

[短 報]

ウルソデオキシコール酸錠の一包化調剤における安定性についての検討

Stability of Ursodeoxycholic Acid Tablets in One-Dose Packaging

秋山 滋男^{*a}, 毎田 千恵子^{b,c}, 宮本 悦子^d, 松下 良^c, 玉井 郁巳^cSHIGEO AKIYAMA^{*a}, CHIEKO MAIDA^{b,c}, ETSUKO MIYAMOTO^d, RYO MATSUSHITA^c, IKUMI TAMAI^c^a 東京薬科大学薬学部薬学実務実習教育センター,^b 北陸大学薬学部, ^c 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科,^d 特定非営利活動法人健康・環境・教育の会アカンサス薬局[Received June 22, 2017
Accepted August 10, 2017]

Summary : Low medication adherence is a common problem for patients receiving drug therapy due to chronic diseases, where prescriptions are often prolonged. One-dose packaging is one approach for improving this situation. Although it is important to maintain drug quality in packaged preparations following dispensing, information regarding this subject is scarce in documents available from pharmaceutical companies, such as interview forms. Ursodeoxycholic acid tablets (*JP XVII*), which are frequently used for the treatment of chronic hepatic diseases, are also prescribed in one-dose packaging for more than 28 days. Accordingly, we observed changes in the appearance, and measured the mass and hardness of commercially available ursodeoxycholic acid tablets from eight original and generic drug companies in one-dose packaging over a period of two months, in order to assess and compare the stability of quality among the various tablet preparations.

Although the results indicated no gross changes in appearance, there was a tendency towards an increase in mass with increases in storage temperature among all tablet preparations, including those of the original manufacturers. Furthermore, for some preparations, the hardness test showed significantly reduced hardness under high temperature and humidity storage conditions after tablet packaging. Based on these results, in cases where drugs with one-dose packaging will be supplied to patients, we consider it necessary for pharmacists to give careful consideration to the choice of tablet preparation, and also to adequately explain the proper drug storage method to the patients.

Key words : ursodeoxycholic acid tablets, one-dose package, hardness, stability

要旨 : 慢性疾患に対する薬物療法では、処方日数が長期化することが多く、しばしば患者の服薬アドヒアランスが問題とされる。服薬アドヒアランスを向上するための方法の一つに一包化調剤がある。一包化調剤では、投薬後の薬剤の品質を保持することが重要であるが、製薬企業から入手可能なインタビューフォーム等の資料には情報量が少ない。慢性肝疾患の治療に頻用されているウルソデオキシコール酸錠 (*JP XVII*) も 28 日を超えて処方され、一包化調剤指示がみられる製剤である。そこで、先発医薬品及びジェネリック医薬品の 8 社の市販のウルソデオキシコール酸錠の一包化調剤について、外観の変化の観察、質量および硬度の測定を 2 か月間にわたって実施し、品質の安定性について比較検討した。

その結果、肉眼的には外観上、変化は認められなかったものの、質量では、先発医薬品を含めたすべての製剤で保管温度の上昇につれて増加する傾向がみられた。また、硬度試験では、一部の製剤において、分包後、高温多湿の条件下で保存した際、有意に硬度の低下を認めた。以上の結果、一包化調剤により患者に薬剤交付をする場合、薬剤師は製剤の選択に注意する必要性があり、また、患者に対し薬剤の保管方法を十分に説明する必要があることが示された。

キーワード : ウルソデオキシコール酸錠、一包化調剤、硬度、安定性

* 〒192-0392 東京都八王子市堀之内 1432-1

TEL : 042-676-5189 FAX : 042-676-5292

E-mail : nrt04801@nifty.com

緒 言

生活習慣病などの慢性疾患の患者や高齢者では服用する薬剤数が多く、飲み忘れや飲み間違いを防ぐ目的で一包化調剤されることが多い。患者アンケート調査において、一包化調剤により飲み忘れの患者の割合は減少することが示されている^{1,2)}。また、PTP (Press Through Pack) 包装シートから錠剤やカプセル剤を取り出すことが困難な患者³⁾にとっても服薬アドヒアランスを向上する目的で一包化調剤は有用である。これらの報告により超高齢社会が進む我が国では、患者の飲み忘れ防止を目的にますます一包化調剤の需要が高まってくるものと思われる。

