スボレキサント（ベルソムラ®）錠の一包化調剤における安定性の検討

小田雅子¹, 古戸友里恵¹, 市村祐一¹, 森 亨², 高橋満里², 齊藤浩司^{*1}
北海道医療大学薬学部薬剤学講座¹, 平松記念病院薬局²

Stability of Suvorexant (Belsomra®) Tablets in One-Dose Package

Masako Oda¹, Yurie Furuto¹, Yuichi Ichimura¹, Michi Mori², Mari Takahashi² and Hiroshi Saitoh^{*1}
Department of Pharmaceutics, School of Pharmaceutical Sciences, Health Science University of Hokkaido¹,
Department of Pharmacy, Hiramatsu Memorial Hospital²

〔 Received April 28, 2020
Accepted August 13, 2020 〕

One-dose packaging improves the convenience of patients in drug therapy and is useful for securing medication adherence. As psychiatric patients take plural, sometimes many, drugs before bedtime, there are increasing demands for utilizing one-dose packaging in dispensing drugs for these patients. Suvorexant is a potent and selective antagonist against orexin 1 and 2 receptors and its use as an insomnia remedy is rising rapidly. On the package insert of suvorexant (Belsomra®) tablets, there is a description "Store in the press through package (PTP) until use to protect from light and moisture". So far, however, little information has been available about the correct storage conditions regarding the one-dose packaging of Belsomra® tablets. In this study, we investigated the stability of one-dose packaged Belsomra® tablets, which were preserved for 30 days at room temperature or at room temperature under 85% relative high humidity (high humidity), with a focus on the changes in appearance, hardness, mass, disintegration, content, and dissolution. Suvorexant content and the appearance of one-dose packaged Belsomra® tablets did not change even after 30 days. However, the tablets greatly lost hardness and showed an increase in mass, possibly due to the hygroscopicity of this formulation. These changes resulted in the prolonged disintegration time of one-dose packaged Belsomra® tablets and in the retarded dissolution of suvorexant from the tablets. These results suggest that Belsomra® tablets are hygroscopic and less stable. It is, therefore, desirable to avoid long-term, one-dose packaging of this formulation.

Key words — suvorexant, Belsomra® tablet, one-dose packaging, stability

緒 言

超高齢社会の到来と共に、病院および保険薬局での調剤における一回量包装（一包化調剤）の重要性が年々高まっている。一包化調剤は、身体機能の低下などにより錠剤やカプセル剤を被包より取り出すことが困難な患者の服薬アドヒアランスの向上に有用であり、また複雑な用法・用量であっても患者が正確に服用できるという利点がある。特に精神科領域では、治療に用いられる医薬品の種類や服用数が多く、服薬アドヒアランスの

点から一包化調剤が望まれる場合が多い。¹⁾ 処方薬の一包化は、患者本人の服薬アドヒアランスの向上ばかりでなく、病院や介護施設における投薬の効率化や、現在も後を絶たない press through package (PTP) シートによる誤飲事故の防止にも役立つと考えられている。^{2,3)} しかしながら、一包化調剤に際しては製剤の安定性の確保など注意すべき点が多いにもかかわらず、書籍⁴⁾ やインタビューフォームなどを基に、薬剤師が施設毎に一包化の適否を判断している場合が多いと考えられる。ただ、適否の判断の根拠となる実験データが

*〒061-0293 北海道石狩郡当別町金沢1757

臨床の場に十分提供されていないのも事実である。

オレキシン受容体拮抗薬スボレキサント（ベルソムラ[®]）錠は、2016年に薬価収載された不眠症治療薬である。スボレキサントは、覚醒を促進する神経ペプチドであるオレキシンAおよびBがオレキシン1および2受容体に結合するのを可逆的に阻害することにより、脳を覚醒状態から睡眠状態へ移行させ、自然な睡眠を誘発すると見なされている。⁵⁾従って精神疾患に併存する不眠症において高い有効性が得られることが報告され、^{6,7)}近年使用量が増加している。

