徐放性塩化カリウム錠後発医薬品で生じた ゴーストタブレットの要因分析

岩尾一生¹, 市村祐一², 奈良岡広幸³, 常見昌順³, 齊藤浩司^{*2}
北海道医療大学病院薬剤部¹, 北海道医療大学薬学部薬剤学講座²
株式会社三育アイエム薬局³

Factor of Ghost Tablet Observed in a Generic Formulation of Potassium Chloride Sustained Release Tablet

Kazunari Iwao¹, Yuichi Ichimura², Hiroyuki Naraoka³, Masanori Tsunemi³ and Hiroshi Saitoh^{*2}
*Department of Pharmacy, Health Sciences University of Hokkaido Hospital¹,
Department of Pharmaceutics, School of Pharmaceutical Sciences, Health Sciences University of Hokkaido²,
SANIKU INC Aiemu Pharmacy³*

〔 Received May 25, 2018
Accepted August 28, 2018 〕

A ghost tablet (GT) was observed in a patient immediately after the switching of potassium chloride sustained release tablets from a brand-name formulation (Slow-K[®] tablets 600 mg) to a generic one (K-SUPPLY[®] tablet 600 mg). GT is a phenomenon in which the shell of a tablet is excreted in the feces without disintegration after releasing its active ingredient in the gastrointestinal tract. The objective of this study was to access factors leading to this phenomenon when using the generic formulation. A dissolution test based on the Japanese Pharmacopoeia (JP) 17th edition was performed using the paddle method under three sets of experimental conditions (ultra-pure water, ultra-pure water (pH 6.8), JP dissolution test 1st fluid (pH 1.2)). The concentration of potassium eluted in the medium was determined using an ion electrode method. The dissolution of the potassium was almost the same between the brand-name and generic formulations. The brand-name formulation disintegrated within 6 hr under all three sets of experimental conditions. On the other hand, despite the fact that the release of potassium from the generic formulation was comparable to that of brand-name formulation, it showed little disintegration; that is, the shell of tablet remained intact even after 6 hr. It is considered that differences in the change in appearance between the brand-name and generic formulations during the dissolution test led to the GT when using the generic formulation, and the pharmaceutical additives in the generic formulation were responsible for the GT.

Key words — ghost tablet, potassium chloride sustained release tablet, generic formulation, brand-name formulation, dissolution test

緒 言

徐放性製剤は、基剤の特性を利用して製剤からの主薬の拡散や溶出を制御するもので、服用後に一定時間、一定量の薬物が連続して放出されるように設計されている。¹⁾ 製剤の徐放性は服用回数を減らすことによって服薬アドヒアランスを向上させるとともに、薬物の消化管吸収が緩徐に進行することで薬理作用の持続化や副作用の軽減が期

待できる等、薬物療法上様々な利点をもたらす。一方、徐放性製剤では消化管内で主薬を放出した後、錠剤の剤皮がそのまま糞便中に排泄されることがある。²⁾ この現象は ghost tablet (GT) または ghost pill とよばれ、これまでオキシコドン塩酸塩錠³⁻⁵⁾ ほか、様々な薬剤で報告されている。⁶⁾

カリウム (K) 補充を目的として用いられている徐放性塩化カリウム錠 (KCl 徐放錠) は、胃粘膜障害を軽減させることを目的に KCl をワック

*〒061-0293 北海道石狩郡当別町字金沢1757

スマトリックス構造内に分散させた製剤である。現在国内においては、KCl 徐放錠として先発医薬品（先発品）のスローケー®錠と後発医薬品（GE 品）のケーサプライ®錠の2種が薬価収載されている。KCl 徐放錠の特徴であるワックスマトリックス構造は疎水性基剤と親水性基剤で構成されているが、疎水性基剤が消化管内で崩壊せず、それにより糞便中にGTが排泄される場合のあることが両製品のインタビューフォーム（interview form: IF）に掲載されている（スローケー®錠 600 mg, インタビューフォーム, 2016 年 10 月改訂（第5版）、ケーサプライ®錠 600 mg, インタビューフォーム, 2017 年 12 月改訂（第8版））。