一包化調剤は、病院や薬局において包装シートから取り出し、調剤され、患者に交付される。一般に一包化調剤に用いられる分包紙は包装シートに比べて水分が透過しやすいことから、患者に薬剤交付後の保管方法によっては製剤品質が損なわれる可能性がある⁴⁾。さらに、麻薬および向精神薬、新薬等を除き投薬日数に制限がないことから、慢性疾患の患者においては投薬日数が長期化している⁵⁾。病院・薬局で調剤に使用される分包紙の違い⁶⁾や患者に交付されてからの保管状況が個々に異なることが推測され、製剤品質の低下を生じる可能性がある。したがって、薬剤に関する情報を得たうえで一包化調剤をする必要がある。

一般に製剤の安定性情報はインタビューフォーム (IF) の「製剤に関する項目」等で開示されていることが多い。しかし、分包した状態での情報は不十分であり、患者に交付後の保管方法については情報提供はされているが、品質が保証されていることは確認できない。保険薬局薬剤師を対象とした調査においても、薬剤の長期投与に関する問題点として「デパケン®錠やアスバラ®カリウム錠等、品質劣化の点から在宅における長期保管に不適当な薬剤がある」ことが報告されている⁷⁾。薬剤師はこのような問題に対し、無包装状態における製剤の安定性に関する書籍⁸⁾が参考となるが、新たに発売された医薬品をはじめ、すべての医薬品情報が集積されていない。特に、特許が切れた後では複数の後発医薬品が市場に供給されることから、製剤間の安定性に違いが生じる可能性も考えられる。

本研究では、患者から一包化された錠剤で破損が

あるといった訴えのあった、長期処方になることの多い薬剤の一つであるウルソデオキシコール酸錠 (JP XVII) の先発医薬品および後発医薬品の、一包化調剤における製剤の安定性に及ぼす保管温度・湿度の影響について、質量および硬度の測定を行い、PTP 包装開封時と比較検討した。

方 法

1. 処方実態調査

当薬局において2014年11月から2015年5月末までの間にウルソデオキシコール酸錠を含んだ処方箋のうち、一包化調剤が行われている枚数、投薬日数を調査した。

2. 試験製剤

試験製剤は、先発医薬品 (A: ウルソ錠 100 mg Lot No: W533TA), 後発医薬品 (B: 全星薬品工業 Lot No: 866U, C: ニプロ Lot No: 14K641, D: テバ製薬 Lot No: BY1121, E: 日本ジェネリック Lot No: G141G10, F: 辰巳化学 Lot No: ZLDV, G: 沢井製薬 Lot No: 14804, H: 東和薬品 Lot No: A439) の市販品を購入し、使用した。

3. 一包化調剤薬の保存条件

全自動錠剤分包機は yuyama YS-TWIN-R93II, 分包紙は yuyama 140M セロポリ (20) 白帯を使用した。対象製剤を1錠ずつ分包した後、薬袋に入れ、患者への交付後の環境を想定して25℃相対湿度 (以下 RH) 50% および 40℃・RH65% の恒温恒湿器内 (YAMATO LOW TEMP INCUBATOR IL601) に保管した。分包後、2週間毎に8週目まで質量および硬度を測定した。また、実験期間中において適宜、実験室 (24.5 ± 0.5℃, 45.7 ± 9.0%), 各恒温恒湿器内 (25.3 ± 0.5℃, 48.8 ± 6.6%; 40.4 ± 0.5℃, 64.1 ± 4.4%) の温湿度を測定し、変動のないことを確認した (TANITA TT550; n=47)。なお、調剤室内の室温、湿度はそれぞれ 24.8 ± 1.4℃, 42.8 ± 3.4%, 分包機取出し口 (分包紙排出口) のそれは 30.9 ± 2.0℃, 27.5 ± 3.9% であった (n=66)。ウルソデオキシコール酸錠は、添付文書上 (貯法: 室温保存または気密容器・室温保存 (B, E)) 遮光の必要はないが、本実験は分包後は速やかに薬袋に入れ、恒温恒湿器 (遮光) で行った。