精神科領域では、就寝時に投与される薬剤が少なくないため、ベルソムラ[®]錠は一包化調剤のニーズの高い薬剤であると考えられる。しかしながら、ベルソムラ[®]錠の添付文書（MSD株式会社、2020年1月改訂、第7版）の【取扱い上の注意】の項目に、「光及び湿気を避けるため、PTPシートのまま保存し、服用直前にPTPシートから取り出すこと」と記載されているものの、これまで一包化調剤の可否について具体的な検討はなされていない。そこで本研究では、一包化したベルソムラ[®]錠を室温条件下または室温・高湿度条件下で一定期間保管し、外観、質量、硬度、含量、崩壊性、溶出挙動の変化について検討を加えた。

方 法

1. 使用薬物および試薬

スボレキサント錠（ベルソムラ[®]15 mg錠、製造番号 R002856、MSD(株)、東京）、スボレキサント（Toronto Research Chemicals Inc., トロント、カナダ）、塩化カリウム錠（スローケー[®]錠 600 mg、ノバルティスファーマ(株)、東京）、局方精製水（日医工(株)、富山）をそれぞれ購入した。その他の試薬および溶媒は、市販の特級規格品またはそれに準ずる規格のものを使用した。

2. ベルソムラ[®]錠の保存

(1) 一包化状態における保存

PTPシートから取り出したベルソムラ[®]錠を自動分包機（TOSHO io-9090、(株)トーショー、東京）にて1錠ずつ分包した。これを薬袋やチャック式ポリ袋等に入れずに、自然光下、室温・乾燥剤な

し条件下で保存した。また、別の分包品を塩化カリウム飽和溶液を入れたデシケーター中（相対湿度 85%,⁸⁾室温・高湿度条件）に保存した。分包日を0日とし、以後15日後および30日後に外観変化を目視し、安定性に関する試験を実施した。なお、分包にはセロポリ分包紙 TOSHO 4500S-NEWMATFG21((株)トーショー)を用いた。また、比較のためスローケー[®]錠を同様に保存した。

(2) 無包装における保存

PTPシートから取り出したベルソムラ[®]錠を分包せずにシャーレに入れ、自然光下、室温・乾燥剤なし条件下で保存した。また、秤量瓶に入れたベルソムラ[®]錠を2.(1)と同様に室温・高湿度条件下で保存した。シャーレおよび秤量瓶に入れた日を0日として、15日後および30日後に外観変化を目視し、安定性に関する試験を実施した。また、比較のためスローケー[®]錠を同様に保存した。

3. ベルソムラ[®]錠の安定性の検討

(1) ベルソムラ[®]錠の質量測定

保存開始時（0日、PTPシート開封直後）、15日後および30日後に電子天秤（CPA-225D、Sartorius AG、ゲッティンゲン、ドイツ）を用いてベルソムラ[®]錠の質量を測定し、0日の質量と比較した。スローケー[®]錠の質量も同様に測定した。

(2) ベルソムラ[®]錠の硬度測定

保存開始時（0日、PTPシート開封直後）、15日後および30日後に、モンサント型錠剤硬度計（萱垣医理化工業(株)、東京）を用いてベルソムラ[®]錠の硬度を測定し、0日の硬度と比較した。スローケー[®]錠の硬度も同様に測定した。

(3) ベルソムラ[®]錠中のスボレキサント含量測定

保存開始時（0日、PTPシート開封直後）、15日後および30日後のベルソムラ[®]錠を乳鉢にて粉碎後、エタノールに懸濁し、遠心分離（3,000 rpm、15 min）後、上清中のスボレキサント濃度を測定した。

(4) ベルソムラ[®]錠の崩壊試験

保存開始時（0日、PTPシート開封直後）、15日後および30日後のベルソムラ[®]錠各6錠を用いて崩壊試験を行った。錠剤崩壊試験器（HC-1、(株)矢沢科学、東京）を用い、第17改正日本薬局方の一般試験法、崩壊試験法に準拠して行った。

試験液には局方精製水を用い、温度は $37 \pm 2^\circ\text{C}$ に設定した。

(5) ベルソムラ®錠の溶出試験

室温・乾燥剤なし条件下での一包化および無包装のベルソムラ®錠について、保存開始 30 日後に溶出試験を行い、保存開始時（0 日、PTP シート開封直後）のベルソムラ®錠と比較した。溶出試験器（NTR-6200A, 富山産業(株), 大阪）を用い、第 17 改正日本薬局方の一般試験法、溶出試験法パドル法に準拠して行った。試験液には局方精製水を使用し、温度は $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 、パドル回転数 50 rpm とした。

