テルミサルタン錠との一包化によりアスピリン腸溶錠は 成分量および溶出率が低下する配合変化を起こす

岩山訓典^{1,2}, 久保靖憲¹, 小野尚志¹, 笠茂紗千子², 飯田慎也¹, 大滝康一^{1,3}
山田峻史¹, 安達知輝¹, 福土将秀¹, 栗屋敏雄^{1,4}, 田崎嘉一^{*1,2}
旭川医科大学病院薬剤部¹, 旭川医科大学病院臨床研究支援センター²
北海道科学大学薬学部薬物治療学分野³, 市立旭川病院薬剤科⁴

The Physical Incompatibilities of Enteric-coated Aspirin Tablets with Non-coated Telmisartan Tablets in One-dose Packages Lead to a Decreased Content and Dissolution Rate of Aspirin

Kuninori Iwayama^{1,2}, Yasunori Kubo¹, Takashi Ono¹, Sachiko Kasamo², Shinya Iida¹, Ko-ichi Ohtaki^{1,3},
Takeshi Yamada¹, Tomoki Adachi¹, Masahide Fukudo¹, Toshio Awaya^{1,4} and Yoshikazu Tasaki^{*1,2}
*Department of Hospital Pharmacy & Pharmacology, Asahikawa Medical University¹,
Clinical Research Support Center, Asahikawa Medical University²,
Department of Pharmacology & Therapeutics, Faculty of Pharmacy, Hokkaido University of Science³,
Department of Pharmacy, Asahikawa City Hospital⁴*

〔 Received April 14, 2018 〕
〔 Accepted May 3, 2018 〕

One-dose packages are useful for managing complicated medication regimens for older patients. We experienced a case of Bayaspirin® tablet 100 mg (BA) and Micardis® tablet 40 mg (Mic 40) that were fused in a one-dose package at the time of medicine reconciliation. To our knowledge, there are no previous reports assessing the quality of these tablets caused by this physical incompatibility. Therefore, we aimed to examine this phenomenon and its impact on the drug compositions, as well as to identify the mechanisms.

BA and Mic 40 in one-dose packages were stored at 30°C/75% relative humidity (RH) or 93%RH condition for 1 week. The stability evaluations were performed on appearance change, hardness, content, and dissolution rate. The active ingredients in each tablet were investigated to determine the mechanisms.

Mic 40 showed changes in appearance and hardness, while BA showed a changed appearance, and reduced content and dissolution rate. The enteric coatings of BA and the additive in Mic 40 had an influence on the mechanism of incompatibility.

Mic 40 contains meglumine, which is hygroscopic and deliquescent. Therefore, meglumine absorbs moisture and becomes a basic solution. Methacrylic acid copolymer LD dissolved in this basic solution results in adhesion with Mic 40 and leads to a decrease in both the content and the dissolution rate in BA. This is the first study to analyze the physical incompatibilities of enteric-coated aspirin tablets with non-coated telmisartan tablets in one-dose packages and provides useful information for clinical practice.

Key words — one-dose package, incompatibility, aspirin, telmisartan

緒 言

一包化調剤は、服用時点と同じ複数の薬剤をまとめて1袋にしておく方法であり、薬剤の紛失およびpress through package (PTP) 誤嚥事故を防止する

だけでなく、患者のアドヒアランス向上にも有効である。¹⁾ 通常一包化された錠剤同士が保存中に結合してしまうことはないが、旭川医科大学病院における入院時の持参薬確認時において、バイアスピリン®錠 100 mg (BA) とミカルデイス®錠 40 mg (Mic 40)

*〒078-8510 北海道旭川市緑が丘東2条1丁目1-1

図1 持参薬確認業務時に発見された配合変化事例

が分包内で融合（配合変化）している事例を複数回経験した（図1）。錠剤同士が融合するには、その成分または表面上の物質の関与が考えられる。

BAの有効成分はアセチルサリチル酸（acetylsalicylic acid: ASA）で、非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs）の1つであり、解熱鎮痛作用以外に抗血小板作用を有している。本剤は、局所刺激作用による胃十二指腸潰瘍、胃出血などの有害事象を軽減する目的で腸溶錠になっているが、腸溶性コーティング剤としてメタクリル酸コポリマーLDが使用されている（バイエル薬品株式会社、バイアスピリン®錠100mg、医薬品インタビューフォーム（IF）、2014年3月作成（第10版））。このメタクリル酸コポリマーLDは、その他の腸溶性製剤においても広く使用されている。