4. 外観変化の観察

分包後の製剤の目視にて、破損や砕け、ヒビ等の変化を確認した。

5. 質量試験・硬度試験

分包・保存後の各薬剤5包（5錠）を2週間ごとに取り出し、その質量（島津AUX120）及び硬度（モンサント型錠剤硬度計：池本理工工業（株）：A型）を測定した。

なお、硬度変化の評価は平成11年8月20日付「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）」（日本病院薬剤師会）61に準拠し、硬度変化が30%未満の場合は「変化なし」、硬度変化が30%以上で硬度が2.0 kg 重以上の場合は「変化あり（規格内）」、硬度変化が30%以上で硬度が2.0 kg 重未満の場合は「変化あり（規格外）」とした。

6. 統計学的処理

得られた実測値は平均±標準偏差で示した。2群間比較を行う統計解析には、Student's-t 検定を適用した。有意水準は1%未満とし、 $P<0.01$ を統計学的に有意差ありとした。

結 果

1. ウルソデオキシコール酸錠の投薬日数および一包化調剤数の調査

当薬局において2014年11月から2015年5月末までの間にウルソデオキシコール酸錠を含んだ処方箋の応需枚数は193枚、平均投薬日数は40日（3日～91日）で、31枚（16%）が一包化指示であり、投薬日数が28日以上枚数は26枚、そのうち一包化指示は22枚（84%）であった。

2. 外観変化

今回検討したすべての錠剤において、25℃・RH 50%、40℃・RH 65%の何れの条件においても8週目（56日）までに外観上の変化（破損や砕け、ヒビ等）は認められなかった。

3. 質量変化

各薬剤の質量の実測値および初期値（0週）に対する比率をTable 1に示す。各試験製剤において25℃・RH 50%の条件下では大きな質量変化は認められなかったものの、40℃・RH 65%の条件下では質量が増加する傾向にあった。

Table 1 先発医薬品Aと後発医薬品B～Hの分包後の質量変化

薬剤	質量変化（%）				
	0 週	2 週目	4 週目	6 週目	8 週目
A	100.00 ± 0.43	100.83 ± 1.07	100.63 ± 0.53	100.73 ± 0.73	101.03 ± 0.86
		101.23 ± 0.67	101.28 ± 0.70	102.26 ± 0.52	102.70 ± 0.47
B	100.00 ± 0.88	99.58 ± 1.20	101.43 ± 1.57	101.02 ± 0.99	100.41 ± 0.75
		101.18 ± 1.01	102.37 ± 1.62	101.51 ± 1.09	102.66 ± 0.40
C	100.00 ± 2.21	99.84 ± 1.66	100.23 ± 1.07	99.44 ± 0.99	100.34 ± 1.67
		100.16 ± 1.27	99.54 ± 1.28	99.93 ± 1.64	99.76 ± 1.82
D	100.00 ± 0.60	100.10 ± 0.42	99.59 ± 0.22	99.82 ± 0.76	100.38 ± 0.45
		100.66 ± 0.43	101.73 ± 0.35	101.23 ± 0.51	101.24 ± 0.42
E	100.00 ± 0.39	99.75 ± 0.38	99.66 ± 0.42	100.03 ± 0.44	99.46 ± 0.63
		100.95 ± 0.93	100.79 ± 0.73	100.91 ± 0.74	100.63 ± 0.22
F	100.00 ± 0.68	99.37 ± 0.76	99.51 ± 0.63	100.29 ± 1.03	100.65 ± 0.55
		100.44 ± 0.74	100.91 ± 1.10	100.49 ± 0.86	101.19 ± 0.75
G	100.00 ± 0.50	99.43 ± 0.47	99.09 ± 0.33	99.09 ± 1.02	99.36 ± 0.73
		100.49 ± 0.98	99.90 ± 0.77	100.33 ± 1.24	100.88 ± 0.89
H	100.00 ± 0.78	99.75 ± 0.50	100.43 ± 0.75	99.97 ± 0.64	100.36 ± 0.62
		101.29 ± 0.72	102.02 ± 0.41	101.24 ± 1.23	101.96 ± 0.76

