

坐剤分割法における分割方向とその主薬分布に関する研究

田山剛崇^{1,2}, 三宅勝志¹, 酒井正彦³, 杉本文子^{2,3}, 出路直子³,
宮河真一郎^{2,4}, 佐藤 貴^{2,4}, 西村真一郎^{2,4}, 小林正夫^{2,4},
森田修之¹, 木平健治^{*2,3}

広島国際大学薬学部医薬品情報学講座¹

広島大学大学院医歯薬総合研究科²

広島大学病院薬剤部³

広島大学医学部小児科⁴

Study on Directions for Dividing Suppositories and Content Uniformity of Portions Obtained by Dividing

Yoshitaka Tayama^{1,2}, Katsushi Miyake¹, Masahiko Sakai³, Ayako Sugimoto^{2,3}, Naoko Deji³,
Shinichirou Miyagawa^{2,4}, Takashi Satou^{2,4}, Shinichirou Nishimura^{2,4},
Masao Kobayashi^{2,4}, Shushi Morita¹ and Kenji Kihira^{*2,3}

Laboratory of Drug Informatics, Faculty of Pharmaceutical Science, Hiroshima International University¹

Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University²

Department of Pharmaceutical Services, Hiroshima University Hospital³ and

Department of Pediatrics, Hiroshima University Hospital⁴

[Received May 22, 2006
Accepted September 7, 2006]

It is common practice to divide rectal suppositories to obtain appropriate doses for children. However, information on how to divide suppositories and achieving accurate doses is limited. The purpose of this study was to determine optimal directions for dividing acetaminophen suppositories based on the active ingredient content of the divided portions. We also conducted a questionnaire survey of parents regarding their children's use of suppositories.

There was no significant difference in the acetaminophen content of each portion when Anhiba 200[®] was divided horizontally, longitudinally, and diagonally to obtain acetaminophen half dosages. Uniformity of acetaminophen content was also obtained when three other suppositories available in Japan were divided in the same manner. However, when Fever A II[®], a suppository sold in the US, was divided, the content of the two halves was not uniform.

Twenty-eight of the 43 parents surveyed had previously divided suppositories. More than half of them (57.1%) said that they divided suppositories by cutting them horizontally, followed by 35.8% who cut them diagonally and 7.1% who cut them longitudinally. Parents who had received instruction from medical staff cut suppositories either horizontally or diagonally.

In view of our findings, we propose that pharmaceutical companies provide information on the content uniformity of suppositories when divided and pharmacists advise that suppositories are divided in a particular direction based on such information.

Key words — suppository, direction of dividing suppository, longitudinal direction, diagonal direction, horizontal direction, acetaminophen

緒 言

小児領域において、坐剤は、内服が困難な乳幼児のみでなく、悪心・嘔吐といった内服困難時にも、確実に投

与できるため、繁用されやすい剤形である^{1,2)}。しかし、小児薬用量の多くが、体重や年齢など、その成長度合いに応じて決定されるため、直腸下部滞留型二層性坐剤などの特殊な坐剤を除き、分割投与を必要とする場合がある³⁾。わが国では、坐剤分割は挿入時の簡便さに加え、

* 広島市南区霞 1-2-3 ; 1-2-3, Kasumi, Minami-ku, Hiroshima-shi, 734-8553 Japan

分割残存部分の投与が可能であることから斜め方向の分割が推奨されている場合が多い⁴⁾。すでに、われわれは薬剤師を対象に坐剤分割誤差に関する検討を行い、水平方向分割の有用性を示した⁵⁾。今回、坐剤を分割する際に大きな問題となる主薬の分布について検討を行うとともに、実際の坐剤分割者である保護者を対象に坐剤分割のアンケート調査を行い、坐剤の分割方向に関する現状を把握したのであわせて報告する。

方 法

1. 試料

市販されているアセトアミノフェンを主成分として含有している坐剤、アンヒバ200® (Lot. No. 30005YQ 2) (アボット・ジャパン)、アルピニー坐剤100® (Lot. No. 00303L) (久光製薬株)、アルピニー A 坐剤100® (Lot. No. 0102L) (エスエス製薬株)、キオフィーバこども解熱坐薬® (Lot. No. 060B) (榎屋製薬株)、Fever A II® (Lot. No. 216236) (Alpharma USPD Inv., Baltimore) を購入し、検討に用いた。また、シグマアルドリッチジャパンより購入したアセトアミノフェン原末を標品として用いた。