予備的検討において、PTP シート開封直後のベルソムラ®錠からのスボレキサントの溶出は試験開始後 4 時間までにほぼ 100% に達したことから、ここでの検討時間を 4 時間とした。16.67 $\mu\text{g/mL}$ (15 mg / 900 mL) を 100% として、累積放出率を算出した。

(6) スボレキサントの定量

スボレキサントの定量は HPLC 法により行った。ポンプは Shimadzu LC-10AS ((株) 島津製作所, 京都), 検出器は Shimadzu SPD-10A ((株) 島津製作所), カラムは Inertsil® SIL-100A (5 μm , 4.6 mm i.d. $\times$ 250 mm, ジーエルサイエンス(株), 東京) を使用した。カラム温度は 40°C 、流速は 1.0 mL/min, 測定波長は 288 nm とした。移動相にはエタノールを使用した。検量線は 1.5~30 $\mu\text{g/mL}$ の範囲で作成し、日内変動, 3 日間の日間変動はいずれも 3% 以下であった。

4. 統計処理

有意差検定は Dunnett's test または Student's *t*-test にて行った。いずれも保存開始時（0 日, PTP シート開封直後）と比較し、 $P < 0.05$ をもって有意差ありとした。

結 果

1. ベルソムラ®錠の外観変化

一包化したベルソムラ®錠を保存した場合、室温条件下または室温・高湿度条件下に 30 日間保存しても外観変化は認められなかった。これに対し、無包装のベルソムラ®錠では、室温・高湿度条件下において、15 日後に 16 錠中 2 錠（12.5%）で、30 日後では 10 錠中 4 錠（40%）で錠剤表面に図 1 のような亀裂が観察された。比較に用いたスローケー®錠では、一包化した場合に室温・高湿度条件下で 15 日後より表面が潮解し、無包装では、室温・高湿度条件下にて 30 日後で錠剤表面に凹凸が出現した。

2. ベルソムラ®錠の質量変化

室温条件下で、ベルソムラ®錠の質量は一包化、無包装の区別なく、時間の経過に伴い有意に増加した。室温・高湿度条件下でもベルソムラ®錠の質量は一包化、無包装にかかわらず増加し、保存条件の違いによる差は認められなかった。30 日後の質量増加率が室温条件下では 3% 前後であったのに対し、室温・高湿度条件下では約 15% に達した（表 1）。

図 1 無包装、室温・高湿度条件下でベルソムラ®錠に生じた亀裂

表 1 ベルソムラ®錠の質量変化

		室温	例数	室温・高湿度	例数
一包化	0 日	194.7 $\pm$ 0.5	30	194.7 $\pm$ 0.5	30
	15 日	202.7 $\pm$ 1.1	10 ***	220.5 $\pm$ 0.9	10 ***
	30 日	200.3 $\pm$ 0.8	13 ***	223.8 $\pm$ 0.8	13 ***
無包装	0 日	194.7 $\pm$ 0.5	30	194.7 $\pm$ 0.5	30
	15 日	199.3 $\pm$ 0.8	22 ***	218.6 $\pm$ 0.7	22 ***
	30 日	202.2 $\pm$ 0.7	16 ***	221.0 $\pm$ 0.8	14 ***

平均 $\pm$ 標準誤差 (n = 10 - 30). *** $P < 0.001$. Dunnett's test.