今回我々は、KCl 徐放錠をスローケー®錠からケーサプライ®錠へ切り替えた患者で、直後にGTを生じた事例を経験した。医療費抑制の観点からGE品の使用が増加するなかで、先発品からGE品への切り替えた後に生じた有害事象や、血中薬物動態の違いによる治療への影響等が種々報告されている。⁷⁻⁹⁾ また、両製剤の相違点を明らかにすることでGE品を適正に使用するための情報構築も進められているが、¹⁰⁻¹³⁾ 本症例のような予期せぬGTの発現は患者アドヒアランスに大きな影響を及ぼす恐れがある。そこで本研究では、KCl 徐放錠の先発品とGE品について種々の条件下で溶出試験を行い、両製品におけるKの溶出挙動と外観変化を比較し、GE品におけるGTの発生要因について検討を加えた。

方 法

1. 試薬

スローケー®錠 600 mg（Lot No P0576）はノバルティス ファーマ（株）（東京）より、ケーサプライ®錠 600 mg（Lot No 4G070）はアルフレッサファーマ（株）（大阪）よりそれぞれ購入した。なお、超純水は、純水製造装置オートスチル WG202（ヤマト科学（株）、東京）にて調製した純水を超純水製造装置 Simplicity UV（Merck, USA）で処理することにより調製した。

その他の試薬はすべて市販の特級規格またはそれに準ずる規格のものをを用いた。

2. 溶出試験

KCl 徐放錠の溶出試験は、第十七改正日本薬局方に従い、溶出試験器 NTR-6200A（富山産業（株）、大阪）を用いてパドル法により行った。試験液には、超純水（pH 未調整）と日本薬局方溶出試験第一液（pH 1.2, 以下、第一液）を用いた。また、pH 6.8 条件下での溶出試験については、日本薬局方溶出試験第二液（pH 6.8）を用いた場合、組成中のKが溶出したK濃度の測定に影響を及ぼすことを考慮し、代わりにpHを6.8に調整した超純水（以下、超純水（pH 6.8））を使用した。各試験液は超音波で脱気した後、溶出試験装置のベッセル内に900 mL量り取り37℃に加温した。パドルの回転速度は50 rpmとした。試料は、試験開始後10, 30分, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6時間に綿栓フィルターを付けたホールピペットを用いて10 mLずつ採取し、採取後ベッセルに同量（10 mL）の試験液を補充した。なお、各錠剤投入後の試験液のpHは、溶出試験終了時においてもほとんど変化しなかった。

3. カリウム濃度の測定

試料中のK濃度は、カリウムイオン電極（複合型 6582-10C, (株)堀場製作所, 京都）を用いてイオン電極法により測定した。試験液に超純水（pH 未調整）を用いた場合は試料10 mLに0.1 N NaCl 溶液5 mLを、第一液を用いた場合は試料10 mLに超純水（pH 未調整）10 mLおよび3 N NaOH 0.25 mLを、また試験液に超純水（pH 6.8）を用いた場合は試料10 mLに超純水（pH 未調整）10 mLをそれぞれ加えてK濃度を測定した。なお、K濃度の測定は絶対検量線法により行った。すなわち、検量線の試料として既知の濃度のK溶液を調整し、それぞれの溶液を試料と同様に処理した後、イオン電極にて電圧を測定し、検量線を作成した。

4. 外観変化の観察

ベッセル内に錠剤を投入した直後から溶出試験終了まで錠剤の外観変化を肉眼的に観察した。また、溶出試験終了直後の錠剤をベッセル内から回収し、デジタルカメラで錠剤の外観を撮影した。

5. 統計学的処理

得られた結果は平均 ± 標準偏差で示した。有意差の検定は Student の t 検定を用いて行い、 $P < 0.05$ をもって有意差ありとした。

結 果

1. KCl 徐放錠の先発品と GE 品における K 溶出挙動

まず、3 種試験液中における KCl 徐放錠先発品および GE 品の K 溶出挙動を比較した。超純水 (pH 未調整) 中における K 溶出率は、溶出初期において先発品が有意に高かったものの、2 時間以降は両製品ともほぼ同様の推移を示した (図 1A)。また、第一液中における K 溶出率も 0.5~2 時間で先発品が有意に高いことが示されたが、3 時間以降は両製品ともほぼ同様の推移を示した (図 1B)。図 1C に示すように、超純水 (pH 6.8) における K 溶出率は 1.5 時間以降 GE 品が高く推移したものの、統計的有意差は認められなかった。

