

(Jpn. J. Hosp. Pharm.)
24(5): 479 — 483 (1998)

服薬拒否小児のコンプライアンス向上のための市販菓子用 即時型ゲル基剤の臨床応用

虎石顕一*†¹, 中村規子†¹, 由井蘭陽一†¹, 森 真弓†¹,
山田正紀†¹, 高橋 司†¹, 黒川美智子†²
済生会福岡総合病院薬剤部†¹
同小児科†²

An Application of a Rapid Jelly-Forming Confectionery for Improving Children's Compliance in Taking Bitter Medicines

KENICHI TORAISHI*†¹, NORIKO NAKAMURA†¹, YOICHI YUIZONO†¹, MAYUMI MORI†¹,
MASAKI YAMADA†¹, TUKASA TAKAHASHI†¹ and MICHIKO KUROKAWA†²
Department of Pharmacy†¹, Department of Pediatrics†², Saiseikai Fukuoka General Hospital

(Received March 27, 1997)
(Accepted April 6, 1998)

In order to improve children's compliance in taking bitter medicine, a gel base confectionery, which immediately changes into a jelly from after adding a special liquid, was used to mask the characteristic taste of the medicament. In pre-clinical trials, this jelly was evaluated by six adult volunteers who all reported the bitter taste to distinctly disappear in the jelly-formed quinia compared to a the powder of this medicine. Furthermore, we confirmed no comparable changes to exist in the serum levels of acetaminophene between acetaminophene alone and the gelbase-medicament mixture by oral administration. A clinical trial in three pediatric patients, who usually refuse medication because the bitter taste of the drugs, resulted in a 100% drug compliance for these children.

Key words — immediately soluble gelbase, bitter medicine, taste masking of effect, quinia, improvement in children's compliance, acetaminophen

緒 言

現在の医療のなかで薬物療法が占める割合は大きく、味の面でノンコンプライアンスの原因になりやすい薬剤にはコンプライアンス向上のため薬

剤にコーティングをほどこすなどの工夫がなされている¹⁾。

しかし、小児用の薬は散薬が多いため、コーティング等の処理では1回量が増加する等の問題が生じてくる。甘味料だけを加えて服用させる方法もとられるが、薬本来の味が残る場合もあり、ノンコンプライアンスの原因ともなっている²⁾。これら不快な味を簡便な院内製剤技術によって遮閉す

†^{1,2} 福岡市中央区天神1-3-46; 1-3-46, Tenjin, Chuo-ku, Fukuoka, 810-0001 Japan

ることができれば患児の服薬コンプライアンスは向上すると考えられるが、現在まで実用化された報告はない。

今回、服薬拒否の患児に、コンプライアンス向上の目的で子供用のお菓子として発売されている基剤粉末と調整液を混合するのみで瞬時にゼリー状となる即時型ゲル基剤を使用し、薬物を即時型ゲル基剤に包含し味をマスク(隠す)して服用させることを試みた。

実際の臨床適用に先立ち、健常成人ボランティアで即時型ゲル基剤が苦味をマスクする時間を評価し、さらに胃排泄能試験³⁾に使用されるアセトアミノフェンを単独に水で服用した場合と、アセトアミノフェンと即時型ゲル基剤を混ぜて服用した場合の血中濃度変化を比較した。その結果、服薬拒否の患者に適応することが可能となったので報告する。

実験の部

材料

即時型ゲル基剤としては市販菓子「ねるねるね」を用いた。砂糖、ぶどう糖、乳酸Ca、酸味料、アルギン酸Naからなる粉末と液体が添付してあり混ぜると容易にゲル化する。(カネボウフーズ(株))

その他の薬品としては、キニーネ、アセトアミノフェン、TDX 試薬、味覚検査用試薬テストディスク (三和化学(株))⁴⁾を使用した。

方法

1. 即時型ゲル基剤による苦味のマスクング時間の検討

健常人ボランティア6名(男3, 女3)に、味覚検査用テストディスク (三和化学(株))の苦み成分3度にあたる0.1%塩酸キニーネ末0.5gを即時型ゲル基剤5gに十分に混和し、口に含み、苦みを感じてくる時間を記録した。

