アセトアミノフェン含有一般用医薬品の 物理薬剤学的安定性

太田美鈴^{*1,4}, 高橋由里², 深水啓朗³, 伴野和夫³, 岩田政則², 日高慎二¹

日本大学薬学部薬剤師教育センター¹, 日本薬科大学統合医療教育センター²

日本大学薬学部薬剤学ユニット³, あすなる薬局⁴

Physico-Pharmaceutical Study on Stability of Over-The-Counter Drugs Containing Acetaminophen

Misuzu Ota^{*1,4}, Yuri Takahashi², Toshiro Fukami³, Kazuo Tomono³,
Masanori Iwata² and Shinji Hidaka¹

The Pharmacist Education Center, School of Pharmacy, Nihon University¹,

The Education Center for Integrative Medicine Nihon Pharmaceutical University²,

Research Unit of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Nihon University³, Asunaro Pharmacy⁴

[Received December 16, 2009]
[Accepted March 23, 2010]

Very little information is provided with OTC drugs and unlike prescription products, they do not have package inserts or interview forms. The purpose of this study was to examine the stability of 5 acetaminophen-containing OTC drugs by observing temporal changes in their characteristic physico-pharmaceutical parameters (hardness, mass, elution, drug migration) when they were preserved under conditions in which temperature and humidity were altered. From the results, it was assumed that 3 of the 5 drugs were affected by temperature and humidity, and that it was difficult to maintain stability when they were taken out of their packages. In particular, the drugs seemed to be more adversely affected the higher the temperature was and changes in parameters were greater. Also, the results of an elution test conducted after 24 hours of storage suggested that there was deterioration in 3 of the products.

In conclusion, our findings clearly showed that patients need adequate explanation on how to keep OTC drugs.

Key words over-the-counter drugs, acetaminophen, chewable tablet, quality test

緒 言

近年、医療費の高騰が問題視され、医療保険制度の見直しとともに、セルフメディケーションの有用性が指摘されるようになった¹⁾。

一般用医薬品(以下、OTC薬と略す)は、処方せんを必要とせずに薬局・薬店で薬剤師等から購入することが可能であり、患者や顧客にとって有用な医薬品である。医療用医薬品とOTC薬は、当初薬事法でも明確に区別されておらず、2009年6月に薬事法改正により登録販売者制度が導入されて、第1～3類に分類されたことに加えて薬剤師を介さずに多くのOTC薬の購入が可能となった。しかしながら、OTC薬は添付文書を含めて医薬品の製剤特性に関する情報が少ないこと、購入後に添付文書を注意深く読む患者が少ないことなどから、患者

にとって適正使用の面で問題は多い。薬剤師等に対する製薬企業からの情報の提供も少なく、医療用医薬品のような情報を収集することはきわめて困難である。

第2類医薬品の多くは、スイッチOTC薬である第1類医薬品と異なり、厚生労働省が定めた使用実態試験(Actual Use Trial)は行われていないが、医療用と同じ成分を含有する製剤であり、非薬剤師によって供給されると相互作用などの面において問題が生じることが危惧される。アセトアミノフェンは第2類医薬品に分類されており、医療用としても比較的緩和な鎮痛作用を有し、消化管に対する刺激作用も比較的少ないなどの理由から、内服剤のみならず坐剤としても汎用されている薬物である。また、アセトアミノフェンは頭痛、神経痛、腰痛症、筋肉痛、月経痛、分娩後痛、歯痛、急性上気道炎における解熱・鎮痛、等の適応症を有している。小児においては、アスピリンなどの非ステロイド性抗炎症薬

* 千葉県船橋市習志野台 7 7 1; 7 7 1, Narashinodai, Funabashi-shi, Chiba, 274 8555 Japan

(NSAIDs : Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs)がインフルエンザ脳症の増悪が懸念されることから、アセトアミノフェンは小児用解熱鎮痛薬として汎用されている。

