第 50 回日本老年医学会学術集会記録
〈Meet the Expert I：プロが伝える高齢者診療のコツ〉

高齢者の服薬性向上・口腔ケアのための製剤開発

花輪　剛久

Key words：swallowing，jelly，disintegration，tablet，oral

（日老医誌　2008；45：485–488）

はじめに

わが国の平均寿命は上昇の一途をたどり，平成 18 年のデータによると，男性は 79.9 歳，女性は 85.8 歳と高齢化の様相を呈している．中でも 65 歳以上の高齢者が総人口に占める割合は 20%（平成 17 年度データ）を占めている．この割合は今後益々増加すると予想され，2015 年には 26.0%，2050 年には総人口の減少も相まって，35.7% に達すると予想されている．このような状況下で，平成 16 年（2004 年）における「65 歳以上の高齢者がいる世帯数および構成割合（夫婦のみの世帯＋単独世帯）：50.3%」は昭和 55 年（1980）の割合（26.9%）の約 2 倍に達している．さらに「一人暮らしの高齢者の動向」に関しては 2025 年には約 38% に達すると予想されている．

これらの予想と薬物療法の将来を合わせ考えてみると，一人暮らしの高齢者数の増加は「（高齢の）患者自身が自分に処方された医薬品を自分自身で適切に管理して決められた用法用量を遵守する」というセルフメディケーションの実施を余儀なくされる高齢者数が増加することを示唆している．そこで本稿では，高齢化の伴う生理効能・身体機能の変化が薬物療法におぼす影響について述べるとともに，セルフメディケーションを支援するために研究開発されている製剤について述べる．

高齢者に対する薬物療法上の問題点

a）高齢化に伴う生理変化が薬物動態に及ぼす影響と製剤の問題点

表 1 に高齢化に伴う生理機能の変化が薬物動態に及ぼす影響について示す．吸収過程においては胃酸分泌の低下に伴う胃内 pH の上昇が知られている．一方，①エリスロマイシンなど，胃酸で分解する成分を含有する場合，②腸管に達するまでの薬物の希釈防止，③エチオナミド，塩化カリウムなど，直接服用すると胃障害を引き起こす成分を含有する場合，④薬物による嘔気の防止，⑤薬物作用の遅延効果を期待する場合，⑥薬物の吸収を十二指腸，空調内に限局したい場合はヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート，酢酸フタル酸セルロースなど，腸内の pH で溶解する高分子で医薬品の周囲を被覆した腸溶性製剤として投与する．しかし，高齢化に伴う胃内 pH の上昇により胃内で早期の薬物放出が生じ，腸溶性製剤としての本来の機能を発揮することができなくなる．

分布過程においては体重あたりの分布容積（Vd）の増加（低下）により最高血中濃度（Cmax）は減少（増加）することから，薬物の物性（脂溶性または水溶性）を考慮した投与量の調節が必要となる．

肝代謝については肝容積および肝血流量の低下に伴い，肝クリアランスおよび肝初回通過効果が低下することが知られている．したがって，L-ドパ，プロプラノロール，ベラパミルなど，肝初回通過効果を受けることが知られている薬物を投与する際には注意が必要となる．

腎排泄に関しては腎血流量および糸球体濾過率の低下に伴う水溶性薬物の腎クリアランスの低下が知られており，反復投与時の体内の蓄積に注意しなければならない．

高齢者が抱える服薬上の問題点

高齢者が罹患しやすい疾患・障害として関節炎，高血圧症，循環器障害，糖尿病，聴覚障害，整形外科的な障害などが挙げられる．しかし，加齢に伴い合併疾患数が増加することが知られており，65 歳以上の高齢者の合併疾患数は 5 から 7 に上る[1]．