一方Mic 40は、コーティングされていない素錠であり、アンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬（angiotensinⅡ receptor blocker: ARB）に分類される高血圧症治療薬である。ほかに20mg（Mic 20）と80mg（Mic 80）の規格が存在するが、これらの製剤のうちMic 20およびMic 40は素錠、Mic 80がフィルムコーティング錠となっており、規格により異なっている（日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、ミカルデイス®錠、IF、2015年4月作成（改訂20版））。また有効成分であるテルミサルタン（telmisartan: TEL）には、吸湿性はないが素錠であるMic 20およびMic 40は、無包装状態かつ高湿度条件下に保存することで、吸湿し潮解することが知られている。

一包化調剤を行う場合に、無包装状態での錠剤の安定性に関する情報を把握しておくことは重要である。しかし、錠剤の一包化による配合変化に関する報告はほとんどなく、これまでに調べた限りにおいて知られているのは、オルメテック®錠

との一包化により、メトホルミン錠が変色することと（第一三共株式会社、オルメテック®錠、IF、2015年12月作成（第20版））、メトホルミン錠との一包化により、クアゼパム錠が退色すること²⁾である。いずれも外観に関する検討であり、配合変化後の安定性に及ぼす影響については明らかにされていない。金田らは、一包化調剤後の配合変化に対する薬剤師の認知度は低く、臨床現場において十分に周知されていないことを報告している。³⁾従って今回のような配合変化した錠剤の安定性や発生メカニズムを明らかにすることは、一包化調剤における適切な錠剤の組み合わせを知る上で重要な情報となる。そのため本研究では、配合変化したBAおよびMic 40の安定性評価と配合変化の発生メカニズムについて検討した。

方 法

1. 試薬

ASA標準試薬、サリチル酸（salicylic acid: SA）標準試薬、メタノール、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二ナトリウム無水物およびエタノールは、和光純薬工業（株）（大阪）から購入した。TEL標準試薬、オイドラギッド®L-100-55（乾燥メタクリル酸コポリマーLD、製造番号B151004038）、日本薬局方ゼラチンカプセルは、それぞれ東京化成工業（株）（東京）、エボニック・ジャパン（株）（大阪）、小林カプセル（株）（兵庫）から購入した。すべての試薬は特級品を用いた。

2. 対象薬剤

BA（製造番号5476）、Mic 40（製造番号489409）、バファリン®配合錠A 81mg（製造番号72671）、パキシル®CR錠12.5mg（製造番号MT3H）、カルナクリン®錠50IU（製造番号FL04201）は、それぞれバイエル薬品（株）（大阪）、日本ベーリンガーインゲルハイム（株）（東京）、エーザイ（株）（東京）、グラクソ・スミスクライン（株）（東京）、（株）三和化学研究所（愛知）から購入した。

3. 安定性評価用サンプルの作製

BAとMic 40を1錠ずつ互いに接触した状態で

セロポリ紙 ((株)トーショー, 東京) を用いて一包化し, 恒温恒湿器 (IG47M, ヤマト科学(株), 東京) 内に 30℃/75% 相対湿度 (relative humidity: RH) または 30℃/93%RH の条件下で 1 週間保存した。このうち融合したもの (BA + Mic 40) を安定性評価に用いた。無包装状態の影響を評価するため, BA を単独で一包化した群 (BA 単独) も同様の条件下で保存した。また PTP シートから取り出した直後の BA をコントロールとした。

4. 外観変化

各条件下で 1 週間保存した後の外観変化を肉眼的観察により評価した。外観変化の画像は, USB 接続デジタル顕微鏡 (3R-MSUSB201, スリーアールソリューション(株), 福岡) により取得した。

5. 重量測定

BA および Mic 40 の重量は, 精密天秤 (メトラートレド(株), 東京) で測定した。いずれも各群 6 回ずつ繰り返し, PTP から取り出した各錠剤の重量をコントロールとした時の重量変化率を求めた。

