然にのみ込んだ場合、食道壁の水分を急速に吸収し、その場に付着する。その付着力は強くあとで水をのむ程度ではとれ

表-1 インドメタシンの剤形別副作用

剤形	カプセル剤	徐放性カプセル剤	坐剤
数例数	106編6,665例 (国内70編3,388例 国外36編3,277例)	14編1,583例 (国内14編576例 症例報告書(未公開) 1,007例)	41編1,839例 (国内35編1,495例 外国6編344例)
副作用			
全 体	1,757件(26.36%)	160件(10.11%)	111件(6.04%)
中枢神経系	829 (12.44)	14 (0.88)	51 (2.77)
消化器系	761 (11.42)	119 (7.52)	51 (2.77)

都薬. 3 (8) : 56, 1981

(Duggan, D. E. et al : J. Pharmac. Exp. Ther., 181 : 563, 1972)

図-3 インドメタシンの3剤形の平均血中濃度の推移

ない。もしカプセルに酸・アルカリ性の強い薬物や、高浸透圧性の薬物が充填されていた場合、潰瘍にまで発展する。過去にドキシサイクリンやテトラサイクリンのカプセル剤が食道に付着し、潰瘍にまで発展した事例がある²⁰⁾²¹⁾。高齢者では嚥下機能の低下した患者もかなり含まれることから、より安全性の高い剤形を望むならば錠剤ということになる。

2. 内用剤と坐剤の副作用の発現率は同じか

表-1はインドメタシンの通常のカプセル剤と徐放性カプセル剤、および坐剤の副作用の発現率を種々の文献より抽出し、集計したものである²²⁾。内用剤の場合の副作用の多くは、消化器系と中枢神経系の症状であるが、この副作用はインドメタシンの胃壁に対する直接刺激や、血中濃度の急激な上昇と密接に関係しているといわれている。これに対して坐剤は、インドメタシンが吸収される

ためには、基剤の溶解→主薬の溶出→主薬の腸管内水分による溶解の過程を経るため、血中濃度の急激な上昇はみられない²³⁾ (図-3)。これは副作用の軽減に役立ち、高齢者であってもかなり安全に、長期間使用しうる剤形であるといえる。

3. 特殊な用法の剤形は高齢者に理解されているか

現在、全身性の薬物を経口以外の経路で、吸収させようとする研究が盛んである。これらの研究は若い研究者によってなされているため、高齢者にまで考えがおよばない。そのため、用法や取り扱いが難しく、それを理解させるにはかなり無理がある。たとえば、既存の市販品の吸入剤のなかには、息を吸い込むと同時に噴射する剤形、カプセルに充填された粉末吸入剤、また、錠剤付点眼剤、鼻粘膜や口腔粘膜から薬物を吸収させる剤形など、かなりの数におよぶ。高齢者のなかにはこのような剤形の用法を理解したり、使いこなすことのできない人、また、使いこなすことができても規則正しい用法を守れない人がいる。薬局の窓口での苦情には、このような特殊な用法を必要とする剤形に対するものが多い。今後、ますます特殊な用法を必要とする剤形が開発されるものと思うが、これらの医薬品を高齢者に投与する場合には、十分な注意と十分な指導が必要である。

ノンコンプライアンスの実態と対策

1. 実態

ノンコンプライアンスは高齢者にかぎった問題でなく、薬物療法を受けている患者全体の問題である。表-2は金沢医科大学病院で外来患者を対象として調査した結果である²⁴⁾。この調査によると、何んらかの理由で服薬を守らなかった患者が、平均で約40%にも達している。高齢者層では他の年齢層より服薬が守られており、26.5%と低いが、それでも約1/4の患者が指示通り服薬していないことになる。服薬しなかった理由として、のみ忘れが各年齢層を通じて多いが、食事をしない時のまない—が高齢者に意外と多い。

表-2-1 外来患者の服薬アンケート調査

調査対象 性別・年代別

年代 性別	幼年 0～15歳	青年 16～39歳	中年 40～59歳	老年 60歳～	合計
男	74	131	209	133	547
女	52	140	167	78	437
合計	126	271	376	211	984

旭 新一ら：医薬ジャーナル15 (9) : 1453, 1979.