表2 ベルソムラ®錠の硬度

		ベルソムラ®錠		スローケー®錠	
		室温 (kg)	室温・高湿度 (kg)	室温 (kg)	室温・高湿度 (kg)
一包化	0 日	14.63 ± 0.29	14.63 ± 0.29	15.03 ± 0.34	15.03 ± 0.34
	15 日	13.83 ± 0.31	—	15.11 ± 0.44	9.88 ± 0.05 *** a)
	30 日	11.48 ± 0.28 *** a)	—	14.43 ± 0.58	6.40 ± 0.62 *** a)
無包装	0 日	14.63 ± 0.29	14.63 ± 0.29	15.03 ± 0.34	15.03 ± 0.34
	15 日	13.50 ± 0.12 * a)	11.16 ± 0.35 ** b)	15.23 ± 0.33	10.89 ± 0.80 ** a)
	30 日	12.03 ± 0.12 *** a)	—	14.43 ± 0.24	9.40 ± 0.33 ** a)

平均 ± 標準誤差 (n=3). — 硬度測定不可能. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$. a) Dunnett's test. b) Student's *t*-test.

図2 一包化保存時におけるベルソムラ®錠の変化
A: 開封直後 B: 硬度測定時 (室温・高湿度条件下 30 日保存).

3. ベルソムラ®錠の硬度変化

錠剤の硬度は一包化の有無にかかわらず時間の経過に伴い低下し、室温条件下における 30 日後の硬度は 0 日の約 75% まで有意に低下した (表 2). 一方、室温・高湿度条件下で保存されたベルソムラ®錠では、吸湿のため錠剤が変形し硬度の測定ができなかった (図 2). 比較のために測定したスローケー®錠においては、室温・高湿度条件下における硬度の低下が顕著だった.

4. ベルソムラ®錠中のスポレキサント含量の変化

一包化したベルソムラ®錠を室温条件下、または室温・高湿度条件下で 30 日間保存した場合、スポレキサントの平均含量は、それぞれ開封直後の $99.2 \pm 0.8\%$ 、 $100.4 \pm 1.1\%$ であった. また、無包装の場合でもスポレキサントの平均含量は、それぞれ $102.2 \pm 1.3\%$ 、 $99.8 \pm 1.8\%$ であり、一包化、無包装にかかわらず、スポレキサント含量に有意な変化は認められなかった.

5. ベルソムラ®錠の崩壊性の変化

PTP シート開封直後のベルソムラ®錠は 15 分までに全てが崩壊した. 室温条件下で 15 日間または 30 日間保存した場合、一包化、無包装にか

図3 ベルソムラ®錠からのスポレキサント溶出挙動
● 開封直後 □ 一包化 ▲ 無包装. 平均 ± 標準誤差を示す (n=3-4). * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs 開封直後. Dunnett's test.

わらずベルソムラ®錠は 15 分までに全てが崩壊したのに対し、15 日間室温・高湿度条件下で保存した錠剤では、崩壊試験に用いた 6 錠が全て崩壊するまでに一包化では 40 分、無包装では 30 分を要した. 30 日間室温・高湿度条件下で保存した錠剤では、一包化、無包装にかかわらず崩壊試験に用いた 6 錠が全て崩壊するまでに 40 分を要した.

6. ベルソムラ®錠の溶出性の変化

ベルソムラ®錠からのスポレキサントの溶出は 30 分後では、PTP シート開封直後では約 49% であったのに対し、室温保存条件下で 30 日間保存した錠剤では、一包化した場合には 37%、無包装では 40% と溶出率が有意に低下し、早い段階より溶出率の低下が認められた. また開封直後のベルソムラ®錠からのスポレキサントの溶出は 2 時間後にほぼ 100% に達したのに対し、一包化した場合には、2 時間後の溶出率が約 84%、無包装の場合は約 78% であり、いずれの場合も溶出率が有意に低下した (図 3).

考 察

本研究では、不眠症治療薬ベルソムラ®錠における一包化調剤の可否を明らかにする目的で、一包化および無包装で室温条件下または室温・高湿度条件下で15日間もしくは30日間保存し、安定性について様々な角度から検討を加えた。結果は表3のようにまとめられる。

ベルソムラ®錠を30日間室温または室温・高湿度で保存した場合、スボレキサント含量に変化はほとんど認められなかった。このことは、ベルソムラ®錠のインタビューフォーム（MSD株式会社、2020年1月改訂、第8版）における「有効成分の各種条件下における安定性についても、長期保存試験、加速試験および過酷試験（光）において変化なし」という記述と一致すると判断された。