溶出試験終了時 (6 時間後) における K 溶出

率を比較すると、先発品では超純水 (pH 未調整) の場合 $81.8 \pm 12.2\%$ 、第一液の場合 $78.6 \pm 4.5\%$ 、超純水 (pH 6.8) の場合 $85.5 \pm 12.8\%$ であった。一方 GE 品では超純水 (pH 未調整) の場合 $79.3 \pm 1.8\%$ 、第一液の場合 $80.9 \pm 5.1\%$ 、超純水 (pH 6.8) の場合 $85.4 \pm 10.5\%$ であった。両製品とも、3 種試験液中における 6 時間後の K 溶出率に有意差は認められなかった。

2. 溶出試験における先発品の外観変化

超純水の場合、先発品では pH にかかわらず溶出試験開始直後から錠剤表面が徐々に崩壊していく様子が観察された。また、溶出試験終了時 (6 時間後) では遊離した剤皮が浮遊し、試験液全体が薄く白濁していた (図 2A, 2C)。一方、第一液中では錠剤表面の崩壊がほかの試験液の場合よりも緩徐に進行した。溶出試験終了時 (6 時間後) に剤皮の浮遊が若干認められたものの、試験液全体の白濁はほかの試験液と比較して軽微であった (図 2B)。また、いずれの試験液においても錠剤は溶出試験終了までベッセル底部に留まってい

図 1 各試験液条件下における KCl 徐放錠の製品間での溶出挙動の比較

(A) 超純水 (pH 未調整). (B) 溶出試験第一液. (C) 超純水 (pH 6.8). ○ 先発品, △ GE 品. 平均 ± 標準偏差 (n=6). * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ (先発品 vs GE 品). Student の t 検定.

図2 溶出試験開始直後および終了時（6時間後）における先発品の外観変化
(A) 超純水（pH 未調整）, (B) 第一液, (C) 超純水（pH 6.8）.

図3 溶出試験開始直後および終了時（6時間後）における後発品の外観変化
(A) 超純水（pH 未調整）, (B) 第一液, (C) 超純水（pH 6.8）.

た。溶出試験終了後に各試験液から回収した錠剤は、表面が崩壊した状態であったが形状は保たれていた。しかしながら、触れると直ぐに潰れる程、柔らかであった（図 2A～2C）。

3. 溶出試験における GE 品の外観変化

GE 品では、いずれの試験液においても溶出試験終了（6 時間後）まで顕著な肉眼的変化は観察

されず、試験液も澄明のままであった（図 3A～3C）。また、第一液の場合、錠剤はベッセル底部に留まっていた（図 3B）が、超純水中では pH にかかわらず溶出試験終了直前に錠剤が水面付近に浮遊するものがあった（図 3A, 3C）。各試験液から回収した錠剤は形状が維持されて弾力性があり、また先発品とは異なり剤皮に肉眼的変化は認められなかった（図 3A～3C）。

考 察

日本薬局方外医薬品規格第3部において、KCl徐放錠からのK溶出率は試験液が水の場合1時間で15~45%、2時間で40~70%、8時間で85%以上と規定されている。¹⁴⁾ 本研究において超純水(pH未調整)を試験液とした場合のK溶出率は、1時間後で先発品 $26.8 \pm 2.4\%$ 、GE品 $18.4 \pm 4.4\%$ 、2時間後で先発品 $48.7 \pm 3.1\%$ 、GE品 $42.5 \pm 8.5\%$ であった(図1A, 1B)。本研究ではGTの発生要因の検討を主目的としたため、公的溶出規格の基準である試験開始後8時間までのK溶出率は測定していない。しかしながら、6時間後で先発品が $81.8 \pm 12.2\%$ 、GE品が $79.3 \pm 1.8\%$ に達しており、図1に示されるKの経時的な溶出挙動を考慮すると、両製品は公的溶出規格に適合していると判断された。