表-2-2 コンプライアンス・ノンコンプライアンスの割合

年代 項目	幼年	青年	中年	老年	合計
コンプライアンス	55.6%	51.7%	57.5%	69.7%	58.2%
ノンコンプライアンス	44.4	46.1	40.2	26.5	39.4
無回答	0	2.2	2.3	3.8	2.4

表-2-3 ノンコンプライアンスの理由

年代 項目	幼年	青年	中年	老年	合計
のみ忘れた	36.8%	24.7%	27.8%	22.4%	27.9%
食事をしない 時のまない	3.5	12.2	25.7	34.3	20.2
具合のよい時 のまない	19.3	22.3	18.0	18.4	19.5
治ったと思った	21.1	12.2	4.4	3.9	8.8
副作用があった	1.8	5.0	7.7	3.9	5.5
のみ方をまちがえた	0	0.7	2.2	3.9	1.8
その他	17.5	20.2	14.2	31.2	16.3

2. 対策

ノンコンプライアンスの責任は患者のみにあるのではない。処方医の責任であり、投薬する薬剤師の責任でもある。処方医の段階では服用回数の問題がある。表-3は服用回数のノンコンプライアンスへの影響をみたものである²⁵⁾。1日1～2回の服用回数の場合、ほとんどのみ忘れはないが、1日3回以上になると急速にのみ忘れが発生し、1日4回の服用では70%の患者にのみ忘れがみられている。よってコンプライアンスを向上させる

表-3 ノンコンプライアンスに対する服薬回数の影響

服薬回数	ノンコンプライアンスの割合	忘れた服用量の割合
1日4回	70%	25~50%
3回	60	25~50
2回	30	0~25
1回	7	0~20

D.A. Hussar : J. Am. Pharm. Assoc., NS 15, 185, 1975

ためには、1日 1~2回の服用回数が最適であり、3回以上になる場合には、患者に薬物療法の重要性を十分に認識させることが必要となる。また、重要な因子として、食事との関係があげられる。先に述べたように、食事をしない時はのまない患者が多いことから、処方医は患者の生活パターンをよく聞き、それにあった処方をするのもコンプライアンスの向上のためには重要である。

調剤に際しても、錠剤・散剤ともに1回服用分を1包に、さらに両者をあわせて、1包にするようなきめ細かな配慮が必要と思われる。

老人専門病院では患者の60%が散薬をのむといわれている²⁶⁾。ところが現在の散薬の包装形態は、30年前の包装と同じでまったく改良されていない。もっとのみ易い包装形態、たとえば、グルマール®（協和発酵）のようなステック包装のできる包装機の開発が早急に望まれるところである。一方、一部の病院では、1回服用分の錠剤と散剤を一緒に包装する調剤方法をとっているが、非常に危険な調剤方法といえる。特に高齢者の場合、嚥下機能が低下しているため、しばしば散剤によって<むせる>が、一緒に錠剤が入っていた場合、錠剤が気道に入り込むことが危惧される。先に述べたきめ細かな方法で調剤することによって、薬剤による事故を未然に防止するという配慮が是非必要である。

薬剤の重複投与の防止

高齢者は複数の疾患をもっていることが多く、その治療のため、同効薬を含む多種類の薬剤を

表-4 金沢医大以外の薬を飲んでいますか

年代 項目	幼年	青年	中年	高年	合計
のんでいる	13.5%	13.3%	17.0%	13.7%	14.9%
のんでいない	84.1	81.5	73.4	71.1	76.5
回答なし	2.4	5.2	9.6	15.2	8.6

服用することになり、それだけ副作用の出現や薬物相互作用の発生の機会が多くなる。

金沢医科大学病院の調査によると²⁴⁾（表-4）、大学病院以外の薬剤をのんでいる患者が各年齢層を通じて約15%ほどいた。また、鹿児島県病院薬剤師会の調査によると²⁷⁾、60歳以上の患者の約40%が複数の病院から投薬を受けていた。これらの数字は各地域の医療環境によって、大きく異なることは十分に想像されるが、かなりの患者が複数の病院より投薬を受けていると考えるのが妥当であろう。このような現状では、一病院で薬剤の重複投与を厳重にチェックしてもある程度の意味しかない。患者の薬剤による事故を未然に防止するためには、何んらかの対策が早急に必要である。

1つの対策として、患者、特に高齢者には薬歴手帳を携帯させ、受診の際に提出義務を負わせることが提唱されている²⁸⁾。この方法は薬剤による事故を未然に防止するという目的以外に、急増する高齢者の医療費の節減に大きく寄与するものと思われる。

お わ り に

高齢者の薬物療法にまつわる領域は、ほとんど研究がなされないまま今日に至っている。急速な高齢化社会への移行に対応するため、薬物療法にまつわる種々の分野で積極的な研究と、学問的体系づけが必要と思われる。また、行政の上でもその対応を早急に具体化する必要がある。たとえば、新薬の開発時に、高齢者の群を独立させた試験項目とすることも必要なことと思われる。