アセトアミノフェンを含有する OTC 薬は、普通錠や坐剤の他、水なしで服用できる口腔内崩壊錠などの剤形が汎用されている。チュアブル錠は、アセトアミノフェンの苦味をマスキングすることが可能であるとされており^{2,3)}、小児のみならず、嚥下困難な高齢者への応用も可能である。また、医療用医薬品では口腔内崩壊錠としてのアセトアミノフェン製剤は販売されていない。したがって、高齢者の在宅治療においても汎用可能であり、幅広い年齢層で使用されることが予想される。今後、製剤の保管を含めた適正な使用に関する情報の提供がより一層重要になると考えられる。

一方、OTC 薬の承認申請時に必要な資料は、新有効成分含有製剤を除いて既承認の医薬品、または既承認の一般用医薬品の有効成分を主成分とする医薬品である場合、長期保存試験、過酷試験、加速試験の結果を必ずしも提出する必要がない。加えて、これまでに安定性を比較検討した報告もほとんどない。

著者らは、アセトアミノフェン含有経口製剤をあげ、物理薬剤学的保存、安定性と薬物溶出性についてその劣化原因となる温度と湿度の影響について検討した。

方 法

1. 試料

本研究においてアセトアミノフェン含有 OTC 薬は 50 音順に、こどもりんぐるさっと(50 mg, 佐藤製薬(株))、小児用バファリン(33 mg, ライオン(株))、タイレノール A(300 mg, ジョンソン・エンド・ジョンソン(株))、タイレノール FD(150 mg, ジョンソン・エンド・ジョンソン(株))、タイレノール FD 小児用(50 mg, ジョンソン・エンド・ジョンソン(株))を使用した。対象製剤の小児用バファリンが SP 包装で、それ以外はピロー包装と PTP 包装の併用である。これらのロット番号を表 1 にまとめた。本文中においては、これらの製剤をランダムに製剤 A, B, C, D, E と表記した。製剤 A, B, および E は口腔内崩壊錠、C, および D は普通錠である。試料はいずれも同時に購入し、同一ロットにて試験を行った。アセトアミノフェン標準物質としては、試薬 1 級品(和光

純薬(株))を使用した。

2. 測定法

1) 製剤の保存

主薬の放出に影響を与える要因として温度と湿度をあげた。測定にあたり製剤を PTP または SP 包装から取り出し、ただちに恒温恒湿器 LH 21 11 M(ナガノサイエンス(株))を用いて 7 日間保存した。製剤の保存にあたり、複合実験計画法^{4,5)}により温度(X1, 20 ~ 80)と湿度(X2, 40% ~ 95%)の 2 要因を同時に変化させて設定した(図 1)。開始前, 1 日後, 3 日後および 7 日後に製剤の物理薬剤学的特性値を測定した。

2) 測定項目

㊦ 硬度

製剤の硬度は、モンサント硬度計(ミナトメディカル(株))を用いて測定した。測定は 6 回行い、得られた平均値を製剤の硬度とした。

㊦ 質量

製剤の質量は、電子天秤(Sartorius LA 230 S)を用いて測定した。測定にあたり、得られた試験開始前と保存後の質量の差を求め、その 6 回の平均値を製剤の吸水量とした。

㊦ 製剤の表面変化

製剤の表面を、実体顕微鏡 SZ 61(オリンパス(株))を用

条件	X1	X2	°C	%
1	1.41	0.00	80.0	68.0
2	0.00	-1.41	50.0	40.0
3	-1.41	0.00	20.0	68.0
4	0.00	1.41	50.0	95.0
5	0.00	0.00	50.0	68.0

図 1. 複合実験計画法

温度は 20 ~ 80 湿度は 40% ~ 95% で検討した。
X1 に温度, X2 に湿度の条件を設定した。

表 1. 試料の含量および製造ロット番号

製剤	含量 (mg)	製造ロット番号
製剤 A	150	D024
製剤 B	50	D007
製剤 C	300	H01HC
製剤 D	33	70851
製剤 E	50	WTXX