2. 即時型ゲル基剤からの薬物の放出挙動

健常人ボランティア6名(男3, 女3)にアセ

トアミノフェン(10mg/kg)単独を水で服用させ15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180分ごとに採血を行いアセトアミノフェン血中濃度を測定した。

十分な休薬期間の後、即時型ゲル基剤15gに同量のアセトアミノフェンを混和した後に服用させアセトアミノフェン血中濃度を測定し、クロスオーバー法にて両者の血中濃度変化を比較し、アセトアミノフェンのみを服用した群と即時型ゲル基剤に混ぜた群との血液中濃度-時間曲線下面積(AUC)を台形法に従い算出し Paired-t-test による有意差検定を行った。

アセトアミノフェン血中濃度は蛍光偏光免疫測定法(FPIA法; TDX, ダイナボット社)で測定した。

3. 患児への適応

服薬拒否患者3名(どの薬も嫌がって吐き出す患者A, 薬が苦いと吐き出す患児B, C)の母親に即時型ゲル基剤使用の目的を十分に説明し、理解してもらったうえで同意を得た。服薬時、即時型ゲル基剤の粉と液を混ぜ即時型ゲル基剤を作り、それに薬を混ぜて服用させるようにした。後日、服薬の可否および服用状況の聞き取り調査を行った。

実験結果

1. 即時型ゲル基剤の苦みのマスクング時間の検討

Table 1に示したようにいずれのボランティアの場合も服用後約2分間は、薬本来の味を隠すことが判明した。従って服薬に要する時間以内では十分に苦み等を遮閉することが可能であると考えられた。

2. 即時型ゲル基剤からの薬物の放出挙動

アセトアミノフェンを単独で服用した場合と、即時型ゲル基剤にアセトアミノフェンを混ぜて服用した場合の血中濃度変化を比較したところ、両者はほぼ同じ血中動態を示し、吸収挙動は同じであることが示唆された(Fig. 1)。また被験者6人

Table 1. 即時型ゲル基材の苦みのマスク度

	30	60	90	120	150	(秒)
A	-	-	-	+	+	
B	-	-	-	-	+	
C	-	-	-	+	+	
D	-	-	-	-	+	
E	-	-	-	-	+	
F	-	-	-	-	+	

苦みを感じる(+) 苦みを感じない(-) (n=6)

即時型ゲル基材 5 gに0.1%塩酸キニーネ0.5gを混和

の $AUC_{0 \rightarrow 180}$ の平均値 $\pm$ SDは

単独服用した場合

1043, 1 ± 196 , $1 \mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$

即時型ゲル基材剤に混ぜて服用した場合

1026, 9 ± 247 , $8 \mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$

(P: 0.01)

と各々算出され、有意な差はないことが明らかであった。

3. 患児への適応結果

服薬を拒否していた患児に本手法により服薬させたところ、全員が服薬可能となった。

患者A；薬は母親が単シロップで練って服用させていたが吐き出していた。今回、セフェム系抗生物質を即時型ゲル基材剤使用して3日間分投与したところ、吐き出さず3日間9回すべて服用することができた。

患者B、C；後味の苦いペニシリン系抗生物質を吐き出していた。今回主治医から特にペニシリン系抗生物質を投与したいとの要望があり、即時型ゲル基材剤が適応された。患者Bは薬を吐き出さず3日間9回服用できた。

患者Cは症状が緩解したため2日間6回服用した時点で服用を中止したが、6回は拒否することなく服用できた。

考 察

「良薬は口に苦し」とことわざにもあるように、大人においては多少の苦みはがまんして服用

するため、ノンコンプライアンスの原因とはなりにくい。

しかし小児の場合のノンコンプライアンスの原因は味の問題が最も大きく、薬本来の味が出ないようにシロップ剤や、ドライシロップ剤として果物などの味を付けて、飲みやすく工夫されている⁵⁾。それでも服用できない場合、さらに薬を用事単シロップで練ったり、ジュース等に混ぜるなどの方法がとられている⁵⁾。