6. 硬度測定

錠剤の硬度は, モンサント型硬度計 (萱垣医理科工業(株), 東京) を用いて測定した。いずれも各群 6 回ずつ繰り返し, PTP から取り出した各錠剤の硬度をコントロールとした時の硬度変化率を求めた。

7. BA の ASA および SA 含量

30℃/75%RH 条件下で保存後の BA を 1 錠粉碎し, メタノール 30 mL で溶解した。その後, 精製水を 100 mL まで加えた溶液を 0.45 μm メンブレンフィルター (コスモナイスフィルター, 日本ミリポア, 京都) でろ過したものを含量試験用のサンプルとした。いずれも各群 6 回ずつ繰り返し, PTP から取り出した BA の ASA 含量をコントロールとした時の含量変化率を求めた。さらに ASA の分解生成物である SA も併せて測定した。

8. BA の溶出試験

溶出試験は, 第 17 改正日本薬局方一般試験法に記載されている第 2 法 (回転パドル法) に準拠した。

試験には 6 連溶出試験器 (DT-610, 日本分光(株), 東京) およびフラクションシステム (DIS-422) を使用した。各ベッセル (反応容器) に溶出試験第 1 液 (pH 1.2) または第 2 液 (pH 6.8) を 900 mL 加えて, 温度は 37 ± 2℃に保った。パドル回転数は 75 rpm/min, 溶出液の採取時間は 0, 15, 30, 60 および 120 分とした。採取した溶出液は 0.45 μm フィルターを通して溶出試験用のサンプルとした。各ベッセルには, 採取されると同時に同量の溶出試験液を自動補充されるように設定した。

9. ASA および SA の定量

薬物の定量は, 高速液体クロマトグラフィー (high performance liquid chromatography: HPLC) で実施した。含量試験および溶出試験で得られたサンプル中の ASA および SA の測定には, HPLC システム (LC-20AD ポンプ, SPD-M20A UV 検出器, SIL-20AC オートサンプラー, CTO-20A カラムオーブン), ((株)島津製作所, 京都) を使用した。カラムは, Wakopuresil-II 5C18 RS (3.0 mm × 150 mm, 4.6 μm, 和光純薬工業), 流速は 0.5 mL/min, カラム温度は 40℃で行った。ASA および SA の測定波長は 295 nm, 移動相は, pH 2.0 に調節した 2.5 mM リン酸二水素カリウムとメタノールを 3:2 で調製した溶液を使用した。ASA および SA の検量線は, それぞれ 1- 200 μg/mL, 0.1- 25 μg/mL の範囲で作成した。溶出時間 60 および 120 分における ASA 分解率は, 各サンプル中の SA を ASA 量へ換算して求めた (ASA 分解率 = [各サンプル中の SA から換算した ASA 量 / 溶出した ASA 量 + SA から換算した ASA 量] × 100)。

10. Mic 40 の有効成分 TEL が配合変化に及ぼす影響

TEL 試薬または粉碎した Mic 40, Mic 80 と BA を一包化し, 30℃/75%RH の条件下で 1 週間保存した。保存後の外観変化は, 肉眼的観察により評価した。さらに添加物の影響をみるために pH を測定した。TEL 試薬および粉碎した Mic 40 は, いずれも 0.4 mg/mL の濃度になるように精製水で溶解した。pH の測定には, pH メーター (pH METER F51, (株)堀場製作所, 京都) を使用した。いずれ

も各群 6 回ずつ繰り返し行った。

11. ASA およびその製剤による配合変化の検討

コーティング剤の影響を検討するため、ASA 製剤で素錠のパファリン® 配合錠 A81 と Mic 40 の配合変化と BA で使用されている腸溶性コーティング剤のメタクリル酸コポリマーLD と Mic 40 との配合変化を検討した。腸溶性コーティング剤は、オイドラギッド®L100-55 15 g にエタノール 100 mL を加え 3 時間以上溶解して調製した。日本薬局方ゼラチンカプセルに腸溶性コーティングを実施し、十分に乾燥した後に Mic 40 と一包化を行い、30℃/75%RH の条件下で 1 週間保存した。さらに同じ条件にて BA と同じメタクリル酸コポリマーLD がコーティング剤として使用されている腸溶性製剤のパキシル®CR 錠 12.5 mg、カルナクリン®錠 50 IU と Mic 40 との配合変化も検証した。保存後の外観変化は、肉眼的観察により評価した。