いて撮影してその表面の経時的変化を肉眼的に観察した。

①含量試験

日本薬局方の含量試験の項目に従って実施した。測定にあたり、アセトアミノフェン原末を崩壊試験法第1液に溶解し、10, 30, 50 mg/L のアセトアミノフェン標準液を調製した。244 nm における吸光度を分光光度計 UV 2200((株)島津製作所)を用いて測定して検量線を作成した。製剤中のアセトアミノフェン含有量を測定するために、製剤をめのう乳鉢・乳棒で粉碎した後、溶出液 100 mL を入れたビーカーに投入した。さらにマグネチックスターラーで1時間攪拌して試験液を得た。本液を溶出液で10倍に希釈した後、0.2 μ m のフィルターを介して採取したる液の吸光度を測定して検量線よりアセトアミノフェン量を求めた。測定は3個の試料で行い、その平均値を製剤の主薬含有量とした。

②溶出試験

上記①～④の結果を基に、24時間保存後の製剤について溶出試験を実施した。日本薬局方のアセトアミノフェンの項目に従い、パドル法を準用して溶出液には崩壊試験第1液、パドル軸は50回転/分とした。経時的(5, 10, 15, 20, 30分後)に溶出液を5 mL 採取し、分光光度計で溶出液の吸光度から濃度を算出した。6個の試料について測定し、溶出量(平均 $\pm$ S.D.)を求めた。溶出試験の結果から、溶出曲線下面積(AUC₀₋₃₀)および平均溶出時間(MDT)を求め、各製剤を比較検討した。

③硬度、溶出性変化の予測

温度(X1)および湿度(X2)を説明変数とし、測定開始1日目の硬度(Y1)および溶出曲線下面積(AUC₀₋₃₀)(Y2)を従属変数として重回帰分析を実施し、Y1 および Y2 の予測を試みた。

④統計学的処理

溶出パラメータの算出は、山岡ら⁶⁾のプログラムを用いた。重回帰分析およびその他の統計学的処理は、高山ら⁵⁾のプログラムを使用した。

⑤HPLC 測定

主薬の分解物の有無を確認するため、HPLC により測定した。測定条件は移動相：メタノール・1% 酢酸含有リン酸緩衝液(KH₂PO₄)(5:95, v/v)、カラム：Hypersil BDS 5 C18 colum(250 mm $\times$ 4.6 mm Chemo Scientific Co., Ltd)、カラム温度：40℃、流速1.5 mL/min、検出波長：242 nm、注入量：20 μ L とした。測定装置は、ポンプ：LC 20 AB((株)島津製作所)、オートサンプラー：SIL 20 A((株)島津製作所)、システムコントローラー：SCL 10 A vp((株)島津製作所)、検出器 SPD 20 A((株)島津製作所)、カラムオープン CTO 20 A((株)島津製作所)を用いた。試料は、溶出試験の結果を参照し、溶出性の低下が顕著であった製剤 B の保存開始前と条件1にて保存開始後に実施した。

結 果

1. 硬度

各保存条件における7日間の硬度変化率を図2に示す。アセトアミノフェン OTC 薬の測定開始時における硬度を100%として、各製剤の平均値から測定開始時と比較した。製剤 A は、保存条件2において試験開始時の硬度を維持したが、湿度が68%である保存条件3および5では60~80%に低下した。一方、保存条件1および4では製剤は試験開始1日目より粥状となり硬度の測定は不可能であった。製剤 B は、すべての保存条件において硬度は低下する傾向を示した。製剤 A と B は主剤の含量が異なるのみの製剤であり、保存開始前の硬度は製剤 A で7.4 kg、製剤 B で3.9 kg、また保存開始後も測定可能であったすべての条件においても製剤 A のほうが約50%大きくなった。製剤 C は、他の製剤が測定不可能であった保存条件4においても3.4 kgの硬度が維持されていた。保存開始前と比較すると約16%で、硬度は大きく低下しているが、製剤として原形をとどめており、保存開始前の製剤 B (3.9 kg)と同程度の硬度であった。保存条件2においては、硬度が約20%上昇することが示された。製剤 D は、保存条件4において粥状となり、硬度の測定は不能となった。保存条件1における硬度は7日後に試験開始直前の約20%に低下した。製剤 E は条件2において保存開始7日後に硬度が約10%上昇したが、条件3と5においてはそれぞれ約80%、55%に低下した。条件1および4は粥状態になり測定できなかった。