しかしながら、このようにしても口に含んでいる間に薬本来の味が出てくるものがあり、小児の場合は味が悪ければ我慢できずに吐き出してしまうことが多く、一度嫌がった薬を再び服用させることは非常に困難である。

1薬剤で複数の味の薬品を販売している薬品メーカーはなく、最も好まれると予測される味のみを販売しているのが現状である。

また、小児領域の薬で他に変更できない場合もあり、必要不可欠な薬が患者（特に幼児の場合）に服薬拒否された場合は患者の親や、医師、看護婦共に成すすべがない。このような場合、薬局における院内製剤技術をもって薬の味を消すことはできないかということを検討した例は極めて少なく、現在までオブラートに包んで服用するという方法以外実用化されていないのが現状である。

苦味を有する薬剤は矯味剤⁶⁾やゼリー状⁷⁾のものに混ぜて、服用させればよいという考えは昔から考えられてきた。しかしゼラチンが基材のゼリーは60度以上加熱しなければ液状にならず、薬剤の変質の恐れや⁷⁾、薬をゼリーに混ぜる際、薬物を一度溶解してから混合するために苦味がゼリー全体にひろがり、口に入れた時にすでに苦みを感じるという欠点がある。

ゼリー状の製剤を作る物として、嚥下困難な人のために食品添加剤「とろみ」増強剤が開発され、また水を吸うと膨潤しゼリー状となる物質を混ぜたり、予め膨潤物質を錠剤の中に入れた剤型が高齢者向けに開発されてはいるが普及はしていない⁹⁻¹²⁾。