2. 坐剤中のアセトアミノフェン定量方法

アセトアミノフェン坐剤を蒸留水 (40℃, 100mL) にて溶解した後、脂溶部分である上層部分を取り除き、下層部分の溶液を0.45μm フィルターでろ過した。ろ液を蒸留水で10倍希釈後、高速液体クロマトグラフ (HPLC) (LC-10ADvp, 株式会社島津製作所) にてアセトアミノフェン濃度を測定した。HPLC による定量は、カラム: Shodex Asahipak NH 2 P-50 4E (4.6mm×250mm) を用い、カラム温度: 35℃, 移動相: 20mM リン酸バッファー: メタノール=80:20 (v/v), 流速: 1.0mL/min, 検出波長: 254nm の条件で行った。

3. 主薬分布に及ぼす分割方向の影響

アンヒバ200®の重量を測定後、その重量が1/2であ

ると思われる部位を分割した。さらに、分割断片が正確に1/2等量になるように微調整した。各分割断片のアセトアミノフェン含有量を上記の方法にて測定した。その後、各分割断片中のアセトアミノフェン含有率を、式1に従い算出した。なお、分割はカッターナイフを用いて Fig. 1 に示す3方向 (水平方向, 斜め方向, 垂直方向) に、各5回行った。

アセトアミノフェン含有率 (%) = [分割断片中アセトアミノフェン量 / (分割断片中アセトアミノフェン量 + 残存部位中アセトアミノフェン量)] × 100 式1

4. 主薬分布に及ぼす製品間の差

各製薬企業が販売しているアセトアミノフェン坐剤の重量が等分になるようにカッターナイフで水平方向に分割を行い、分割断片のアセトアミノフェン含有量を上記の方法にて測定した。その後、各分割断片中のアセトアミノフェン含有率を、式1に従い算出した。なお、本検討は各製品につき5回行った。

5. アンケート方法

アンケート調査は、広島市内の公園に来ている保護者50名を対象にして2005年5月16日から20日までの間に実施した。アンケートは、無記名で行い、選択肢および記述回答式とし、記入直後に回収した。

6. 統計処理

得られた測定値は平均±標準偏差で表示した。統計解析は student's t-test を用いて行い、危険率両側5%以下 (P<0.05) を有意水準とした。

結 果

1. 検討した坐剤中に含量されているアセトアミノフェン量

第十五改正日本薬局方の含量均一性試験法により、坐

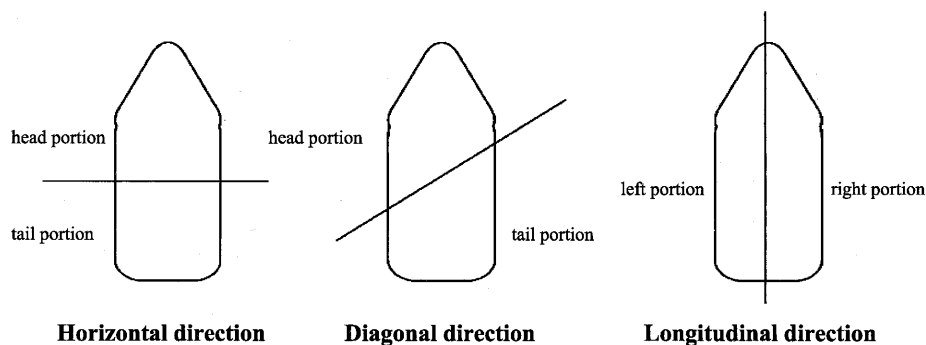


Fig. 1. Horizontal, Diagonal and Longitudinal Directions of Suppositories.

