

薬局薬剤師が実践する服薬支援としての

一包化調剤に伴う製剤的な諸問題の検討

Consideration of Identifying Pharmaceutical Problems Associated with

Unit-dose Packages as Medication Supports by Community Pharmacists

平成 26 年度論文博士申請者 山崎 紀子 (Yamazaki, Noriko)

指導教員 石井 文由

薬局薬剤師の重要な役割のひとつは、患者が安全に薬を服用できるように支援することである。高齢者の中には、手指の障害、嚥下機能の障害、記憶力・理解力の低下などから、錠剤の半分調剤、錠剤の粉碎など、薬剤師の支援が求められている。加速する高齢化社会のなかで、患者が薬剤の飲み忘れや飲み間違いを防止する目的で、同じ服用時点の薬剤をひとまとめにした一包化調剤が繁用されている。薬剤師は、複数薬剤の有効性・安全性を確認した上で一包化調剤を実施する。しかし、患者交付後の薬剤保存方法により、製剤の安定性が低下する可能性が指摘されている。

今回、医療現場で発生しているいくつかの事例を通して製剤的視点から問題点を抽出し、その原因と対応策の提言について検討した。さらに、その結果を医療現場にフィードバックし、その有用性を検証することを目的に研究を遂行した。

第一章 一包化における製剤の崩壊性に関する研究

本研究は、近隣の医療機関から「ファモチジン口腔内崩壊錠を一包化包装した際に先発医薬品と比べ崩壊しやすい後発医薬品がある」という問題

提起を受けたことから始まった。ファモチジン錠はヒスタミン H₂ 受容体拮抗薬であり、胃潰瘍や十二指腸潰瘍の治療薬である。本製剤は、高齢者や嚥下困難者のために口腔内崩壊錠の剤形でも広く用いられているが、手指の障害等により PTP 包装のままでは服薬が困難な場合に一包化包装を施し、薬剤を交付している。一方、薬局薬剤師は医療費削減に向け国が推奨する後発医薬品（Generic Drug：GE）の使用促進に寄与する役割を負っている。このような状況において、先発医薬品から GE に変更し、さらに一包化調剤を行ったことで製剤崩壊の問題が生じたものである。そこで、本研究では、ファモチジン口腔内崩壊錠の GE を一包化調剤した際に生じる問題点の把握とその対応策の提言について検討した。¹⁾ まず、製剤の崩壊原因は製造時に添加される結合剤が最も関連していると考え、先発医薬品（ガスター®D 錠 10mg）と異なる組み合わせの結合剤が含有されている GE（6 製品）について、一包化後、保存 8 週間までの製剤特性（硬度、溶出性および崩壊時間）の経時的変化を測定した。

その結果、GE 承認時の審査対象である溶出性は全ての製品が判定基準内であった。しかし、硬度は PTP 包装開封直後に比べ約 55% 低下し (Figs. 1-2)、崩壊時間に関しては 1/5 程度まで短くなる製品を見出した (Figs. 3-4)。この硬度低下や崩壊時間の短縮は、製剤中の添加物の組成の差に起因していると考えられた。

そこで、結合剤に着目すれば崩壊しやすい製剤を見出すことが容易であると考えたが、薬局で入手可能な添加物情報のみではその点を確認することは困難であり、公表されていない結合剤の含有量、打錠圧、造粒法等が複合的に影響している可能性が高いと考えられた。本研究で得た知見は、患者に対しては、崩壊した製剤を服用することは問題がないという情報の提供、薬局内においては、医療現場で公表されている最新情報を最大限に用い

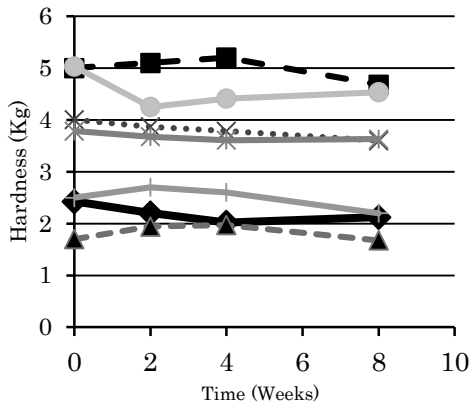


Fig.1 PTP包装で保管した時の硬度変化(mean±S.D.)