12. 評価および統計解析

評価については、日本病院薬剤師会学術第 5 小委員会「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）」に従って行った（表 1）。外観変化を除く各データは、平均 ± 標準偏差（n=3~6）で示した。重量変化率、SA 含量、ASA 溶出率および分解率の統計解析には、一元配置分散分析（one-way analysis of variance: one-way ANOVA）後、Bonferroni の多重比較検定を用いて $P < 0.05$ を有意差ありとした。すべての評価終了後の BA および Mic 40 の総合判定は、「変化なし」、「変化あり（規格値内）」、「変化あり（規格外）」で判断した。

表 1 判定基準

	外観	硬度	含量	崩壊性	溶出性
変化なし	外観変化なし	変化率 < 30%	低下率 < 3%	規格値内	規格値内
変化あり（規格内）	わずかな色調変化等を認めるが、品質上問題とならない程度	変化率 > 30% かつ 硬度 > 2.0 kgf	低下率 > 3% かつ 規格値内	—	—
変化あり（規格外）	形状変化や著しい色調変化がある	変化率 > 30% かつ 硬度 < 2.0 kgf	規格値外	規格値外	規格値外

【総合評価】変化なし：すべての測定項目において、変化を認めなかった場合。変化あり（規格値内）：いずれかの測定項目において、「規格内」の変化を認めた場合。変化あり（規格値外）：いずれかの測定項目において、「規格外」（規格を逸脱する）の変化を認めた場合。

結 果

1. 外観変化

30℃/75%RH 条件下の BA および Mic 40 は接着（融合）していた（図 2A）が、品質は外観上判断

図 2 各種条件下で 1 週間保存した後の外観変化と重量増加率

BA および Mic 40 は、接触した状態で A：30℃/75%RH、B：30℃/93%RH 条件下にて 1 週間保存した後の外観変化、C：重量変化率を示している。重量変化率のデータはいずれも平均 ± 標準偏差（n=6）で表している。□ 30℃/75%RH、■ 30℃/93%RH。* $P < 0.01$ vs コントロール、## $P < 0.01$ vs 30℃/75%RH。one-way factorial ANOVA followed by the Bonferroni's test。BA：バイアスピリン® 錠，Mic 40：ミカルデイス® 錠 40 mg。

できなかった。しかしながら、30℃/93%RH 条件下では同様に接着（融合）し、BA では腸溶性コーティング部の変色、Mic 40 は著しい形状変化が見られたため、どちらも「変化あり（規格外）」となった（図 2B）。どちらの条件下でも接触していた錠剤同士はすべて接着（融合）していた。

2. 重量変化率

BA の重量変化率は、30℃/75%RH および 30℃/93%RH の条件において $3.7 \pm 1.7\%$ 、 $5.5 \pm 1.8\%$ とコントロールと比較して有意に増加した。また Mic 40 においても $4.9 \pm 0.6\%$ 、 $18.1 \pm 3.2\%$ と重量変化率が有意に増加し、30℃/93%RH における重量変化率が最も顕著であった（図 2C）。

3. 硬度

BA では、どちらの保存条件下においても「変化なし」であった。一方 Mic 40 は 30℃/75%RH で保存した際の硬度は 7.3 から 2.5 kgf に減少し、「変化あり（規格内）」の判定となった。さらに 30℃/93%RH においては、硬度の測定が不可能であるほど錠剤が軟化していたため「変化あり（規

格外）」であった（図 2B、表 2）。そのため以降の安定性評価は、BA に着目して行った。

4. 含量

コントロールにおける ASA 含量は 101.7 ± 2.5 mg であり、規格適合品であった。30℃/75%RH 条件下で 1 週間保管した BA 単独における ASA 含量の低下は、見られなかった。しかしながら、BA + Mic 40 ではコントロールより 9.2% の含量低下を示したため「変化あり（規格外）」であった。さらに SA を測定したところ、コントロールと BA 単独では、統計学的有意差は見られなかったが、BA + Mic 40 では有意に SA が増加した（表 3）。