2. 質量変化・吸水量

保存開始前と、保存7日後の質量の平均値と吸水量を表2に、水分吸収の指標とした製剤の質量変化率を図3に示す。保存条件1において、製剤 A および製剤 B の質量は約10%増加した。保存条件4では両製剤とも形状を維持できず、質量の20~30%の増加がみられた。製剤 D および製剤 E は測定不能であった。保存条件4において、形状を維持して測定が可能であったのは製剤 C のみであり、増加量は7%となり、他の製剤よりも増加量は少なかった。口腔内崩壊錠の3製剤間で質量を比較すると、製剤 E の質量が高湿度条件下でも低下する傾向がみられ、特に条件3における質量は約5%低下した。

3. 製剤の表面変化

実体顕微鏡を用いて製剤の表面を観察した。表面が大きく変化したのはいずれも口腔内崩壊錠製剤である製剤 A、製剤 B、製剤 E であった。特に湿度が高い条件であるほど変化が大きく、粥状態となり、製剤として原形をとどめておらず硬度の測定が出来ない製剤が多く確認された。製剤 D は保存条件1において肉眼的に大きな変

図2. 各製剤の硬度変化

—◆— 条件1 (80 , 68%) —△— 条件3 (20 , 68%)
 —■— 条件2 (50 , 40%) —●— 条件4 (50 , 95%)
 —×— 条件5 (50 , 68%)

X 軸: 保存期間(日) Y 軸: 硬度の変化率(%)

製剤 A, B, E については条件1および4 保存後製剤が軟化し、モンサント硬度計にセットできず測定できなかった。

化はみられなかったが、実体顕微鏡下は表面が粗くなり亀裂が入っているのが確認された(図4)。製剤Dの保存条件4では保存開始1日目のみ観察が可能であった。実体顕微鏡下でも測定開始前に比べて色調が濃くなっており、水分の吸収が推定された。製剤Cは、視覚的な変化は生じず、実体顕微鏡下においても形状変化は認められなかった。

4. 含量試験

含量試験の結果を、表3に示す。製剤A、製剤B、製剤Cおよび製剤Eの含量は添付文書に記されている $\pm 10\%$ 以内であったが、製剤Dの含量は $+15\%$ となった。なお、今回は含量の均一性試験を目的とはせず、放出性の検討を目的としていることから、日本薬局方に規定されている含量均一性試験の条件は採用しなかった。

5. 溶出試験

いずれの製剤についても保存開始前の製剤では30秒以内に製剤が崩壊したことを、目視で確認した。溶出試

験の結果を図5に、溶出試験の結果より算出した、 $AUC_{0-30} \cdot MDT$ を表4に示す。溶出試験は、質量および硬度の試験結果をふまえ、保存開始前と製剤の変化が予測可能と判断した保存開始24時間後における製剤で比較した。その結果、溶出性が最も低下したのは製剤Aおよび製剤Bの保存条件1であり、その値はそれぞれ45.2%、58.5%であった。一方、製剤Cは保存開始前と保存開始後で、溶出性にほとんど変化がなかった。同じ普通錠であっても、製剤Dの保存条件1では溶出速度が大きく低下し、5分から20分の間において溶出性に大きな差が生じた。製剤Eは保存開始前も開始後も、他の製剤と異なり溶出速度が低下した。保存条件1については、粥状態となり溶出試験の実施は不可能となった。