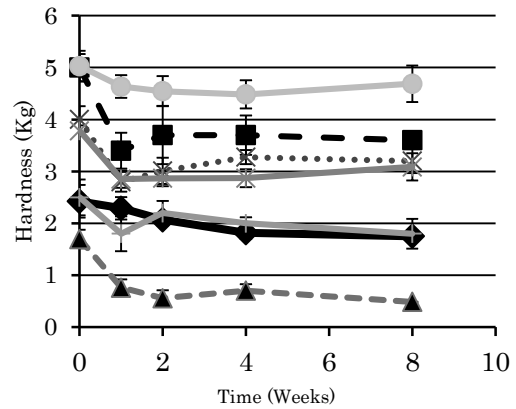


Fig.2 一包装包装で保管した時の硬度変化(mean±S.D.)

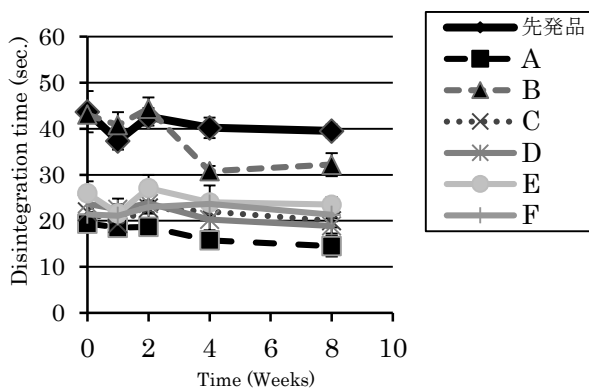


Fig.3 PTP包装で保管した時の崩壊時間(mean±S.D.)

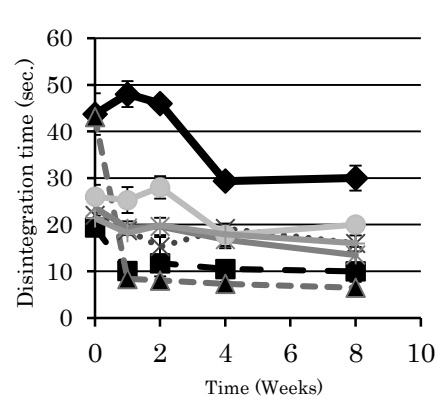


Fig.4 一包装包装で保管した時の崩壊時間(mean±S.D.)

た GE の選択、口腔内崩壊錠必要性の再検討、患者宅における保管管理指導の徹底にフィードバックできている。このように、医療現場で生じる問題を抽出し、薬局と大学が連携して対応策を立案し、その結果を医療現場に応用することができた。

第二章 一包装における製剤の色調変化と含有量に関する研究

製剤の中には時間の経過とともに光・温度・湿度、その他の物理化学的要因から剤形表面の色調が変化する場合がある。これらの変化に対して患者が薬剤に不安や疑念を抱くことは服薬を拒む原因につながると考えられる。一方、薬局においては患者が容易かつ確実に服薬出来ることを最優先に考え、あえて製薬会社が推奨しない調剤方法により薬剤を交付する場