剤中に含量されているアセトアミノフェンを検討したところ、アンヒバ200[®] (202.5±6.4mg, n=20), アルピニー坐剤100[®] (100.1±1.9mg, n=10), アルピニーA坐剤100[®] (98.7±2.8mg, n=10), キオフィーバこども解熱坐薬[®] (98.8±3.7mg, n=10), Fever A II[®] (120.0±2.1mg, n=10)であり, 検討を行ったすべての坐剤において適合した。

2. アンヒバ200[®]における主薬分布に及ぼす分割方向の影響

アンヒバ200[®]を水平方向, 斜め方向, 垂直方向に, その重量が2等分になるように分割した際のアセトアミノフェン含有量は, 水平方向(head 103.0±5.9mg, tail 99.5±5.0mg), 斜め方向(head 101.2±6.8mg, tail 99.1±5.1mg), 垂直方向(right 102.1±7.4mg, left 99.9±6.4mg)であった。また, その際のアセトアミノフェン含有率を Fig. 2 に示した。いずれの分割方向に対しても分割断片に含まれるアセトアミノフェン含有率に有意な差を認めなかった。

3. 主薬分布に及ぼす製品間の差

市販されているアセトアミノフェン坐剤の重量が2等分になるように, 水平方向に分割した際の主薬の各分割断片に含まれる主薬含量は, アンヒバ200[®] (head 103.0±5.9mg, tail 99.5±5.0mg), アルピニー坐剤100[®] (head 50.3±1.8mg, tail 49.8±0.8mg), アルピニーA坐剤100[®] (head 49.5±1.6mg, tail 49.2±1.8mg), キオフィーバこども解熱坐薬[®] (head 50.0±1.5mg, tail 48.7±2.5mg), Fever A II[®] (head 78.2±2.2mg, tail 41.8±2.2mg)であった。また, その際のアセトアミノフェン含有率を Fig. 3 に示した。アンヒバ200[®], キオフィー

バこども解熱坐薬[®], アルピニー坐剤100[®], アルピニーA坐剤100[®]においては先端断片と尾端断片のアセトアミノフェン含量に有意な差を認めなかった。一方, 米国にて販売されている Fever A II[®]は, 先端断片が全含量の66.1%であり, 他の製剤に比して先端断片のアセトアミノフェン含量が有意に高かった。

4. アンケート結果

実際のアンケート内容と回答結果を合わせて Table 1 に示した。回収率は86.0% (43名)であった。坐剤分割経験を有する保護者は65.1% (28名)であり, その回数は平均6.8回であった。その際の分割方向は水平方向 (57.1%, 18名), 斜め方向 (35.7%, 10名), 垂直方向 (7.1%, 2名)であった。水平分割を行った理由は「医療関係者の指示」が37.5%, 「分割が容易」が31.3%, 「なんとなく」が25.0%であった。一方, 斜め分割は, 「医療関係者の指示」が60.0%, 「挿入が容易」が30.0%であり, 垂直分割は, 全員が「挿入が容易」を挙げた。

考 察

小児領域において, 坐剤分割はしばしば行われているが, わが国では, 坐剤分割は挿入時の簡便さに加え, 残存部分の投与が簡便なことから斜め方向分割が慣習的に推奨されている⁴⁾。しかし, 坐剤分割方向による主薬分布, あるいは, 実際にどのように分割されているかについての情報はほとんどない⁶⁾。そこで本研究では, 市販されているアセトアミノフェン坐剤を用い坐剤分割方向による主薬分布を検討し, 保護者を対象に実際の坐剤分割の現状を調査した。

