

は安全性などについての十分なエビデンスがないまま投薬されている。

そこで、本年度は、これらの情報がインタビューフォームからどの程度読み取ることができるのか、優先される 30 品目について調査した。

## B. 研究方法

### 1. 調査対象医薬品

平成 17 年度石川班の調査「小児薬物療法における剤形変更調査」結果に基づき錠剤・カプセル剤から散剤に剤形変更され使用頻度が高い上位 20 品目、及び適応外使用の改善に向け日本小児科学会薬事委員会（各分科会）が作成したプライオリティリスト（2007 年 8 月版）の中から、散剤での使用が予想される錠剤上位 10 品目（但し、日本で散剤が発売されている錠剤は除く）の合計 30 品目について調査した。

（詳細品目は別紙参照）

### 2. 調査方法

剤形変更する際に必要と考えられる、有効成分の各種条件下における安定性に関する情報について、各医薬品のインタビューフォーム（平成 20 年 3 月現在）の記載内容を調査した。

## C. 研究結果

1. 有効成分の安定性データが記載されていなかった医薬品：30 品目中 3 品目（コートリル錠、フロリネフ錠、メドロール錠）

2. 有効成分の長期保存試験、並びに加速試験又は苛酷試験データが記載されていな

い医薬品：27 品目中 5 品目

・グリコラン錠、硫酸ポリミキシン B 錠、ラボナ錠（長期保存試験のみ）

・フラジール錠（90 日の保存試験のみ）

・ワーファリン錠（光安定性試験のみ）

3. 安定性試験の具体的な測定項目が記載されていない医薬品：27 品目中 11 品目（アカルディ Cap、インデラル錠、エルカルチン錠、カタプレス錠、ギャパロン錠、グリチロン錠、ドルナー錠、ペンタサ錠、メキシチール錠、ラボナ錠、レニバース錠）

4. 剤形変更後の安定性情報が記載されていた医薬品：30 品目中 2 品目

・エルカルチン錠（懸濁後の安定性：4℃ 7 日間保存で溶状・残存率・pH 変化なし）  
・フロリネフ錠（粉砕後の安定性：1 万倍散を室温 3 ヶ月保存で残存率 97%）

## D. 考察及び結論

医療機関及び保険薬局において、錠剤粉砕などの剤形変更時に必要な安定性に関する情報について、優先される 30 品目を対象に調査を実施した。

30 品目中 3 品目の医薬品では有効成分の安定性データが記載されていなかった。これらの医薬品は古くから存在する医薬品であるが、安定性データが全く記載されていないことは問題であると考えられた。

上記の 3 品目を除く 27 品目中 5 品目では、安定性データの記載はあるものの、苛酷試験データの記載がないなど、十分な情報が記載されていなかった。また、安定性試験の結果は記載されているものの、具体的な測定項目が記載されていない医薬品が 27 品目中 11 品目と約 40%を占めた。剤形

変更する際には、結果のみならず測定項目も重要な情報であると考え。

また、一物多名称の医薬品であるアムロジンとノルバスクにおいて、有効成分のにおい及び味に関して、ノルバスクでは記載されているがアムロジンでは記載されていなかった。同一成分の医薬品において、インタビューフォームの記載内容にばらつきが生じていることは問題であると考えられた。

一方、剤形変更後の安定性情報が記載されている医薬品が 30 品目中 2 品目（エルカルチン錠、フロリネフ錠）存在した。施設において剤形変更する際は、この情報が一番重要かつ必要であり、これらの情報がインタビューフォームに記載されていることは、製薬企業に対して、剤形変更後の安定性情報を提供してもらえ可能性が示唆された。

以上の結果から、医薬品により、安定性に関する記載項目や記載内容に大きなばらつきがあることが判明した。

今回の調査結果から、医療機関及び保険薬局が必要としている剤形変更に関する情報について整理し、製薬企業と協力して剤形変更後の安定性情報について収集・作成することの必要性が確認された。

#### E. 研究発表

平成 21 年 2 月 28 日：国立成育医療センターにおける当該研究班協力施設担当者向け研究報告会にて報告済み

#### F. 参考文献

1) 厚生労働科学研究「小児薬物療法におけるデータネットワークのモデル研究について」、平成 14 年度研究報告書（主任研

究者：石川洋一）、平成 15 年 4 月

2) 厚生労働科学研究「小児薬物療法におけるデータネットワークのモデル研究について」、平成 15 年度研究報告書（主任研究者：石川洋一）、平成 16 年 4 月

3) 厚生労働科学研究「小児薬物療法におけるデータネットワークの実応用と応用可能性に関する研究」、平成 16 年度研究報告書（主任研究者：石川洋一）、平成 17 年 4 月