5. 溶出試験

溶出試験第 1 液において、30℃/75%RH で保管したすべてのサンプルで ASA の溶出は見られなかった（図 3A）。しかしながら、30℃/93%RH では、コントロールおよび BA 単独では ASA の溶出は見られなかったものの、BA + Mic 40 では ASA が溶出した（図 3B）。

溶出試験第 2 液において、30℃/75%RH で保管

表 2 硬度変化

	単位	コントロール	30℃/75%RH	30℃/93%RH
BA	kgf	6.5 ± 0.5	5.9 ± 0.5	4.9 ± 0.7
	(範囲)	(5.3–7.1)	(5.3–6.6)	(4.0–5.8)
	%	–	–8.7	–24.1
	判定	–	変化なし	変化なし
Mic 40	kgf	7.3 ± 0.7	2.5 ± 0.4	ND
	(範囲)	(6.3–8.2)	(1.8–2.9)	
	%	–	–65.6	–
	判定	–	変化あり（規格内）	変化あり（規格外）

上段の kgf は、硬度の平均 ± 標準偏差 (n = 6) で示している。下段の % は、コントロールを基準とした時の変化率を表している。ND: not detected. BA: バイアスピリン® 錠, Mic 40: ミカルデイス® 錠 40 mg.

表 3 含量変化

30℃/75%RH	単位	コントロール	BA 単独	BA+Mic 40
ASA	mg	101.7 ± 2.5	103.9 ± 3.9	92.4 ± 4.1
	%	–	2.1	–9.2
	判定	–	変化なし	変化あり（規格外）
SA	mg	3.0 ± 1.1	3.8 ± 0.3	$4.2 \pm 0.2^a)$
	%	–	27.0	42.4

上段の mg は、含量の平均 ± 標準偏差 (n = 6) で示している。下段の % は、コントロールを基準とした時の変化率を表している。a) : $P < 0.05$ vs コントロール (SA のみ). one-way factorial ANOVA followed by the Bonferroni's test. BA: バイアスピリン® 錠, Mic 40: ミカルデイス® 錠 40 mg, ASA: acetylsalicylic acid, SA: salicylic acid.

したすべてのサンプルで時間依存的に ASA の溶出率は増加した。コントロールにおいては、ASA の溶出率が溶出時間 120 分の時点で $93.4 \pm 2.8\%$ を示した。BA 単独では、溶出時間 30, 60 分においてコントロールと比較して有意に低下したも

の、試験終了時点では $80.5 \pm 6.6\%$ を示し、この時点での統計学的有意差は見られなかったため「変化なし」となった。一方、BA + Mic 40 の ASA 溶出率は、溶出時間 30 分でコントロールと比較して有意に低下した。さらに 60 および 120 分ではそれぞれ ASA 溶出率が $3.8 \pm 3.0\%$, $32.9 \pm 22.3\%$ であり、コントロールおよび BA 単独と比較して有意に低下し、「変化あり（規格外）」であった（図 3C）。

さらに、ASA の分解率を算出したところ、溶出時間 60 分におけるコントロールは $8.1 \pm 1.1\%$, BA 単独では $7.0 \pm 0.6\%$ であり統計学的有意差は見られなかった。一方 BA + Mic 40 は $26.0 \pm 13.0\%$ であり、コントロール、BA 単独と比較して有意に大きかった。溶出時間 120 分における ASA 分解率も同様に BA + Mic 40 で有意に大きかった（図 3D）。

6. Mic 40 の有効成分および製剤が配合変化に及ぼす影響

試薬の TEL と BA では配合変化は示さず、残存した TEL サンプルにも大きな変化は見られなかった（図 4A）。一方、錠剤を粉砕した Mic 40 と BA では配合変化が見られた。さらに粉砕した

図 3 溶出試験

A: 30°C/75%RH, B: 30°C/93%RH 条件下で 1 週間保存後の溶出試験第 1 液 (pH 1.2) における ASA 溶出率を示している。C: 30°C/75%RH 条件下で 1 週間保存後の溶出試験第 2 液 (pH 6.8) における ASA 溶出率および D: 60, 120 分における ASA 分解率を示している。データはいずれも平均 ± 標準偏差 (n=3~6) で表している。□ コントロール, ■ BA 単独, ▨ BA + Mic 40 を示している。** $P < 0.01$ vs コントロール, ## $P < 0.01$ vs BA 単独, one-way factorial ANOVA followed by the Bonferroni's test. ASA: acetylsalicylic acid, BA: バイアスピリン® 錠, Mic 40: ミカルデイス® 錠 40 mg.