しかし、一包化されたベルソムラ®錠の質量は室温保存時、室温・高湿度保存時いずれにおいても有意に増加し（表1）、その硬度は大きく低下した（表2）。特に室温・高湿度条件下における質量増加が顕著であり、かつ15日の時点で硬度が測定不可になったことは、ベルソムラ®錠が非常に吸湿しやすい性質を有することを示唆した。ベルソムラ®錠のインタビューフォームには、「スボレキサントは吸湿性がない」と明記されていることから、ベルソムラ®錠の吸湿性は、スボレキサントではなく、配合された添加物に起因すると考えられた。インタビューフォームによれば、ベルソムラ®錠の添加物としてコポリビドン、結晶

セルロース、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチンが用いられている。このなかでコポリビドンには潮解性があると報告されている（厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課、医薬品添加物規格2018、p316。https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000336088.pdf, 2020年4月3日）。従って、コポリビドンの潮解性がベルソムラ®錠の吸湿性を増大させた可能性が高いと考えられた。コポリビドンはベルソムラ®錠と同様に、カレトラ®配合錠にも配合されている。カレトラ®配合錠の添付文書（アッヴィ合同会社、2019年8月改訂、第12版）の【取扱い上の注意】の項目には、「ボトル開封後は湿気を避けて保存すること（室温・高湿度条件において、外観の変化が認められるおそれがある）」との記載があり、この外観変化にはコポリビドンの吸湿性が影響していると推測される。ベルソムラ®錠を無包装で室温保存した場合に見られた側面の亀裂も吸湿によって引き起こされた可能性が高い。

保存30日後におけるベルソムラ®錠の崩壊試験の結果はいずれも、第17改正日本薬局方一般試験におけるコーティング錠の規格（60分以内）に適合したものの、室温・高湿度条件下に30日間保存した場合、PTP開封直後の錠剤と比較して崩壊に2倍以上の時間を要した。また、溶出試験において、PTPから取り出した直後のベルソムラ®錠からのスボレキサントの溶出率は2時間でほぼ100%に達したのに対し、一包化後に30日間室温保存した場合84%、無包装で30日間室温保存し

表3 ベルソムラ®錠の変化

		一包化包装時		無包装時	
		室温	室温・高湿度	室温	室温・高湿度
外観	15日	B	B	B	A
	30日	B	B	B	A
質量	15日	A	A	A	A
	30日	A	A	A	A
硬度	15日	B	A	B	A
	30日	A	A	A	A
含量	15日	B	B	B	B
	30日	B	B	B	B
崩壊性	15日	B	A	—	—
	30日	B	A	B	A

A：変化あり B：変化なし —：検討なし

た場合78%と有意に減少した。このことから、ベルソムラ®錠の一包化はスボレキサントの溶出性を少なからず変化させることが明らかとなった。

ベルソムラ®錠のインタビューフォーム「4. 製剤の各種条件下における安定性」の項目＜参考＞には、「ベルソムラ®錠を高湿度条件下（30°C/75% RH）にて無包装状態で1カ月間保存した結果、1日後より外観の変化（コーティング層のひび割れ）を認め、保存期間が増加するにつれ溶出速度の低下が認められた。」と記載されているが、今回の検討において、外観の変化以外にも、質量、硬度、崩壊度、溶出率における変化が明らかとなった。また、ベルソムラ®錠のインタビューフォームに記載はないが、スボレキサントが極めて難溶性であることから、ベルソムラ®錠は固体分散体とし製剤化されており、ベルソムラ®錠の崩壊やスボレキサントの溶出は硬度に影響されると報告されている。⁹⁾ 従って、ベルソムラ®錠中の水分量と硬度変化の関係について今後検討を加えることが必要である。

今回得られた結果を「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」に記載の「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）」⁴⁾と照らし合わせた場合、保存条件に差異はあるものの「変化なし」と判断されていても、実際には複数の項目において変化が認められ、一包化調剤が可能か否かをこの答申のみで判断することは難しいと考えられた。