Development of the new oral dosage forms for elderly patients

Takehisa Hanawa：山梨大学医学部附属病院薬剤部

表1　加齢に伴う生理機能の変化が薬物代謝に及ぼす影響

吸収	胃液分泌↓	胃内 pH ↑	腸溶錠の早期溶出，内容物による胃障害
			弱酸性薬物の吸収不全
			弱塩基性薬物の吸収速度低下
	胃血流量↓	吸収速度↓	
	胃内容排出速度↓		徐放性製剤の放出特性に影響
分布	心拍出量↓，水分量↓，血中アルブミン↓，体脂肪率↑	脂溶性薬物の体重あたりの Vd ↑⇒ Cmax ↓	ジアゼパム，チオペンタールなどの作用減弱
		水溶性薬物の体重あたりの Vd ↓⇒ Cmax ↑	エタノール，モルヒネなどの作用増強
肝代謝	肝容積↓，肝血流量↓	肝クリアランス↓	L-ドパ，プロプラノロール，ベラパミル，リドカインなど肝初回通過効果を受ける薬物の代謝に影響
		肝初回通過効果↓	
腎排泄	腎血流量↓，糸球体濾過率↓	水溶性が高く糸球体濾過で除去される薬物の腎クリアランスが低下	繰り返し投与時の薬物の蓄積

例えば，高齢者の45％以上は何らかの関節炎を抱えているとされ，こういった障害による手先の不自由さが現存する製剤（錠剤，カプセル剤，粉末製剤）の取り扱い性（ハンドリング性）を低下させている．また，視力の低下により，①液体の精密秤取が困難になる，②医薬品の指示書や説明書を正確に読むことができなくなる，③製剤そのものの外観を認識することができなくなり，種々の医薬品を識別できないなどの問題が発生する．さらに味覚に関しては，高齢化に伴い，味らいの減少，閾値の変化が報告されているが，味覚変化は必ずしも医薬品の服用の容易さには影響せず,「味や匂いが不快」であるなど，第一印象で種々の医薬品の服用・使用を拒否することが考えられる．

高齢者に適した製剤とは？

a．高齢者の服薬の実態

それでは高齢者に適した製剤とはどのようなものであろうか？橋本は高齢者の服薬実態について首都圏の老人ホーム等に入居している男女410人に調査した[2]．その結果，朝の服用薬剤数について90％以上が「2剤以上の薬剤を服用している」と回答した．また，服用方法については「1錠ずつ服用している」と回答した者は17.7％,「2～3個ずつ何回かに分けて服用している」と回答した者は17.5％，それ以外の64.8％の者が「すべてまとめて服用している」と回答した．さらに，服用時に薬剤が喉につかえた経験を有する回答者は27.1％に上ることが明らかになった．

このような服用実態は1989年に杉原らにより行われた厚生科学研究「高齢者に投与最適な新規剤形および新規包装容器の作成研究（いわゆるシルバーサイエンス研究）」でも同様な服用実態が報告されており[3]，橋本らの報告はシルバーサイエンス研究から20年近く経過した現在でも同様な服用実態があることを示している．

シルバーサイエンス研究では既存の製剤の対する嗜好性に加え,「今後（将来）望まれる内服薬の剤形」としてプリン，ゼリー，キャンディー，ウェファー，ビスケット，ガムなど菓子様の製剤が望まれていることが明らかにされた．この研究結果を受け,「ビスケットウェハー状製剤」に対しては「口腔内即崩壊錠」として,「プリン，ゼリー，キャンディー，ガム状製剤」に対しては「ゼリー，グミ状製剤」として開発研究されてきている．

b．高齢者向け製剤開発を困難にする問題点

上述してきたように，高齢者の生理機能，身体機能の変化を考慮すると「嚥下能力の低下という面からは小さな錠剤や液剤」が適しているといえる．しかし,「手先の不自由さを考慮すると大きな錠剤など，一定以上の大きさを有する固形剤」が適している．高齢者向け製剤の開発には，この相反する要求を同時に満足しなければならない困難さがある．また，嚥下を容易にする粒子径，医薬品のpKa，安定性，製剤の崩壊性などの諸物性も考慮すべきであろう．さらに，製剤として考慮すべき特性として，①糖とナトリウムを極力減らす，②味，匂い，形，色，③包装・ラベル等に対する考慮が必要である．特に糖とナトリウムに関しては欧米では1回量あたり5 mEq以上のナトリウムを含有する製剤はラベルに注意書きが必要とされることから，現在大衆薬（OTC薬）の液剤の多くはナトリウムが添加されていない．