4) 厚生労働科学研究「小児薬物療法におけるデータネットワークの実応用と応用可能性に関する研究」、平成 17 年度研究報告書（主任研究者：石川洋一）、平成 18 年 4 月

	有効成分の各種条件下における安定性の記載の有無	実施試験及び期間	測定項目	安定性の記載概要	におい	味	製剤の剤形	特記事項
1	○	長期保存(3年)・加温(6か月)・苛酷(60日又は30日)・光安定性(6か月又は10日) * 水溶液状態における安定性(温度(14日)・光(30日))	含量、外観、におい、沈殿反応、赤外吸収スペクトル、紫外吸収スペクトル、融点、溶状、薄層クロマトグラム、乾燥減量 * 含量、外観、pH、薄層クロマトグラム	安定 * 安定	ないかわずかに特異なにおい	×	フィルムコーティング錠	
2	○	苛酷(温度(1か月)・湿度(6か月又は12か月)・光(130万lx・hr))、加温(6か月)・長期保存(3年)	記載なし	光で変色	なし	×	硬カプセル剤	
3	○	長期保存(36ヶ月)・苛酷(温度(6~12ヶ月)・湿度(6ヶ月)・温湿度(6ヶ月)・光(6ヶ月)) * 水溶液の安定性(濃度(21日)・温度(7~14日)・光(6時間又は21日)・pH(3~7日))	性状、残存率、分解物	光で変色	わずかに特異なにおい	わずかに苦い	フィルムコーティング錠	溶液状態の情報はアムロジンには記載なし
4	○	温度(1年)・湿度(1年)・光(3ヶ月)	外観、融点、確認試験、溶状、分解物	光で変色	なし	×	フィルムコーティング錠	
5	○	室温(遮光)・50℃(遮光)・室内散光(室温)・各24か月	記載なし	光で変色するが、含量は低下しない	無臭	苦い	素錠	懸濁後の安定性情報が記載(4℃7日間で変化なし)
6	○	長期保存(37ヶ月)・苛酷(温度(6ヶ月)・湿度(6ヶ月)・光(6ヶ月))	記載なし	乾燥減量の増加	なし	酸味	フィルムコーティング錠	
7	○	冷所及び室温の遮光又は散光(6ヶ月)・37℃遮光(3週)	含量、分解物	室温・冷所では比較的安定	なし	×	糖衣錠	
8	○	長期保存(24か月)・苛酷(温度(24か月)・湿度(12か月)・光(9か月))	記載なし	安定	×	×	素錠	
9	○	長期保存(30ヶ月)・苛酷(温度(3ヶ月)・室内散光(3ヶ月)・キセノンランプ(48時間))	記載なし	変化なし	×	×	素錠	
10	△	長期保存(92ヶ月)	外観、乾燥減量、定量値	変化なし	×	×	フィルムコーティング錠	メルビンでは記載なし
11	○	長期保存(6ヶ月~4年)・加温(6ヶ月)・苛酷(光(6ヶ月))	記載なし	光で変色、長期でわずかに含量低下(グリチルリチン)	特異なにおい	特有の甘味	糖衣錠	有効成分毎に実施
12	×				なし	×	素錠	
13	○	長期保存(12か月)・加温(40℃75%・6か月)・苛酷(光)	含量、類縁物質、外観など	安定	×	×	フィルムコーティング錠	苛酷試験の一部の成績しか記載なし
14	○	長期保存(36ヶ月)・苛酷(温度(1~12ヶ月)・湿度(6ヶ月)・光(6ヶ月)) * 水溶液の安定性(濃度(12週)・温度(6週)・光(6週)・pH(12週))	外観、含量	安定	わずかに特異な臭い	苦い	硬カプセル剤	
15	○	苛酷(8週)・加温(6か月)・長期保存(24か月)	性状、水分、含量	安定	×	×	硬カプセル剤	