一方、現場サイドにおいても、高齢者に対してどのような剤形がもっとも好ましいかを積極的に

研究し、メーカーに要求することが必要であろう。このような姿勢に加えて、日常業務では患者指導の重要性を認識され、薬物による重大な事故を未然に防止するよう、ご配慮いただければと思う次第である。

文 献

- 1) 村井淳志：老年者に対する服薬指導。服薬指導，堀岡正義，清水直容編，薬業時報社，70～77，1986
- 2) 勝沼英宇：高齢者に対する薬用量のきめ方。薬局，**36**：13，1985
- 3) Glazko *et al.*: An evaluation of the absorption characteristics of different chloramphenicol preparations in normal human subjects. Clin. Pharmacol. Therap. **9** (4)：472，1968
- 4) D. Falch, *et al.*: Comparative study of the absorption, plasma levels, and urinary excretion of the "New" and the "Old" Lanoxin, Brit. Med. J., **24**：695，1973
- 5) 高杉益充，他：市販 Diclofenac Sodium 錠の品質とヒト血中濃度との関係。臨床薬理，**10** (3)：335，1979
- 6) 西原カズヨ，他：投与剤形変更に伴って起きた急性フェニトイン中毒。神経内科，**10** (5)：452，1979
- 7) 岡本正志，他：ユビデカレノン錠のバイオアベイラビリティ。病院薬学，**9** (1)：19，1983
- 8) 神代 昭，他：ベントキシフィン錠の品質比較。病院薬学，**9** (3)：240，1983
- 9) 曾根 賢，他：グリセオフルビン製剤の溶出と吸収。病院薬学，**10** (1)：17，1984
- 10) 吉村 淳：市販リファンピシン製剤の溶出性と健康人および結核患者におけるバイオアベイラビリティ，病院薬学，**10** (3)：207，1984
- 11) Shinkuma, D. *et al.*: Correlation between dissolution rate and bioavailability of different commercial mefenamic acid capsules, Int. J. Pharm., **21**：187，1984
- 12) 堀越 勇：薬剤の有効な投与方法に関する研究。病院薬学，**13** (2)：101，1987
- 13) 田部和久，他：市販インドメタシン坐剤の放出特性と家兎における直腸吸収。病院薬学，**14** (5)：328，1988
- 14) 加藤隆一：老人の代謝機能と薬の作用への影響。医薬ジャーナル，**22** (11)：2243，1986
- 15) 西岡 豊，他：テオフィリン新徐放性製剤の製剤学的評価。診療と新薬，**26** (7)：1279，1989
- 16) 上野和行，他：ニフェジピン持続性製剤の溶出挙動。病院薬学，**13** (2)：116，1987
- 17) 山路 昭，他：経口持続性製剤の溶出挙動の研究。病院薬学，**13** (6)：345，1987
- 18) 飛野幸子，他：2種の硝酸イソソルビット徐放性製剤からの薬物の放出。病院薬学，**10** (3)：201，1984
- 19) 入江英治，他：2種のテオフィリン徐放性製剤の薬物放出挙動に及ぼす胃内pHの影響。医薬ジャーナル，**26** (4)：757，1990
- 20) Thomass D. C. *et al.*: Esophageal Ulcer Associated with Tetracycline Therapy, JAMM, **235** (25)：2747，1976
- 21) L. Bokey, *et al.*: Oesophageal Ulceration Associated with Doxycycline Therapy. Med. J. Aust., **1**：236，1975
- 22) 都薬医薬品情報特別委員会：インドメタシンの各剤形の特長と副作用発現頻度のちがいについて。都薬，**3** (8)：56，1981
- 23) Duggan, D. E.: The metabolism of indomethacin in man, J. Pharmacol. Exp. Therap. **181** (3)：563，1972
- 24) 旭 新一，他：外来患者のアンケート調査を通しての服薬指導の考察。医薬ジャーナル，**15** (9)：1453，1979
- 25) D. A. Hussar：Patient noncompliance, J. Am. Pharm. Assoc. NS **15**：185，1975
- 26) 中村礼子，他：老人専門病院における薬局業務の実際。医薬ジャーナル，**21** (3)：481，1985
- 27) 鹿児島県病院薬剤師会：患者の薬に関する認識度調査。薬事日報，**7784**，1990
- 28) 石橋丸應，他：服薬指導Q & A. 月刊薬事，**32** (1)：135，1990