図 4 Mic 40 の有効成分および製剤が配合変化に及ぼす影響

A: TEL 試薬と BA, B: Mic 40 (粉砕) と BA を一包化し、30°C/75%RH 条件下にて 1 週間保存した際の外観変化を示している。Mic 40: ミカルデイス® 錠 40 mg, TEL: テルミサルタン, BA: バイアスピリン® 錠。

Mic 40 は固結した状態であった (図 4B)。

次いで pH を測定したところ TEL 試薬は 6.4 ± 0.3 と弱酸性～中性を示し、Mic 40 では 9.7 ± 0.1 と塩基性を示した。

7. ASA およびその製剤による配合変化の検討

有効成分を含む錠剤であるパファリン® 配合錠 A81 と Mic 40 では配合変化は見られなかったが、腸溶性コーティング処理したゼラチンカプセルと Mic 40 では配合変化を示した (図 5A)。また腸溶性コーティング未処理のゼラチンカプセルにおいて配合変化は見られなかった。一方、メタクリル酸コポリマーLD を含有する医薬品であるパキシル®CR 錠 12.5 mg およびカルナクリン® 錠 50 IU と Mic 40 の配合変化試験を実施したところ、いずれも配合変化を示した (図 5B, C)。特にカルナクリン® 錠 50 IU の場合、腸溶性コーティング

部の剥離および Mic 40 への着色が見られ、配合変化が明らかであった。

考 察

本研究では、以下の2点について明らかにした。1点目は、Mic 40 との配合変化を生じた BA は、ASA から SA への加水分解が促進され、ASA 含量および溶出率の低下を示すこと、2点目は BA と Mic 40 の配合変化は腸溶性コーティング剤であるメタクリル酸コポリマーLD と Mic 40 製剤に含有する添加物の吸湿性と塩基性により生じることである。

BA および Mic 40 の錠剤同士の配合変化後の安定性については、外観変化はいずれの保存条件でも見られたが、特に $30^{\circ}\text{C}/93\%\text{RH}$ においては BA のコーティング部の変色、Mic 40 の著しい形状変化を示していたこと (図 2A, B)、また室温で1週間保存したサンプルでは外観変化を認めなかった (data not shown) ことから配合変化には高い湿度の影響が考えられた。さらに Mic 40 の重量変化率が最も高く (図 2C)、硬度は測定不能となるまで軟化していたこと (表 2)、無包装状態の Mic 40 は、吸湿性および潮解性を示すことが知られていることから高い湿度により Mic 40 が水分を吸収していることが考えられた。

含量試験においては、融合した BA + Mic 40 では ASA の含量が低下し、SA が増加していることが明らかとなっている (表 3)。また溶出試験第1液において BA + Mic 40 では、ASA が溶出しており (図 3B)、融合したことにより、BA の腸溶性製剤としての役割が失われていることが考えられた。さらに溶出試験第2液においては BA + Mic 40 の溶出率は低下し、SA が増加した (図 3C, D)。BA はアルカリ性薬剤と簡易懸濁法を行うことで成分量が低下し、SA が増加することが報告⁴⁾されているため、Mic 40 が高湿度のなかで存在することにより微量の塩基性水溶液が生成され ASA が SA への加水分解が促進されたと考えられた。BA は高温状態 (60°C で4週間保存) で保存することによって腸溶性フィルムが変性し、ASA の放出を低下させ、SA の増加が報告⁵⁾されていることから本研究における配合変化後の溶出率の

図5 BAの有効成分および製剤が配合変化に及ぼす影響

A: メタクリル酸コポリマーLDでコーティングした日本薬局方カプセルと Mic 40, B: パキシル®CR 錠 12.5 mg と Mic 40, C: カルナクリン® 錠 50 IU と Mic 40 を接触した状態で $30^{\circ}\text{C}/75\%\text{RH}$ 条件下にて1週間保存した後の外観変化を示している。Mic 40: ミカルデイス® 錠 40 mg。