c．口腔内即崩壊錠の開発

口腔内即崩壊錠の利点は水なしで錠剤を服用できることである．シルバーサイエンス研究の結果を受け，大学・医療機関では寒天・ゼラチンなどを利用した乾燥ゲル（xerogel）を圧縮成形した錠剤や[4]，硫酸ナトリウム10水和物が33℃付近で結晶水を遊離し，硫酸ナトリウム自らが溶解する性質を利用した錠剤などの報告がある[5]．一方，製薬企業ではZydis®（凍結乾燥多孔性製剤），WOWTAB-DRY，SUITAB®技術などによりオンダンセトロン，ファモチジン，アムロジピンなどを含有する即崩壊性製剤が開発されている．

これら口腔内即崩壊錠の導入によって薬剤服用時の飲水量をコップ半分から1杯程度減らすことができたとの報告もあり[6]，多剤が併用される中，1剤でも水なしで服用できる薬剤があることは患者にとって大きな利点であると考えられる．

d．ゼリー状製剤の有用性に関する最近の検証

患者が複数の薬剤を同時に服用することに困難さを訴えた際，医療従事者はどのようなアドバイスをしているのであろうか．我々の調査によると，そういった場面ではプリン，ヨーグルト，飲料，服薬補助ゼリーなどを推奨していることが明らかになっている．また，既存の製剤とゼリー状製剤を服用性について比較した結果，ゼリー状製剤が最も服用しやすい製剤であるとの回答が得られ，ゼリー状製剤出現の期待は大きい．

大学．医療施設での研究としてはグリセロゼラチン[7]，カゼインナトリウム[8]，シルクフィブロイン[9]，ポリエチレンオキサイド[10]，ガム類，カラギーナン，ゼラチン，寒天などを使った製剤開発が試みられている．ゼリー状製剤に使用される高分子は多岐に渡るものではなく，実際製薬企業で研究開発されているゼリー状製剤もこれらの高分子を種々組み合わせた製剤が開発されている．

ゼリー状製剤に求められる条件として，加熱滅菌に耐えられる素材・医薬品であること，容易に服用できる適当な強度を有することなどが挙げられる．

図1に包装に工夫し，コンプライアンスの向上を図った「エアープッシュゼリー」の例を示す．本剤は包装容器内にゼリー充填部と加圧クリーンエア部を有しており，ゼリー充填部先端にあるＩノッチ部で開封し，加圧クリーンエア部を押すことによりゼリーを全量服用することができる工夫が施されている．