Fig. 2 に示すように医療用医薬品として使用されてい

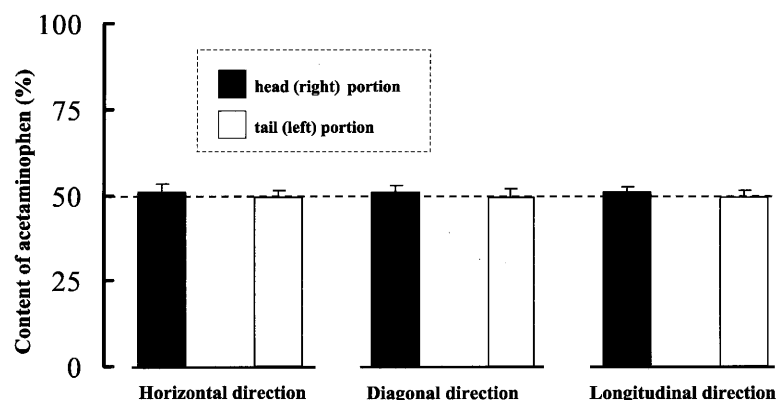


Fig. 2. Distribution of Acetaminophen Content in Each Portion after Dividing Anhiba 200[®] Horizontally, Diagonally and Longitudinally.
 Content of acetaminophen (%) = [acetaminophen content of one portion / (acetaminophen content of one portion + acetaminophen content of the other portion)] × 100

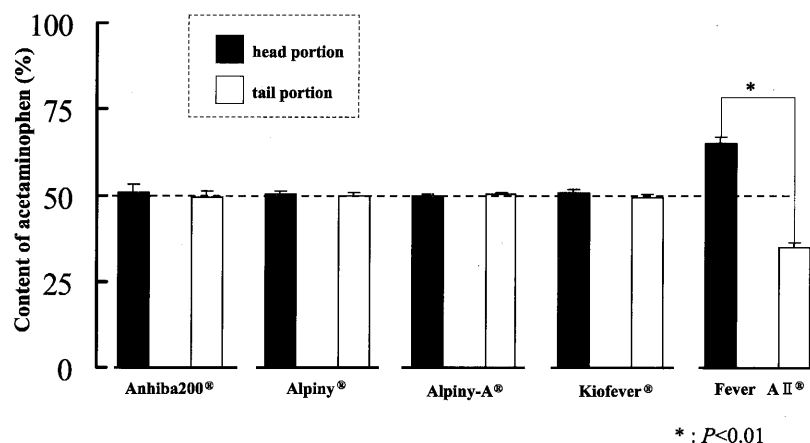


Fig.3. Distribution of Acetaminophen Content in Each Portion after Dividing Various Acetaminophen Suppositories Horizontally.

Content of acetaminophen (%) = [acetaminophen content of one portion / (acetaminophen content of one portion + acetaminophen content of the other portion)] × 100

Table 1. Questionnaire Results on the Direction of Dividing Suppositories.

坐剤分割におけるアンケート

Q1: あなたは、医療関係者ですか?

☐ はい 11.6 % (5名)

☐ いいえ 88.4 % (38名)

Q2: 今まで 坐剤を分割したことはありますか?

☐ はい (回) 65.1 % (28名) (6.8回)

☐ いいえ 34.9 % (15名)

Q2で“はい”の場合、

①どのように分割しましたか?

☐ 57.1 % (16名) ☐ 35.8 % (10名) ☐ 7.1 % (2名) ☐ その他 0.0 % (0名)

②なぜ上記のような分割をおこないましたか? (記述回答)

分割理由	水平方向	斜め方向	垂直方向
医療従事者の指示	6名 (37.5%)	6名 (60.0%)	0名 (0.0%)
挿入が簡単	1名 (6.3%)	3名 (30.0%)	2名 (100.0%)
分割が簡単	5名 (31.3%)	0名 (0.0%)	0名 (0.0%)
なんとなく	4名 (25.0%)	0名 (0.0%)	0名 (0.0%)
残存部分を使える	0名 (0.0%)	1名 (10.0%)	0名 (0.0%)

(略)

(n = 28, 複数回答可)

るアンヒバ200®坐剤をいずれの方向に分割しても、その主薬の分布に差は認められなかった。同様に、わが国

で一般用医薬品として販売されているアセトアミノフェン坐剤においても分割による主薬含有の差は認められなかった(Fig. 3)。さらに、検討を行ったわが国で販売されている坐剤に関しては、水平方向の分割でも主薬の分布に差が認められなかった(Fig. 4)ことより、いずれの方向に分割を行っても分割断片中に含有される主薬量はほぼ均一であると考えられる。したがって、坐剤を正確に分割することにより、主薬の量も患者に正確に投与できると考える。このことは、以前、われわれが報告した重量を指標に主薬の分割を行う坐剤分割スケールの必要性を示すものと考えられる。