6. 保存条件と物理化学的特性値の変化

重回帰分析で得られた測定開始1日目における製剤の硬度および AUC_{0-30} の予測式(重回帰式)を表5に示す。説明因子である温度を X_1 、湿度を X_2 、従属変数として保存1日目の硬度を Y_1 、 AUC_{0-30} を Y_2 とした。 Y_1 、 Y_2

表 2 . 各製剤の吸水量

製剤 A

	条件 1	条件 2	条件 3	条件 4	条件 5
保存開始前 (g)	0.607	0.607	0.607	0.607	0.607
保存 7 日目 (g)	0.693	0.594	0.601	0.740	0.598
吸水量 (g)	+0.086	-0.013	-0.006	+0.133	+0.009
増量比 (%)	114.17	97.82	99.05	121.91	98.57

製剤 B

	条件 1	条件 2	条件 3	条件 4	条件 5
保存開始前 (g)	0.203	0.203	0.203	0.203	0.203
保存 7 日目 (g)	0.223	0.196	0.204	0.267	0.207
吸水量 (g)	+0.20	-0.007	+0.001	+0.064	+0.004
増量比 (%)	110.16	96.68	100.37	131.363	101.97

製剤 C

	条件 1	条件 2	条件 3	条件 4	条件 5
保存開始前 (g)	0.462	0.462	0.462	0.462	0.462
保存 7 日目 (g)	0.459	0.454	0.455	0.495	0.455
吸水量 (g)	-0.003	-0.008	-0.007	+0.033	-0.007
増量比 (%)	99.30	38.33	98.50	107.14	98.48

製剤 D

	条件 1	条件 2	条件 3	条件 4	条件 5
保存開始前 (g)	0.126	0.126	0.126	0.126	0.126
保存 7 日目 (g)	0.121	0.127	0.121	測定不能	0.122
吸水量 (g)	-0.005	+0.001	-0.005		-0.004
増量比 (%)	96.23	100.53	96.23		96.56

製剤 E

	条件 1	条件 2	条件 3	条件 4	条件 5
保存開始前 (g)	0.254	0.254	0.254	0.254	0.254
保存 7 日目 (g)	0.198	0.245	0.244	測定不能	0.253
吸水量 (g)	-0.056	+0.009	-0.010		+0.001
増量比 (%)	78.08	96.46	95.97		99.74

いずれにおいても決定係数(R^2)は 0.7 以上を示したことから、温度、ならびに湿度と影響があることが示唆された。この現象を視覚的に捉えることを目的に、温度および湿度と製剤の硬度(図 6)、ならびに AUC_{0-30} との関係を 3D グラフ化した(図 7)。硬度については、製剤 C では若干温度の切片で傾きがみられるが、それ以外の製剤

では温度の切片ではほとんど傾きがみられなかった。これは、製剤 C 以外の製剤においては劣化品の測定が一部できなかったためである。一方、湿度の切片ではいずれの製剤でも傾きがみられ、影響を受けていることが明らかとなった。

製剤 A の溶出性は温度および湿度の両方の影響を受

図3. 各製剤の質量変化

- ◆ 条件1 (80 , 68%) △ 条件3 (20 , 68%)
 ■ 条件2 (50 , 40%) ● 条件4 (50 , 95%)
 × 条件5 (50 , 68%)

X 軸：保存期間(日) Y 軸：硬度の変化率(%)

製剤D 保存開始前

製剤D 条件1 保存開始後7日目

図4. 製剤Dにおける製剤表面の変化

(左)保存開始前 (右)条件1(80 , 68%)保存開始後7日後

け、3D グラフにおいても各切片に傾きがみられた。他の4製剤の溶出性においては湿度の切片にほとんど傾きが見られなかった。

7. HPLC 測定

製剤Bについては、保存開始前、保存後それぞれ10.79分、10.80分にピークが観測され、他にピークは検出されず、分解物の存在は確認できなかった(図8)。

表 3 . 含量試験

	製剤 A	製剤 B	製剤 C	製剤 D	製剤 E
検出量 (a) (mg)	160.00	47.90	311.70	37.96	52.80
添付文書含量(b) (mg)	150	50	300	33	50
$a \div b \times 100$ (%)	106.66	95.80	103.90	115.04	105.61
標準偏差 (SD)	0.77	1.04	0.37	1.14	1.10