低下は、腸溶性コーティング剤の変性によると考えられる。安定性試験項目のうち、BA では含量および溶出性が低下したため「変化あり（規格外）」となり、総合判定も「変化あり（規格外）」となった。今回の研究によりこのように錠剤同士が融合するような配合変化を生じた製剤は、使用するべきではないことが明らかとなった。

次に錠剤同士の配合変化の発生メカニズムについて特にどのような物質が関与しているかについて検討した。Mic 40 の変性に影響を与える因子としてはその製剤に含まれている物質が影響を及ぼしていることが明らかとなった（図 4A, B）。さらに原薬の TEL と製剤の Mic 40 では水に溶解した時の pH が大きく異なっており、製剤で使用されている添加物の影響が示唆された。Mic 40 で使用されている 5 種類の添加物のうち、吸湿性を示すものはメグルミンのみであり、かつ pH 11 程度の塩基性物質であった。⁶⁾ 有効成分である TEL で吸湿性を示さないことから、Mic 40 側の因子としてメグルミンが関与している可能性が最も高い。

一方で BA 側の変性に影響を与える因子として、有効成分ではなく、腸溶性コーティング剤が原因であると考えられた（図 5A）。BA の腸溶性コーティング剤として使用されているメタクリル酸コポリマーLD を含有する腸溶性製剤は、Mic 40 との配合変化が見られた（図 5B, C）ことから、高湿度条件下で保存されることにより、Mic 40 が吸湿・潮解することで微量の塩基性溶液が産生され、メタクリル酸コポリマーLD は塩基性物質により溶解し、粘性を示すため錠剤同士の融合という配合変化が生じたと推察される。配合変化が進行することにより ASA 含量や溶出率の低下が生じると考えられた。

一包化された薬剤の場合、長期に処方されることも多く、包装から取り出した状態の安定性が担保されている必要がある。しかしながら、すべての錠剤同士の配合変化について組み合わせが無数に存在するため、組み合わせた場合の安定性をすべて検討することは不可能である。本研究により、メタクリル酸コポリマーLD と Mic 40 で使用されてい

る添加物が配合変化を引き起こすことを明らかにしたので、メタクリル酸コポリマーLD 含有の腸溶錠と添加物にメグルミンを含有する医薬品との一包化は避けるべきと考えられた。今回の研究は錠剤同士が融合するという配合変化のメカニズムを解明した最初のエビデンスであり、臨床現場において、重要な情報を提供していると考えられた。

謝 辞

本研究は JSPS 科研費 15H00545 の助成を受けたものである。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 清野敏一, 服薬コンプライアンスが悪いときにはどのように対応するか, *Geriatric Medicine* (老年医学), 2014, **52**, 959-964.
- 2) 嶋村 寿, 南 優美, 村野哲雄, 三原 潔, 雪下君子, 一包化調剤時の後発医薬品クアゼパム錠の退色に関する検討, *日本病院薬剤師会雑誌*, 2013, **49**, 257-260.
- 3) 金田達也, 大谷誠司, 高根 浩, 椎木芳和, 林原正和, 大坪健司, 一包化調剤における配合変化情報の認識度と情報提供に伴う認識度および調剤方法の変化, *医療薬学*, 2011, **37**, 187-193.
- 4) 清水幸雄, 柚原亜美, 矢野勝子, 北川佳奈子, 飯田純一, 五十嵐信智, 伊藤清美, 落合 和, 折井孝男, 杉山 清, 簡易懸濁法におけるアルカリ性薬剤併用時の低用量アスピリンの安定性の検討, *医療薬学*, 2010, **36**, 31-36.
- 5) Abe T, Yanagihara Y, Uchino T, Oriyama T, Komatsu M, Nakajima K, Suzuki H, Evaluation of the Pharmaceutical Characteristics of Various Enteric-Coated Aspirin Tablets under Different Storage Conditions, *Chem Pharm Bull*, 2014, **62**, 617-626.
- 6) 日本医薬品添加剤協会編集, “医薬品添加物辞典”, 薬事日報社, 東京, 2005, pp1-477.