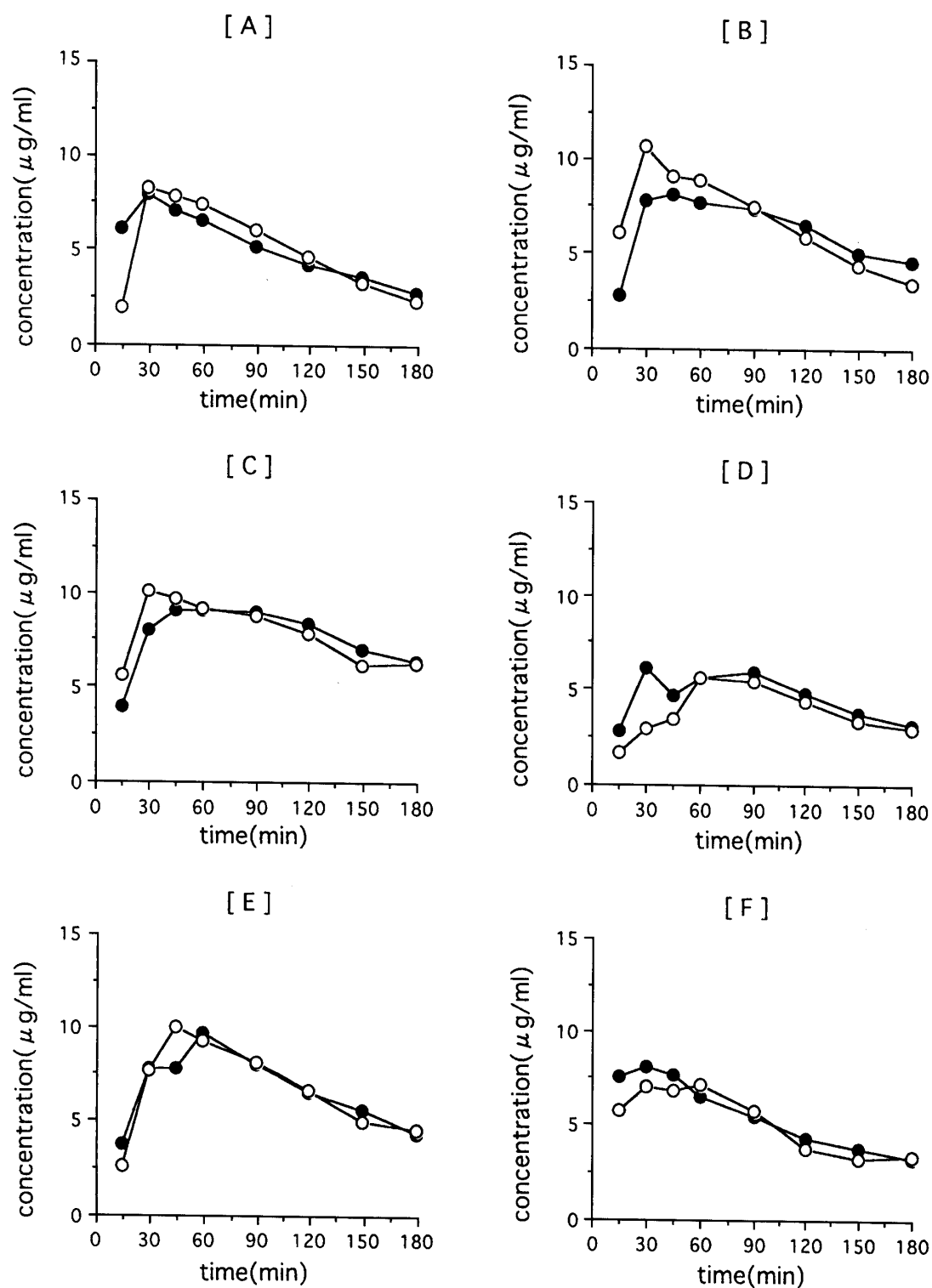


Fig. 1. Plasma Concentration-time Profile of Acetoaminophen
Acetoaminophen was given alone (10 mg/kg, ○) or gel-
base mixture (10 mg/kg, ●).

今回、使用した即時型ゲル基剤は砂糖、ぶどう糖、乳酸Ca、酸味料、アルギン酸Naを主成分とし、子供用菓子として5—6年前より発売されており、安全性に問題はない。

健康人ボランティアによる即時型ゲル基剤からの薬物の放出実験の結果、AUCに差がなかったことから、胃内での即時型ゲル基剤からの薬物の放出は迅速であり、単独服用と比較しても、同等であると考えられた。

臨床応用においては、粉末と液体を混ぜると即座にゲル化するため、使用方法も簡単であり、母親にもすぐ理解でき、患者3名、全員服薬拒否はなかった。

小児のノンコンプライアンスの解消のための方法として簡単、瞬時に薬の味をマスクできる方法を検討し、満足できる結果が得られた。今後子供だけではなく高齢者にも応用できる、このような製剤が開発される糸口になることが期待される。

引用文献

- 1) 北澤式文, *MEDICAL DIGEST*, **49**(1), 27-28 (1991).
- 2) 藤田晃三, 小児内科, **25**(1), 97-100 (1993).
- 3) 原沢茂, 崎田隆一, 三輪正彦, 医学のあゆみ, **100**(8), 632-634 (1977).
- 4) 奥田雪雄, 日耳鼻, **83**, 1071-1082 (1980).
- 5) 青木継稔, 川瀬周子, 小林佳子, 小児科, **36**(6), 765-773 (1995).
- 6) 岩井直一, 中村はるひ, 基礎と臨床, **27**(11), 197-210 (1993).
- 7) 法村貴子, 雑賀博子, 湯川彰英, 診療と新薬, **29**(2), 208-214 (1982).
- 8) 日研化学株式会社社内資料
- 9) 渡辺敦, 杉原正泰, 薬剤学, **52**(2), 69-78 (1992).
- 10) 伊東昭彦, 上橋結花, 小橋かおり, 杉原正泰, 病院薬学, **20**(1), 41-49 (1994).
- 11) 花輪剛久, 渡辺敦, 日高正人, 杉原正泰, 病院薬学, **22**(5), 433-443 (1996).
- 12) 渡辺敦, 花輪剛久, 杉原正泰, 薬剤学, **54**(2), 77-87 (1994).