図 5 . 放出性変化

- ▲— CONT (保存開始前) —△— 条件 3 (20 , 68%)
 —◆— 条件 1 (80 , 68%) —●— 条件 4 (50 , 95%)
 —■— 条件 2 (50 , 40%) —×— 条件 5 (50 , 68%)
 平均値 ± 標準偏差

製剤 E については、条件 1 および 4 については粥状となり測定できなかった。

X 軸：保存期間(日) Y 軸：含量試験の結果に対する溶出性(%)

考 察

今回の研究で設定した実験条件を日常生活の中で想定すると、夏期日中時間帯に、製剤をそのまま、車内に製剤または包装から外した状態でビルケースを鞆に入れて放置すること等が考えられる。一般に、用量などには注意を払っても、保管方法までには注意しないことがある。実際に、患者にとっての 24 時間保存は長期間として受け取られることが少なく、今回の実験で得られた劣化品を服用する可能性も否定できないと考えられる。今回使用した製剤は、設定した条件下の温度および湿度に

おいて、保存開始後 24 時間で保存環境の影響を受けることが判明した。硬度試験において、製剤 D 条件 3 での保存を除いたいずれの条件では、保存開始 7 日後に硬度が上昇したが、いずれも 10% 程度の軽微な変化と考える。しかし、例外として製剤 D の条件 3 において、7 日後に硬度が上昇したが、その原因は不明であり、今後の検討課題と考える。

医療用医薬品では、ファモチジン製剤について硬度を比較検討した報告がある⁷⁾。ファモチジン製剤の 10 mg 錠および 20 mg 錠の硬度は、それぞれ先発品において、10 mg 錠および 20 mg 錠で 3.04 ± 0.207 kg, 4.22 ± 0.49 kg

表 4 . 溶出パラメーター

製剤 A			製剤 B			製剤 C		
	AUC	MDT		AUC	MDT		AUC	MDT
CONT	2494±38.9	15.9±0.0	CONT	2908.6±116.1	16.2±0.2	CONT	2579.7±26.6	17±0.1
条件1	931±664.4	18.6±0.6	条件1	1121.4±540.6	19±0.8	条件1	2299.8±81.4	17.3±0.3
条件2	2793.7±88.2	16.4±0.3	条件2	2860±55.1	16.29±0.2	条件2	2563.7±109.2	17.51±0.4
条件3	2808.4±81.6	16.3±0.2	条件3	3018.8±112.8	16.1±0.2	条件3	2685.1±52.7	17.1±0.2
条件4	1222.4±250.3	20.1±1.0	条件4	2020.7±298.5	17.6±1.4	条件4	2583.8±37.1	16.4±0.2
条件5	2601.4±98.7	16.7±0.3	条件5	2993.9±75.7	16.3±0.2	条件5	2592.2±23.1	17.2±0.2

製剤 D			製剤 E		
	AUC	MDT		AUC	MDT
CONT	2565.1±89.4	16.2±0.1	CONT	1691.3±59.9	19±0.2
条件1	1088.6±182	22.2±0.5	条件1	—	—
条件2	2657.5±59	16.1±0.1	条件2	1927.0±54.9	18.8±0.2
条件3	2719.7±37.6	51.8±0.1	条件3	1907.2±69.3	18.7±0.3
条件4	2682.3±86.3	16.2±0.2	条件4	—	—
条件5	2661.1±123.6	16.2±0.2	条件5	1671.6±96.3	19.7±0.3