次に、KCl徐放錠からのK溶出に対するpHの影響を超純水(pH 6.8)と溶出試験第一液(pH 1.2)を用いて比較したところ、先発品、GE品共に一部のサンプリング時間において統計学的有意差が示されたものの、試験開始6時間後のK溶出率に有意差は認められなかった(図1A~1C)。従って、両製品は消化管内pHの変化の影響をほとんど受けることなく、マトリックス中に分散されたKClを持続的に放出する機能を有していることが確認された。

上述のように、両製品からのK放出挙動には差が見られなかったにもかかわらず、外観変化には顕著な違いが認められた。先発品の場合、超純水中ではpHにかかわらず試験開始直後から錠剤表面が崩壊し、試験液が徐々に白濁した(図2A, 2C)。第一液ではその程度が小さかった(図2B)。これに対しGE品の場合、いずれの試験液においても錠剤の外観に見かけ上の変化はなく、先発品で生じた試験液の白濁は肉眼的には確認されなかった(図3A~3C)。また、一部のGE品では超純水を用いた溶出試験において試験終了直前に水面付近に浮遊する現象が見られた(図3A, 3C)。溶出試験で見られたGE品のこのような知見がGTの発現に密接に繋がっていると考えられた。

先発品と後発品間での外観変化の違いは添加物の違いに起因すると推察されたことから、IFを基に両製品の添加物を調査したところ、スローケー®錠 600 mgには酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、アラビアゴム、ゼラチン、セトステアリルアルコール、タルク、白糖、カルナウバロウが含まれていた。一方、ケーサブライ®錠 600 mgでは乳糖水和物、ヒプロメロースフタル酸エステル、エチルセルロース、硬化油、ヒプロメロース、モノステアリン酸グリセリン、酸化チタンが添加されており、酸化チタン以外は添加物が先発品と大きく異なっていた。医薬品添加物事典2005(日本医薬品添加剤協会編、薬事新報社)によれば、これらの添加物のうち徐放性製剤に特徴的なものとして、腸溶性ポリマーのヒプロメロースフタル酸エステル、疎水性セルロースのエチルセルロース、ワックス基剤である硬化油とモノステアリン酸グリセリン、そしてマトリックスに使用される非腸溶性ポリマーのヒプロメロースが挙げられる。そのうち、ヒプロメロース以外の添加物は水にほとんど溶けず、また、セルロースはヒト体内で分解されることなく排泄される特徴を有することから、¹⁵⁾ セルロース誘導体であるエチルセルロースとヒプロメロースフタル酸エステルも体内で分解されずに排泄されると推測される。従って、GE品において生じたGTの要因として添加物の疎水性とセルロース誘導体の特性が複雑に関与している可能性が考えられた。また、第一液条件下ではGE品からのK溶出が先発品やGE品のほかの試験液の場合に比べ、試験開始2時間まで緩やかに進行した(図1B)。この要因として、腸溶性ポリマーのヒプロメロースフタル酸エステルが酸性環境下においてKの溶出を制御していたことが考えられる。さらに、試験終了時に回収したGE品が弾力性に富んでいたことは、GE品が糞便に紛れて排泄される過程において徐放錠が形状を維持し続けること、すなわちGTを生じやすいことを示唆している。

GTが生じる要因としては、製剤学的なものに加えて腸管運動の亢進や軟便・下痢などの消化器症状を考慮する必要がある。このような随伴症状を有する患者においては、錠剤の崩壊が不十分な

状態のまま通常よりも速やかに消化管を通過することでGTが生じやすくなる可能性も十分に考えられる。従って、処方監査時には整腸薬や止瀉薬等の併用状況についても注意を払う必要がある。実際、本症例においては定期薬として酪酸菌配合剤が処方されており、この患者の消化管内環境がGTを生じやすい状態であった可能性がある。