25℃・RH50%（上段）、40℃・RH65%（下段） Mean ± SD (n=5)

4. 硬度変化

Table 2-1 には硬度の実測値、及び Table 2-2 には分包直後の測定値に対する硬度の変化率 (%) を示す。検討したすべての製剤において硬度は経時的に低下する傾向にあり、2 週目では 25℃・RH 50%；14~27%，40℃・RH 65%；26~35%，8 週目では 25℃・RH 50%；14~30%，40℃・RH 65%；33~46%の低下が認められた。低下率はいずれの製剤でも 40℃・RH 65%で保管した場合に大きく観察された。硬度変化では 2.0kg 重以上に該当する製剤は認

められなかったものの、40℃・RH 65%では、2 週目ですでに 30%を超えて低下する製剤も認められた。製剤間の比較では、0 週に最も硬度の小さかった東和薬品 H の 40℃・RH 65% 8 週目において、分包前の 5.41 kg が 3.26 kg にまで低下していた。また、先発医薬品 A を含めた、全星薬品工業 B、ニプロ C、東和薬品 H は経時的に硬度の変化率の低下を示し、いずれも硬度変化 30%以上であった。

Table 2-1 先発医薬品 A と後発医薬品 B~H の硬度の変化

薬剤	硬度 (kg)				
	0 週	2 週目	4 週目	6 週目	8 週目
A	11.69 ± 0.59	9.99 ± 0.98*	10.86 ± 0.15	9.51 ± 0.50*	9.86 ± 0.78
		8.21 ± 0.33*	7.41 ± 0.56*	7.97 ± 0.31*	6.94 ± 0.14*
B	8.48 ± 0.50	6.23 ± 0.42*	7.21 ± 0.54*	5.97 ± 0.10*	5.97 ± 0.22*
		5.55 ± 0.73*	5.39 ± 0.55*	4.61 ± 0.48*	4.62 ± 0.58*
C	5.89 ± 0.40	4.92 ± 0.53	4.98 ± 0.73	4.79 ± 0.46	5.09 ± 0.52
		4.35 ± 0.90	4.58 ± 0.43*	3.87 ± 0.50*	3.95 ± 0.16*
D	9.10 ± 0.90	9.40 ± 0.41	8.81 ± 0.56	9.30 ± 0.49	8.43 ± 0.57
		7.02 ± 0.09*	6.75 ± 0.33*	7.35 ± 0.53	7.95 ± 1.77
E	10.69 ± 0.40	10.63 ± 0.47	9.85 ± 0.23	10.43 ± 0.55	9.62 ± 0.50
		7.80 ± 0.43*	8.23 ± 0.44*	7.95 ± 0.58*	8.96 ± 0.92*
F	7.69 ± 0.46	8.72 ± 0.82	8.32 ± 0.48	7.93 ± 1.17	8.31 ± 0.44
		7.10 ± 0.77	7.35 ± 0.48	6.93 ± 0.44	8.26 ± 0.45
G	8.79 ± 0.64	8.92 ± 0.73	8.01 ± 0.33	8.12 ± 0.46	7.78 ± 0.37
		5.99 ± 0.13*	6.98 ± 0.46	6.86 ± 0.51	7.09 ± 0.24*
H	5.41 ± 0.85	5.61 ± 0.95	5.42 ± 0.86	5.40 ± 0.80	5.74 ± 0.50
		3.56 ± 0.34*	3.89 ± 0.54*	3.71 ± 0.44*	3.26 ± 0.32*