AUC: %・min
MDT: min

表 5 . 保存条件と物理化学的特性値の相関性

$$Y_1 = aX_1 + bX_2 + c$$

	a	b	c	R ²
製剤A	-0.44	-1.91	232.45	0.8751
製剤B	-0.27	-1.59	179.20	0.9745
製剤C	-0.48	-0.91	147.74	0.9478
製剤D	0.38	-1.54	150.29	0.7643
製剤E	-0.75	-0.83	149.62	0.9231

$$Y_2 = aX_1 + bX_2 + c$$

	a	b	c	R ²
製剤A	-6.42	0	2866.01	0.8326
製剤B	-31.29	-28.52	5569.69	0.8765
製剤C	-31.62	-15.17	5011.37	0.8275
製剤D	-27.18	0	3699.71	0.8051
製剤E	-7.85	-9.15	2686.71	0.8502

説明因子 X₁: 温度 X₂: 湿度要求変数 Y₁: 保存 1 日目の硬度 Y₂: AUC₀₋₃₀R²: 決定係数

図6. 硬度和温度・湿度の関係

X 軸：湿度(%) Y 軸：硬度(kg) Z 軸：温度()

図7. AUC と温度・湿度の関係

X 軸：湿度(%) Y 軸：AUC(%・min) Z 軸：温度()

図8. HPLC 測定結果(製剤 B)

右 保存開始前 左 80 68% 保存後

であった。一方、ジェネリック製剤の硬度は10 mg錠および20 mg錠1.4 kg～7.58 kg, 1.62 kg～7.52 kgと品目で大きく異なることが示されている。また10 mg錠より20 mg錠の方が差が大きいことが示されている。これは、今回の実験で使用した製剤においても共通しており、添加剤が共通である製剤Aと製剤Bではアセトアミノフェン含量が多い製剤Aの方が硬度が大きいことが確認された。

米国医薬品食品局(FDA)より2008年12月に公表された口腔内崩壊錠ガイダンス(Food and Drug Administration, U.S. Department of Health and Human Service, December 2008 <http://www.fda.gov/cder/guidance/8528fn1.pdf>)によると、質量500 mg以下、口腔内における崩壊時間が30秒以内の点において、製剤Bおよび製剤Eは、それぞれ保存開始前の質量が203 mg, 254 mgであり、溶出試験実施時に肉眼的に観察し30秒以内に崩壊したことから、口腔内崩壊錠の条件を満たしていることが判明した。製剤Aは質量が500 mgを越えたことで規定を外れるが、崩壊時間が30秒以内の点では基準と合致していた。

肉眼的に変化がみられなかった製剤Dの保存条件1では、溶出速度が大きく低下していることが明らかとなった。この製剤を患者が服用した際に、効果または安全性への影響が懸念される。製剤Aおよび製剤Bのように、溶出性は大きく低下しているが、原形をとどめず肉眼的に変化が大きい劣化品を患者が服用する可能性は低いと思われる。普通錠に比べて温度、湿度の影響を受けやすいことが明らかになった。口腔内崩壊錠製剤の保存環境については、患者への服薬指導に活用する資料と

なった。製剤Eでは、質量が低下したが、硬度の変化は少なかった。これは劣化品が原形をとどめず測定が不可能であったためで、必ずしも品質の安定性とは一致しないと考えられる。また、溶出性も他の製剤と大きく異なったのが特徴的であったが、保存開始前の製剤でもみられたことから、温度、湿度の影響ではないと考えられる。今回用いた製剤の中で、特に劣化しにくい製剤は製剤Cであった。これは高温多湿条件下でも吸水量が少ないためと考えられる。なお、溶出性の低下が最も顕著にみられた製剤の一つである、製剤Bについてアセトアミノフェンの分解物が確認できなかったことから、アセトアミノフェンが温度または湿度により化学的に変化した可能性は低いと推定された。