このようにゼリー状製剤はその基剤の選択もさることながら，包装容器も含めた開発が必要であり，服用コンプライアンスを向上する包装形態の開発が望まれる．

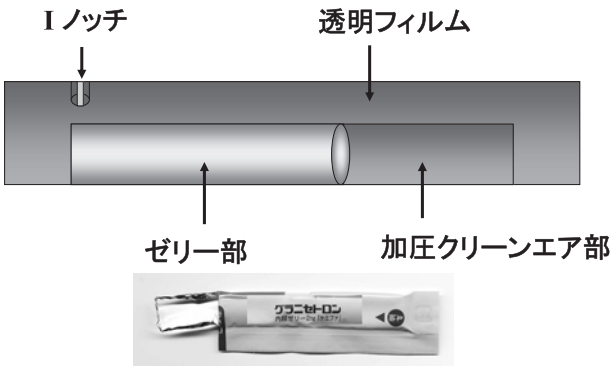

図1　エアープッシュゼリー製剤の包装

口腔ケアを支援する製剤

高齢者の口腔内乾燥症は

①加齢により咀嚼筋，口輪筋，頬筋など口内および口腔周囲の筋力が低下し，咀嚼機能が低下することにより唾液が十分に分泌されないこと，

②抗うつ薬（クロミプラミン，イミプラミン，フルボキサミンなど），抗不安薬（ジアゼパム，アルプラゾラム，ヒドロキシジンなど），向精神病薬（ハロペリドール，リチウムなど），抗パーキンソン薬（ビペリデン，トリヘキシフェニジル，レボドパなど），抗高血圧薬（カプトプリル，クロニジン，カルベジロールなど），抗ヒスタミン薬（ジフェンヒドラミン，アステミゾール，クロルフェニラミンなど），利尿薬（クロロチアジド，クロルタリドンなど），抗コリン作用薬（アトロピン，スコポラミンなど），抗痙攣剤（カルバマゼピンなど），鎮痛薬（イブプロフェン，フェノプロフェン，ナプロキセンなど），気管支拡張薬（アルプテロール，イソプロテレノール，イプラトロピウムなど）など，口腔乾燥を引き起こすことが知られている薬剤を服用すること

などが原因とされている．

その対策としては，水分補給，薬剤による唾液分泌促進，舌体操などによる唾液腺の刺激，粘膜保湿剤の噴霧または塗布による口腔ケアが知られている．

おわりに

これまで，高齢化による生理機能および身体機能の変化が服薬コンプライアンスに及ぼす影響，そして，高齢者に適した製剤についてその開発事例を交え，解説した．我々が現在行っている研究は高齢者向けの製剤開発に端を発していた．しかし，高齢者向け製剤に求められる①取り扱いおよび嚥下が容易な形状・硬さを有すること，②嚥下を容易にする適当量の水分が存在すること，③味

などのテクスチュアを満足するものであること，などの条件は，高齢者のみならず，小児をはじめとする広い世代の患者に求められる条件ではないかと考えるに至った．そこで，現在は「患者にやさしい製剤」の開発に取り組んでいる．その成果として服薬コンプライアンスおよび患者の生活の質（QOL）が向上することを願ってやまない．

引用文献

1）秦　葭哉ほか：高齢者の薬物療法．診断と治療，2001，p79.
2）橋本隆男：高齢者の服薬の実態と剤形に対する意識調査．Ther Res　2006; 27（6）: 1219–1225.
3）杉原正泰：高齢者に投与最適な新規製剤および包装容器．ファルマシア　2004; 30（12）: 1396.
4）伊東明彦：飲み込みやすいゼリー状製剤と吸水膨潤ゲル化型製剤．薬局　2000; 5185: 1408–1414.
5）渡辺　敦，花輪剛久，杉原正泰：高齢者に適する剤形の開発―水不要口腔内速溶解錠―．薬剤学　1994; 54: 103–110.
6）森友英治，牟田口瑞江：嚥下障害患者に対する速崩性錠剤の服用感に関する調査．日病薬誌　2003; 39（9）: 1135–1137.
7）花輪剛久，渡辺　敦，日高正人，杉原正泰，渡辺真紀，力久忠昭：高齢者向け新規製剤の開発―難消化性デキストリン含有ゼラチンゼリーの製剤化に関する基礎的検討―．病院薬学　1996; 22（5）: 433–443.
8）Watanabe A, Hanawa T, Sugihara M, Yamamoto K: Development and pharmaceutical properties of a new oral dosage form of theophylline using sodium caseinate for the possible use in elderly patients. Int J Pharmaceut 1995; 117: 23–30.
9）Hanawa T, Watanabe A, Tsuchiya T, Ikoma R, Hidaka M, Sugihara M: New Oral Dosage Form for Elderly Patients: Preparation and Characterization of Silk Fibroin Gel. Chem Pharm Bull 1995; 43 (2): 284–288.
10）Hanawa T, Masuda N, Mohri K, Kawata K, Suzuki M, Nakajima S: Development of Patient-Friendly Preparations: Preparation of a New Allopurinol Mouthwash Containing Polyethylene (oxide) and Carrageenan. Drug Dev Ind Pharm 2004; 30: 151–161.