	有効成分の各種条件下における安定性の記載の有無	実施試験及び期間	測定項目	安定性の記載概要	におい	味	製剤の剤形	特記事項
16	○	長期保存(39ヶ月)、苛酷(温度(9~12ヶ月)・湿度(6~18ヶ月)・光(19時間又は8週)) *水溶液中の安定性(酸性~アルカリ性)	外観、含量 *残存率	光で変色	×	×	硬カプセル剤	
17	○	長期保存(30ヵ月)、苛酷(温度、湿度、光、各6ヵ月)	性状(外観、におい、味)、吸光度、溶出、HPLC、乾燥減量、定量	安定	×	×	硬カプセル剤	
18	○	苛酷(光・湿度・温度、各3ヶ月)、長期保存(36ヶ月) *水溶液中の安定性(酸、アルカリ(14日))	性状、確認試験、乾燥減量、含量 *分解物	安定 *安定	×	×	素錠	わずかに特異な臭い又はわずかに酢酸ぶよの臭い
19	○	長期保存(42ヶ月)、苛酷(温度(6ヶ月・3ヶ月)・湿度(3ヶ月)・光(3ヶ月・100時間)) *水溶液中の安定性(温度(4週)・光(60分)・酸性(6時間))	記載なし	吸湿性、光で分解 *光及び酸性条件下で含量低下、分解物の生成	なし	×	フィルムコーティング錠	
20	○	苛酷(温度(3ヶ月)・湿度(3ヶ月)・光)、長期保存(60ヶ月)、加速(6ヶ月)	性状(外観)、類縁物質、水分、含量	安定	×	×	フィルムコーティング錠	
21	△	室温(90日)	外観、含量	光で変色	×	×	糖衣錠	
22	×				なし	×	記載なし	粉砕後の安定性情報が記載(1万倍散を室温3ヶ月保存で残存率97%)
23	○	長期保存(30ヶ月)、苛酷(温度(3ヶ月)・湿度(3ヶ月)・光(7~30日))	記載なし		なし	×	素錠	
24	○	長期保存(36ヵ月)、苛酷(温度(12ヵ月)・湿度(3ヵ月)・光(7日))	性状、含量など全試験項目	安定	×	×	素錠	
25	○	長期保存(36ヶ月)、苛酷(温度(6~12ヶ月)・湿度(6~12ヶ月)・光(4週))	記載なし	光で変色	なし	×	硬カプセル剤	
26	×				なし	×	素錠	
27	○	長期保存(36ヶ月)	記載なし	安定	×	×	フィルムコーティング錠	
28	○	長期保存(24ヶ月)、苛酷(温度(6ヶ月)・湿度(3ヶ月)・光(10時間))	記載なし	安定	×	×	素錠	
29	○	光照射時の安定性(白色蛍光灯(90万lx・hr)、室内散光(90万lx・hr)、ケミカルランプ(120hr))	性状(外観、におい)、溶出(濁り、色)、透過率、残存率	光で徐々に変色(黄変)し、含量の若干の低下傾向	×	×	素錠	
30	△	長期保存(5年)	残存力価、外観、含湿度	安定	×	×	素錠	

小児科領域での投薬に適した医薬品剤形のあり方と剤形変更した医薬品の  
安全性・有効性の確保に関する研究（研究代表者 石川洋一）

### 医療施設における小児用剤形への剤形変更情報のあり方の検討

## 2) 現状で入手可能な剤形変更後医薬品の安定性情報の記載内容比較調査

研究分担者	中村 秀文	(国立成育医療センター 治験管理室長)
研究協力者	栗山 猛	(国立成育医療センター 薬剤部)
研究協力者	小嶋 純	(国立成育医療センター 治験管理室)
研究協力者	米子 真記	(国立成育医療センター 治験管理室)

#### 研究要旨

臨床の現場、特に小児領域では日常的に医薬品の剤形変更が行われているが、これに伴う有効性および安全性の情報は少なく、また品質の情報についても同様の状況である。そこで今回、通常の施設で用いられている剤形変更時の安定性情報の現状について調査を行った。調査は加藤らの報告<sup>1)</sup>から最も剤形変更がなされているワルファリンについて実施した。その結果、公開されているワルファリン錠の粉碎後の安定性情報には内容のばらつきが認められた。このばらつきは製品による差（メーカー格差）であるのか、粉碎および分析条件による違いであるのか原因は不明であるが、不正確な情報をもとにすると服用のしやすさを目的とした調剤が含量の低下による治療効果の低下などを招く可能性も否定できない。

今後、同様の調査を他の剤形変更が多く行われる医薬品について引き続き実施し、統一試験を経て信頼性のあるデータを本研究班で作成し、全国の医療機関に提供することができれば今後の小児領域の医薬品剤形変更等に向けて大変有効であると考えられた。