合がある。さて、バファリン配合錠 A81（アスピリン 81mg 含有）は、吸湿により分解されるためヒートシールのまま患者に交付すること、アスピリンの分解率が 3%を超えると規格外になることが添付文書等に明記されている。しかし、服用対象者は高齢者であり、剤数の多さ、ヒートシール開封の困難さ等の理由から、飲み忘れや飲み間違い、開封の煩わしさなどの問題をかかえている。そこで、薬局薬剤師は一包化包装にて患者に薬剤を交付することがある。その結果、時間の経過とともに製剤表面の色調が変化する傾向がある。本研究では、本製剤を一包化包装後、保存した場合に生じる色調変化とその対応策について検討した。²⁾ まず、医療現場において実際に本製剤の一包化調剤がどの程度行われているのか、また、色調変化によりどの程度製剤が廃棄されているのかという点について現状調査した後に、その結果を踏まえた検証実験を行った。まず、24 施設に対してアンケート調査したところ、患者の利便性を考慮して一包化調剤を行っている施設は 58%、そのうち 86%は色調変化が原因で薬剤を処分した経験があることがわかった。なお、廃棄の判断は薬局薬剤師の個人的主観で行われていた。これらの結果より一包化調剤された際の安定性試験の実施が必要であると判断し、本製剤をヒートシール開封直後に一包化調剤し、医療現場にて一包化薬の包装方法として使用されている缶、プラスチックパック、乾燥剤、アルミパック等を用いて保管した。測定期間は 12 週間とし、アスピリンの分解率は高速液体クロマトグラフィーを用いて測定し、また色調変化は分光測色計を用いて測定した。病院薬局内の平均温湿度である温度 27℃・湿度 65%の環境において保存したところ、各種包装方法により製剤の安定性を保持する期間に相違がみられた。一方、温度 27℃・湿度 55%の環境における実験では、湿度 65%のそれに比べアスピリン分解が抑制され、安定性の保持期間が延長されていることが確認された(Fig.5)。

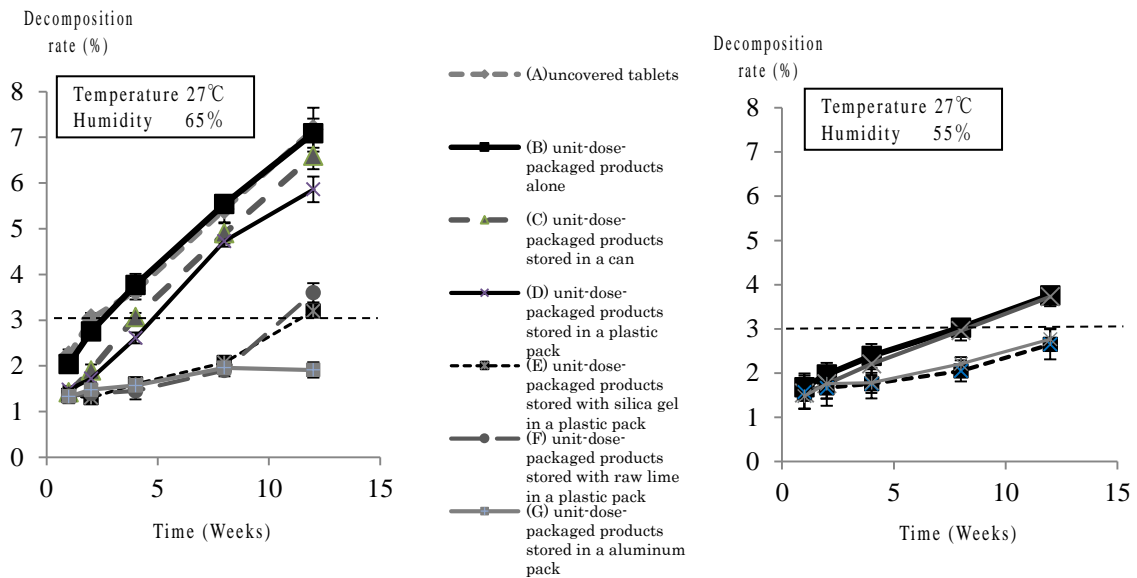


Fig.5 各種保存方法とアスピリンの分解率の関係(mean±S.D.)
(実験開始時の分解率 1.3%)