25℃・RH 50% (上段), 40℃・RH 65% (下段) Mean ± SD (n=5)

*P<0.01 0 週目との比較 (Student's-t)

Table 2-2 先発医薬品 A と後発医薬品 B~H の硬度の変化率

薬剤	硬度変化 (%)			
	2 週目	4 週目	6 週目	8 週目
A	70.25 ± 4.02	63.39 ± 7.53**	68.20 ± 3.93**	59.33 ± 1.93**
B	65.42 ± 13.24**	63.61 ± 10.28**	54.43 ± 10.49**	54.50 ± 12.54**
C	73.82 ± 20.68	77.72 ± 9.39	65.64 ± 13.04**	66.99 ± 3.98**
D	77.14 ± 1.25	74.20 ± 4.87	80.77 ± 7.25	87.41 ± 2.23
E	73.00 ± 5.50	77.01 ± 5.36	74.39 ± 7.34	83.84 ± 9.82
F	92.33 ± 10.91	95.58 ± 6.57	90.07 ± 6.39	107.46 ± 5.50
G	68.10 ± 10.78**	79.43 ± 1.89	78.00 ± 6.64	80.71 ± 7.18
H	65.84 ± 9.63**	71.98 ± 13.88	68.61 ± 11.82**	60.33 ± 9.82**

40℃・RH 65% Mean ± SD (n=5) ** 硬度変化 30%以上

考 察

錠剤は通常 PTP 包装により気密性が保持されることで吸湿、紫外線などによる品質の低下を防ぐように設計されており、無包装状態になった状態から湿度や温度等の影響を受け、硬度や主薬の溶出率が変化することが報告されており⁹⁾、薬物動態にも影響を及ぼす可能性も示唆されている。

今回検討したウルソデオキシコール酸錠は、先発医薬品および後発医薬品を含めて 8 社から発売されている。ウルソデオキシコール酸錠は慢性肝臓疾患において標準的治療薬であり、2009 年の長期処方に関する調査では、肝疾患治療薬において 30 日以上を超える投薬日数の割合が 55.1%と処方の半数以上が 30 日以上以上の投薬日数となっており、長期間にわたり使用される薬剤である¹⁰⁾。そのため、服薬アドヒアランス向上のために一包化されることも多く、分包状態での薬剤の安定性を確認したうえで一包化調剤することは非常に重要である。

本試験結果では何れの条件においても 8 週目までに外観上の変化（破損や砕け、ヒビ等）は認められなかった。また、質量変化の検討では、各製剤の大きな質量変化は認められなかったものの、保管温度、特に高温下での保管が錠剤の質量に影響を及ぼしていることが示されたことから、長期間の保管により錠剤が水分を吸湿している可能性が示唆された。

各製剤のインタビューフォーム（以下、IF）を確認した結果、無包装状態の試験データ（硬度）については 2 製剤（全星薬品工業 B、ニプロ C）にはその記載は認められなかった。今回の試験においては、40℃・RH 65%での条件下で全星薬品工業 B は 2 週目より硬度が低下し、30%以上の硬度低下を有意に認めた。ニプロ C では 4 週目より硬度が低下し、30%以上の硬度低下を有意に認めた。これらの結果より、製剤の安定性を判断する指標として硬度に関するデータを IF に記載することは極めて重要であることが示唆された。

また、他の 6 製剤のうち、2 製剤（沢井製薬 G、東和薬品 H）については 40℃・RH 65%条件下で 2 週目に硬度が 30%以上低下すること、先発医薬品 A では同一条件下で 4 週目、さらに別の 1 製剤では 6 週目に硬度が 30%以上低下することが示された。これらの結果から、前述の「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）」（日本

病院薬剤師会）61 に準拠し、硬度変化が 30%以上で硬度が 2.0 kg 重以上の場合の「変化あり（規格内）」に合致する製剤は 8 製剤中 5 製剤も認められ、そのなかには先発医薬品も含まれていた。