#### 【研究目的】

臨床の現場、特に小児領域では日常的に医薬品の剤形変更が行われているが、これに伴う有効性および安全性の情報は少なく、また品質の情報についても同様の状況である。すなわち現状では、医薬品の効果を最大限に発揮できているかが不明瞭で、患者に向けた安全性についても明らかではない。

今回我々は、加藤らの報告<sup>1)</sup>を受け最も

剤形変更がされているワルファリンを足掛かりに、剤形変更時の安定性情報の現状について調査を開始した。

#### 【研究方法】

下記の方法にてワルファリンカリウムの安定性に関する情報を入手した。

- ・第十五改正日本薬局方
- ・医薬品添付文書

- ・錠剤・カプセル剤粉砕ハンドブック第5版（じほう、以下粉砕ハンドブックと略）
- ・Warfarin 適正使用情報 第3版（エーザイ株式会社）
- ・Martindale 35 (Pharmaceutical Press)
- ・文献調査

### 【研究結果】

ワルファリンカリウムは、水に溶けやすく光によって着色（白色→淡黄色）する特徴を有し、国内で承認を受けている剤形は錠剤のみであった。海外ではワルファリンナトリウムが多く、錠剤および注射剤が存在していた。

国内では先発品であるワーファリンを筆頭に4社から後発品が発売されている（表1）。

表1 国内ワルファリンカリウム製剤

商品名および規格	製造販売元
ワーファリン錠 0.5, 1, 5 mg	エーザイ株式会社
ワーリン錠	大洋薬品工業株式会

0.5, 1 mg	社
ワルファリンカリウム錠 「HD」0.5, 1, 2 mg	ニプロファーマ株式会社
アレファリン錠 1 mg	富士製薬工業株式会 社
ワルファリンカリウム錠 1 mg	日新製薬株式会社

粉砕ハンドブックによる粉砕および開封の可否については、製薬会社からの回答をそのまま掲載しており、回答が得られなかった製品については著者判断が併記されていた。ワルファリンについての記載を表2にまとめたが、粉砕開放4週間品質に問題ない製剤と遮光および防湿保存でなければ品質を維持できない製剤が見受けられた。先発品であるワーファリンの適正使用情報に収載のデータを表3-1および3-2にまとめた。ワーファリン錠および粉砕後の安定性に対して、温度及び湿度は大きく影響を与えないものの、光の照射による分解（含量の低下）は著しいものであった。

文献調査では、東京都健康安全研究センターが実施した「ワルファリンカリウム錠粉砕品の安定性と服薬指導」と題した報告書

表2 粉砕ハンドブック内のワルファリンカリウム製剤の記載

会社名	成分含量	情報
エーザイ	0.5 mg, 1 mg, 5 mg 素錠	条件付きで粉砕または開封が可 遮光保存・防湿保存
大洋	0.5 mg, 1 mg 素錠	粉砕開放4週間問題なし
日新：山形	1 mg 素錠	メーカー判定回避
ニプロファーマ=田辺三菱	0.5 mg, 1 mg, 5 mg 素錠	メーカー判定回避 粉砕後10日間の安定性データあり（粉砕時の体内動態データなし）。錠剤は遮光保存

表 3-1 ワーファリン錠の安定性（一部改変）

	加速試験	苛酷試験	無包装・温度	無包装・湿度	無包装・光
0.5 mg	6 ヶ月	6 ヶ月	3 ヶ月	3 ヶ月	60 時間で硬度及び含量低下
1 mg	7 ヶ月	7 ヶ月	3 ヶ月	3 ヶ月	30 時間後で含量低下
5 mg	-	3 ヶ月	3 ヶ月	3 ヶ月	60 時間で含量低下

試験項目：性状、崩壊試験、硬度、含量、外観（無包装時）

表 3-2 ワーファリン錠 1 mg を粉砕した際の安定性試験の結果（一部改変）

試験方法	保存条件	包装形態	保存期間	試験項目	結果
温度	40 °C	ガラス瓶 (密栓)	6 ヶ月	性状 含量	○
湿度	25 °C/75 % RH	グラシン紙	6 ヶ月	性状 含量	○
		ピーカー (開放)			○
光	1000 lx	グラシン紙	6 ヶ月	性状 含量	1 ヶ月後含量 (約 79 %) 6 ヶ月後含量 (約 61 %) 3 ヶ月以降黄変
		ガラス瓶 (密栓)			1 ヶ月後含量 (約 98 %) 6 ヶ月後含量 (約 93 %)