なお、本実験よりアスピリンの分解率と色差には相関関係があり、色差 1.5NBS 単位（米国標準局単位）以上で **noticeable**（かなり変化を感じる）と表現される色調以上の製剤は、アスピリン分解率が既に 3%を超えているか、あるいはあと数日で 3%に近づき規格外になることが予測できた（Fig. 6）。本製剤における色調変化は、製薬会社が推奨しない一包化包装を施すことに起因すると思われる。しかし、患者が容易かつ確実に服薬出来ることを優先に考え、一包化包装を施しても最大限の安定性を保つための対応策について検討した。すなわち、薬局内において、本製剤の一包化カセット中止、予製調剤の見直し、環境管理、プラスチックパック・乾燥剤の導入をただちに取り入れたところ、色調変化による廃棄医薬品の減少という期待した成果を得ることができた。また、患者交付直前まで薬局内で適正管理が可能となり、患者宅における医薬品管理指導を行うことで色調変化に関する患者相談はほぼなくなった。このように医療現場でかかえている問題を、実験機器を備えた大学との連携・共同研究を展開することにより解決策が提案できた。本研究は実際に医療現場で調剤に携わっている

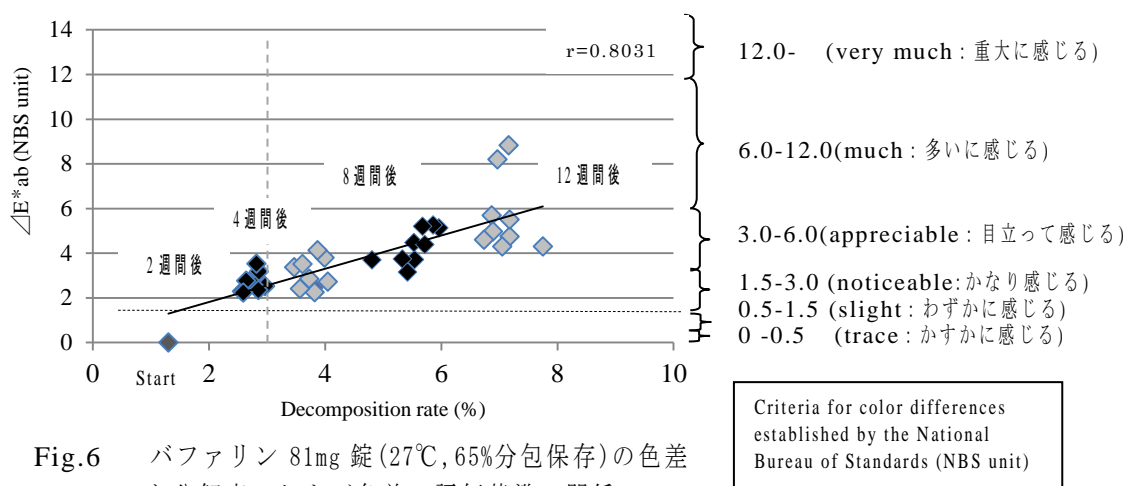


Fig.6 バファリン 81mg 錠 (27°C, 65%分包保存)の色差と分解率、および色差の評価基準の関係 (実験開始時の分解率 1.3%)

薬剤師しか気付かない「製薬会社の意向と医療現場のニーズとのギャップ」を埋める解決策の提示と医療現場へのフィードバックを可能にした。

総括

本研究は、一包化調剤を行うことで製剤の崩壊や色調変化が生じるという製剤的な問題を取り上げ、主要原因の検証実験を経て、その対応策を提示する概念的プロセスを展開した。そして研究結果より、患者に薬剤交付前の薬局内での対応、交付後の薬剤管理等に関する患者指導を実践したところ、提起された問題は有効に解決することができ、薬局および患者に貴重な情報提供することができた。本研究結果は、患者が自宅で安心して健康な日常生活を送るために、自己管理により確実に服用することが出来る一包化薬の調製を検討する際の一助となることが期待される。

参考文献

- 1) Yamazaki N., Iizuka R., Miyazawa S., Wada Y., Shimokawa K., Ishii F., *Drug Discov. Ther.*, **6**, 263-268 (2012).
- 2) Yamazaki N., Taya K., Shimokawa K., Ishii F., *Int. J. Pharm.*, **404**, 325-330 (2011).