図6および図7より、製剤の硬度は主に湿度の影響を受けて変化し、 AUC_{0-30} は主に温度の影響を受けることが、予測式から判明した。今回設定した温度と湿度が既知の保存条件下における製剤の硬度ならびに AUC_{0-30} の予測が可能となり、製剤の保存条件によって物理薬剤学的特性が変化することが確認された。一度患者の手に渡った製剤の保存状態を把握することは困難であることから、投薬または販売時の服薬指導は大変重要となる。清水ら⁹⁾によると、OTC医薬品を購入後添付文書や外箱全体に記載されている「保管および取り扱い上の注意」について「大変よくわかった・よくわかった」と回答したのは全体の58.1%であった。また添付文書全体について、「どこを中心に読んだか(複数回答)」という質問に対しては「用法・用量」143例、「効能」140例、「使用上の注意」94例、「成分・分量」42例、「注意」と続き、「保管方法」は8例であり、購入後、保管方法に関して

注意を払う患者が必ずしも多くないといえる。また、食品の消費期限と同様に有効期限をとらえ、有効期限内であれば服用しても問題はないと考える患者も少なくないと想定される。今回著者らは、アセトアミノフェン含有OTC製剤を無包装で保管することで、溶出性に変化がみられることを確認した。物理薬剤学的保存安定性は、保存環境により変化し、製剤間で大きく異なることが示された。

医薬品を携帯する際に、購入者は包装を開封して1回服用量の製剤をビルケースに入れることが予想される。製剤の購入時においては、効果や安全性の面からだけでなく、安定性や服薬方法などでの情報提供が必要となる。本研究では、医療用医薬品と比べて製剤特性に関する情報が少ないOTC薬の安定性について検討した。その結果、各製剤の特性は同じ保存条件であっても、それぞれ剤形の維持や溶出性について相違点が確認され、患者へ製剤の保存についても指導する必要があることが明らかとなった。医療費の抑制の面においても、OTC薬は大変有用である。このような研究を推進し、今後他のOTC薬についても、医療用製剤との相違点、包装状態と無包装状態の比較などの検討を重ね、より多くの情報を提供することにより、患者または顧客に対するOTC薬の適正使用に貢献できるものと考えている。

引用文献

- 1) 木下博子, 「小児のくすり」としてのOTC・医薬部外品 - その使用に關しての注意点 -, 小児内科, **36**, 713-720 (2004-5).
- 2) H. Suzuki, H. Onishi, S. Hisamatsu, K. Masuda, Y. Takahashi, M. Iwata, Y. Machida, Acetaminophen-containing chewable tablets with suppressed bitterness and improved oral feelings., *Int. J. Pharm.*, **278**, 51-61 (2004).
- 3) H. Suzuki, H. Onishi, Y. Takahashi, M. Iwata, Y. Machida, Development of oral acetaminophen chewable tablet with inhibited bitter taste., *Int. J. Pharm.*, **251**, 123-132 (2003).
- 4) 岩田政則, 城武昇一, 黄崇智, 町田良治, 永井恒司, ビーズおよび円筒ろ紙を用いた坐剤試験法の開発, 病院薬学, **20**, 273-278 (1994).
- 5) K. Takayama, T. Nagai, Simultaneous optimization for characteristics concerning percutaneous absorption and skin damage of ketoprofen hydrogels containing *d*-limonene, *Int. J. Pharm.*, **74**, 115-126 (1991).
- 6) 山岡清, “マイコンによる薬物体内動態解析法 - 実用プログラム収載”, 南江堂, 東京, 1984, pp 145-184.
- 7) 鹿島亜沙美, 小林貴志, 小林真理子, 福本恭子, 上野和行, ファモチジン口腔内崩壊錠の品質評価, 医療薬学, **32**, 511-516 (2006).
- 8) 清水直容, 野谷讓二, 西川徹, 北山日出男, 城石朗, 藤田博, 山内和彦, 井手眞喜雄, 小泉裕久, 竹村功, 山崎秀仁, 園部浩史, 有銘努, 鶴澤巨樹, 新一般用医薬品の開発と評価に關する検討 イブプロフェン配合一般用風邪薬を用いた実用試験(Actual Use Trial) 臨床評価, **33**, 231-241 (2005).