次に、実際の坐剤分割者である保護者を対象に坐剤分割方向についてアンケートを行った(Table 1)。多くの保護者が、水平方向の分割を行っていた。その理由として「医療従事者の指示」、「分割が簡単」、「なんとなく」「挿入が簡単」が挙げられた。これらの結果は、われわれが薬剤師を対象に行った坐剤分割方向の検討を支持するものであった⁵⁾。一方、斜め方向の分割を支持した理由として、「医療従事者の指示」、「挿入が簡単」や「残存部分を使える」が挙げられた。水平方向および斜め方向の分割を行った保護者には、ともに相当数の「医療従事者の指示」を挙げており、医療従事者の指導は統一されていないことが示された。したがって、さまざまな分割方向の指示により患者が混乱する可能性も考えられることから、今後、医療従事者の指示を統一する必要がある。

また、米国にて推奨されている垂直方向の分割⁷⁻⁹⁾は主薬の分布誤差は少ないと考えられるが、小さな断片を生じやすく分割が困難である¹⁰⁾。しかし、垂直方向の分割を行っていた保護者(7.1%, 2名)も存在した。その

理由として「挿入が簡単」が挙げられた。これらの結果より、いずれの方向への分割も支持されていると考える。

前述した坐剤分割スケールは、より簡便な分割方向である水平方向の分割スケールであった。しかし、本研究では、挿入の簡便さで、いずれの方向も支持されたことより、患者個々のニーズに合わせ、分割方向を決める必要があると考えられる。また、今回検討を行った坐剤の中には、先端断片のアセトアミノフェン含量が尾端断片に比して大きいという主薬分布差があるものも存在したことから、すべての坐剤を水平および斜め方向に分割を行うことは、過剰投与の危険性があると考えられ、坐剤における主薬分布を詳細に検討する必要がある。

したがって、今後、製薬企業は坐剤中の主薬の分布を含めた詳細な情報を提供すべきであり、薬剤師はそれらの情報をもとに、患者に統一された指導を行うべきである。

引用文献

- 1) 北河修治, “薬剤学”, 改訂第6版, 花野学, 寺田勝英, 伊藤智夫編, 南江堂, 東京, 2002, p.112.
- 2) P.K. Birmingham, M.J. Tobin, T.K. Henthron, D.M. Fisher, M.C. Berkelhamer, F.A. Smith, K.B. Fanta, C.J. Cote, Twenty-four-hour pharmacokinetics of rectal acetaminophen in children: an old drug with new rec-

- ommendations, *Anesthesiology*, **87**, 244-252 (1997).
- 3) 荒木博陽, “小児の服薬指導—患者・家族への説明”, 第2版, 五味田裕, 荒木博陽編, 医歯薬出版, 東京, 2003, p. 33.
- 4) 木下博子, “小児の薬の選び方・使い方”, 横田俊平, 田原卓浩, 橋本剛太郎編, 南山堂, 東京, 2003, p. 40.
- 5) 田山剛崇, 三宅勝志, 酒井正彦, 池田博昭, 宮河真一郎, 佐藤貴, 西村真一郎, 小林正夫, 木平健治, 坐剤分割における分割重量誤差および分割スケールに関する検討, 日本病院薬剤師会雑誌, **41**, 983-987 (2005).
- 6) T.W. Kim, C.L. Rognerud, C.N. Ou, Accuracy in the alteration of acetaminophen suppositories, *Anest. Analg.*, **100**, 1303-1305 (2005).
- 7) H.C. Ansel, L.V. Jr. Allen, N.G. Popovich, “Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems”, ed. by D. Balado, Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, 1999, p. 293.
- 8) T.R. Lieder, M. Schuchman, “Medication teaching manual”, ed. by D Balado, American Society of Health-System Pharmacists, Bethesda, 2004, p. 523.
- 9) D. Scolnik, E. Kozar, S. Jacobson, S. Diamond, N.L. Young, Comparison of oral versus normal and high-dose rectal acetaminophen in the treatment of febrile children, *Pediatrics*, **110**, 553-556 (2002).
- 10) 榎本剛, 寒河江和子, 堀美智子, 坐薬の分割と保管の方法, 調剤と情報, **11**, 133-143 (2005).