吸湿性医薬品を他剤と一包化する場合には、一包化調剤における配合変化に注意が必要とされる。¹⁰⁾これに関して、オルメサルタンメドキシミル製剤とメトホルミン塩酸塩製剤の一包化においてメトホルミン塩酸塩製剤が変色すること¹¹⁾や、添付文書やインタビューフォームに記載されていない配合変化の事例が報告されている。¹²⁾ベルソムラ®錠においても、「就寝前」用として他剤と一包化調剤した場合にベルソムラ®錠の吸湿・湿潤が予期せず他剤の安定性に影響を及ぼす可能性は否定できない。また、一包化後の保管環境に十分な注意を払うことを患者に求めることも時として難しい場合が想定される。

結論として、一包化したベルソムラ®錠を室温または室温・高湿度条件下で30日間保存し一包化調剤の可否について検討した結果、吸湿に起因するとみなされる質量変化、硬度変化、崩壊性変化、溶出挙動変化が認められた。スボレキサントは向精神薬としては扱われない不眠症治療薬であることから、ベルソムラ®錠は長期投与が可能な薬剤である。しかし、本研究での結果は一包化による長期投与は避けるのが望ましいことを強く示唆した。やむを得ず一包化する場合は、少なくとも吸湿を避ける保存方法について、患者に十分なアドバイスを行う必要がある。

利益相反

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, 岡本成史, 横田淳子, 尾木恭子, 宮野 望, 小野川雅英, 増井 寿, 京谷庄二郎, 西岡 豊, 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**, 356-362.
- 2) 市田 治, 飯野治彦, 望月秋一, PTP誤飲による食道穿孔例に対する異物除去の1工夫 スライディングチューブの応用について, *Gastroenterol Endosc*, 1993, **35**, 2510-2515.
- 3) 加納由貴, 浅井 哲, 松尾健司, 竹下宏太郎, 一ノ名巧, 赤峰瑛介, 藤本直己, 山口拓也, 城田哲哉, 8個のPTP誤飲を内視鏡的に摘出した1例, 日本腹部救急医学会雑誌, 2018, **38**, 727-731.
- 4) 西岡 豊, 大坪健司, 木平健治, 杉本 功, 中川文夫, 水口和生, 宮村充彦, 奥田秀毅, 外岡弘道, “錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報”, 改訂6版, 医薬ジャーナル社, 大阪, 2009, pp1-462.
- 5) Winrow CJ, Gotter AL, Cox CD, Doran SM, Tannenbaum PL, Breslin MJ, Garson SL, Fox SV, Harrell CM, Stevens J, Reiss DR, Cui D, Coleman PJ, Renger JJ, Promotion of sleep by suvorexant—a novel dual orexin receptor antagonist, *J Neurogenet*, 2011, **25**, 52-61.
- 6) 浅井有子, 佐野秀樹, 宮崎 真, 岩倉美佳, 前田喜一, 原 満良, スボレキサント (ベルソムラ®

- 錠10 mg, 15 mg, 20 mg) 使用成績調査 (最終報告), 睡眠医療, 2018, **12**, 209-227.
- 7) 上田 均, 精神科臨床における不眠症に対するスボレキサントの臨床的有用性と安全性の検討, 睡眠医療, 2018, **12**, 547-555.
- 8) 北野 寛, 高橋千晴, 稲松照子, 塩類の飽和水溶液による湿度定点の実現方法, 計測自動制御学会論文集, 1987, **23**, 1246-1253.
- 9) Filippou K, Andre H, Colleen N, Ka LY, John P, Jessica M, Development of *in vitro-in vivo* correlation for amorphous solid dispersion immediate-release suvorexant tablets and application to clinically relevant dissolution specifications and in-process controls, *J Pharm Sci*, 2015, **104**, 2913-2922.
- 10) 松尾泰佑, 佐塚泰之, 吸湿性医薬品の一包化可否の適切な評価法の検討: 一包化する吸湿性医薬品の種類および数が医薬品の一包化保存期間に及ぼす影響, 医療薬学, 2019, **45**, 272-278.
- 11) 嶋田光男, 松井 正, 瀬川功毅, 小谷能文, 菅野徳仁, 田中 修, 古城健太郎, メトホルミン塩酸塩製剤とDMDO基を有する製剤の一包化による配合変化について, 診療と新薬, 2007, **44**, 875-882.
- 12) 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.