結論として、本研究で実施した溶出試験の結果より、KCl徐放錠のGE品は先発品に比べてGTを生じやすいことが確認された。今回の結果を踏まえ、KCl徐放錠を先発品からGE品に切り替える場合には、治療効果には影響がないものの先発品と比較してGTを生じる可能性が高いことについて、患者に十分な情報提供を行うことにより、服薬アドヒアランスの低下を未然に防ぐことが可能になると考える。今後、GTが報告されている先発品についてGE品を開発する場合は、GTが生じにくい製剤設計について十分に検討されることが望まれる。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 岩川精吾, 河島 進, 安原真人, 横山照由, “わかりやすい調剤学”, 第5版, 廣川書店, 東京, 2006, pp132-133.
- 2) 湯川久信, 糞便中に残渣が排泄される薬剤, 鹿児島市医報, 2005, **44**, 16.
- 3) Anderson DT, Fritz KL, Muto JJ, Oxycontin : the concept of a “ghost pill” and the postmortem tissue distribution of oxycodone in 36 cases, *J Anal Toxicol*, 2002, **26**, 448-459.
- 4) 国分秀也, 村上敏史, 的場元弘, 伊東俊雅, 志真泰夫, 外須美夫, 矢後和夫, オキシコドン徐放錠(オキシコンチン®)のゴーストピルにおけるオキシコドン含量, 日本病院薬剤師会雑誌, 2004, **40**, 1011-1013.
- 5) 山崎敦子, 山崎 茂, 太田 伸, 亀岩孝教, 荻原正洋, オキシコンチン®錠のゴーストピルを生じた1例ーゴーストピルに含量されるオキシコドン量の測定ー, 長野赤十字病院医誌, 2005, **19**, 74-76.
- 6) 田村裕輔, ゴーストタブレット, 調剤と情報, 2008, **14**, 1609-1611.
- 7) 横島孝雄, 徳永ゆみ, 佐藤元昭, 高橋裕也, 安孫子幸人, 五日市恭子, 和賀信継, 千葉桂子, 後発医薬品「アルセノール®」の添加物が原因と考えられた薬剤性肝障害の1例, 岩手県立病院医学会雑誌, 2001, **43**, 167-171.
- 8) 下司映一, 片桐 敬, 後発医薬品への変更により心拍数の増加による動悸を生じた1例, 新薬と臨牀, 2008, **57**, 367-370.
- 9) 平野 一, 松永知久, 前之園良一, 能見勇人, 辻野拓也, 吉川勇希, 反田直希, 内本泰三, 上原博史, 高原 健, 稲元輝生, 東 治人, 当院におけるミコフェノール酸モフェチル(MFF)後発薬の使用経験, 日本臨床腎移植学会雑誌, 2016, **4**, 251-252.
- 10) 小林道也, 小田雅子, 齊藤浩司, 関沢祐一, 作田重人, 佐々木弘好, 浅野順治, 小野寺良江, 阿部慎太郎, 縣 久美, 大江利治, 点滴用オザグレルナトリウム注射剤調製時におけるオザグレルNa注「MEEK」の有用性ーキサンボン注射用との比較ー, 医療薬学, 2004, **30**, 149-154.
- 11) 泉 太郎, 堀 里子, 佐藤宏樹, 三木晶子, 澤田康文, ツロブテロール製剤の銘柄間切り替えに伴う喘息症状, 副作用, 製剤使用感の変化に関する実態調査, *YAKUGAKU ZASSHI*, 2012, **132**, 617-627.
- 12) 田尻千晴, 加藤多恵, 河合 優, 細川修平, 村田正弘, 広域処方イベントモニタリングによるジェネリック医薬品の有効性と安全性の評価, 日本病院薬剤師会雑誌, 2013, **49**, 375-379.
- 13) 廣田(吉田)光恵, 川俣知己, 益山光一, 村上正泰, 白石 正, 先発医薬品と後発医薬品の安全性評価を目的としたコホート研究のレビュー, ジェネリック研究, 2016, **10**, 14-26.
- 14) 平成18年3月9日, 薬食発第030906号, 日本薬局方外医薬品規格第三部の一部改正について(厚生労働省医薬食品局長通知), 塩化カリウム徐放錠溶出試験, 2006, 31-32.
- 15) 細谷憲政, 武藤泰敏, “消化・吸収ー基礎と臨床ー”, 第一出版, 東京, 2002, p152.