IF では無包装状態での硬度試験（40℃・RH 75%）で安定性が保持されていることが示されている場合であっても、今回行った IF の条件より緩和した条件での試験では製剤によっては有意に硬度低下を示すものも認められた。高温かつ多湿条件で保存した場合、製剤の安定性に問題のある薬剤があることが報告^{11, 12)}されており、今回の結果からも保管においては、高温かつ多湿での保管を避ける必要があることが示唆された。

第十七改正日本薬局方のウルソデオキシコール酸錠の貯法には気密、密閉容器と記載されていることから、一包化での保管の際には注意が必要であると言える。本結果からも、先発・後発医薬品を問わずウルソデオキシコール酸錠の一包化調剤では、保管条件によっては錠剤の品質の劣化が生じることが示唆された。

一包化調剤後、長期間保管した薬剤を開封する際、分包紙内で薬剤が砕け、患者が開封時に正確な用量を服薬できない可能性がある。従って、ウルソデオキシコール酸錠を含む長期の処方を一包化調剤し患者に交付する場合には、薬剤師は患者に対して保管方法を十分に説明する必要があると考える。また、薬剤師は製剤の選択に対して配慮するとともに、製薬企業に対し製剤の安定性に関する情報の開示を求める必要があると考えられる。

本論文の内容は、第 25 回日本医療薬学会年会（2015 年 11 月 22 日、横浜）で発表した

謝辞

本研究において統計解析にご協力いただきました群馬県済生会前橋病院医師、青木智之氏に深謝いたします。

利益相反（COI）の開示

本稿作成に際し、開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 吉岡三郎, 北本亜紀, 金澤佐織ほか. 高知医科大学病院における一包化調剤に対する外来患者意識

- 調査と調剤過誤に与える影響. 医療薬学, 2001 ; 27 : 356-62.
- 2) 長谷川浩平, 栗谷良孝, 足立充司ほか. 服薬コンプライアンスのさらなる向上と薬剤管理指導業務—患者の好む薬とは—. 医療薬学, 2008 ; 34 : 800-4.
- 3) 高木明佳. 末梢神経障害に対して内服の一包化で対応した一症例. 月間薬事, 2013 ; 55 : 151.
- 4) 廣谷芳彦, 瀬名波宏昌, 浦嶋庸子ほか. タムスロシン塩酸塩口腔内崩壊錠の開封後および自動錠剤分包機による調剤後の安定性評価. 医療薬学, 2012 ; 38 : 568-75.
- 5) 個別事項 (その4 薬剤使用の適正化等について). 中央社会保険医療協議会資料. 平成27年11月6日.
- 6) 高山明, 越川富雄, 斉藤一文字ほか. 散剤の吸湿とその防止に関する研究—保存条件, 包装材料の影響—. 病院薬学, 1985 ; 11 : 414-8.
- 7) 川影逸郎, 林弘祐, 高取吉太郎. 錠剤の硬度および崩壊度の吸湿による経日変化. 病院薬学, 1977 ; 2 : 208-15.
- 8) 西岡豊, 大坪健司, 木平健治ほか. 錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報 改訂第6版. 大阪: 医薬ジャーナル社; 2011. p1-462.
- 9) 武隈洋, 高地里佳, 石坂悠ほか. 開封後のスタチン製剤の安定性に及ぼす光・温度・湿度の影響. 医療薬学, 2014 ; 40 : 135-46.
- 10) 武藤正樹. 長期投薬と保険薬局機能 とくに分割調剤の可能性に関する研究. 報告書. 日本薬剤師会; 2009.
- 11) 井戸田陽子, 萩原健弘, 斉藤早知ほか. 無包装状態における経口製剤の安定性の検討. 医療薬学, 2014 ; 40 : 304-9.
- 12) 大塚邦子, 宇佐美英治. アトルバスタチンカルシウム錠後発品の製剤特性に与える保存環境湿度の影響. 臨床医薬, 2012 ; 10 : 1009-20.