るのか、原因は不明である。不正確な情報

を入手したところ、試験に用いた錠剤（ワーファリン錠 1 mg）は照射により含量が低下し、粉砕品および粉砕品に賦形剤として乳糖を加えたものも照射により含量低下が著しく認められた。さらには、ラセミ体であるワルファリンの光学異性体比について、*d* および *l* 体が同じ割合で分解することが明らかとなった。

#### 【研究の考察】

今回調査を行った結果、公開されているワルファリン錠の粉砕後の安定性情報には内容のばらつきが認められた。このばらつきは製品による差（メーカー格差）であるのか、粉砕および分析条件による違いであ

をもとにすると、折角の服用のしやすさを目的とした調剤が、含量の低下による治療効果の低下を招く可能性も否定できない。先発品を使った研究が多く、先発品の安定性が他の後発品よりも劣っているという印象を受けるが、錠剤を成型する賦形剤の種類を比較しても（表 4）、先発品のみが劣っているとは考え難い。

また、臨床現場で調製した製剤について、各医療機関が安定性情報を必要としているのは平成 19 年度の本研究報告<sup>2)</sup> からも明らかである。

今後ワルファリンに限って言えば、粉砕条件、保存条件、分析条件を統一した試験

を実施し、得られた結果から製品の選択および調剤をすべきであると考え。また、このような調査を剤形変更が多く行われる医薬品について引き続き実施し、統一試験を経て信頼性のあるデータを全国の医療機関に還元すべきと考える。

表4 国内ワルファリンカリウム製剤の性状および添加物

『0.5 mg錠』

製造販売元 販売名	性状	添加物	外形 直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm)
エーザイ株式会社 ワルファリン錠	淡黄色 割線入り 素錠	黄色三二酸化鉄 結晶セルロース ステアリン酸マグネシウム 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 乳糖水和物 ヒドロキシプロピルセルロース	7.6・144・2.8
大洋薬品工業株式会社 ワルファリン錠	白色 割線入り 素錠	軽質無水ケイ酸 ステアリン酸マグネシウム 乳糖水和物 部分アルファー化デンプン ポビドン	7.0・115・2.3
ニプロファーマ株式会社 田辺三菱製薬株式会社 ワルファリンカリウム錠 「HD」	桃色 割線 素錠	乳糖水和物 D-マンニトール 結晶セルロース ヒドロキシプロピルスターチ ポビドン カルメロース ステアリン酸マグネシウム 軽質無水ケイ酸 赤色 102号	8.0・200・3.3

『1 mg錠』

製造販売元 販売名	性状	添加物	外形 直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm)
エーザイ株式会社 ワルファリン錠	白色 割線入り 素錠	結晶セルロース ステアリン酸マグネシウム 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 乳糖水和物	8.1・190・3.1

		ヒドロキシプロピルセルロース	
富士製薬工業株式会社 アレファリン錠	白色 割線入り 素錠	乳糖水和物 トウモロコシデンプン ポビドン カルメロースカルシウム ステアリン酸マグネシウム タルク	7.0・120・2.4
大洋薬品工業株式会社 ワーリン錠	白色 割線入り 素錠	軽質無水ケイ酸 ステアリン酸マグネシウム 乳糖水和物 部分アルファー化デンプン ポビドン	9.0・230・2.9
日新製薬株式会社 ワルファリンK錠	白色 割線入り 素錠	乳糖水和物 トウモロコシデンプン ポビドン カルメロースカルシウム ステアリン酸マグネシウム タルク	7.0・120・2.3
ニプロファーマ株式会社 田辺三菱製薬株式会社 ワルファリンカリウム錠 「HD」	白色 割線入り 素錠	乳糖水和物 D-マンニトール 結晶セルロース ヒドロキシプロピルスターチ ポビドン カルメロース ステアリン酸マグネシウム 軽質無水ケイ酸	8.0・200・3.3

『2 mg 錠』

製造販売元 販売名	性状	添加物	外形 直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm)
ニプロファーマ株式会社 田辺三菱製薬株式会社 ワルファリンカリウム錠 「HD」	淡黄色 割線入り 素錠	乳糖水和物 D-マンニトール 結晶セルロース ヒドロキシプロピルスターチ ポビドン カルメロース	8.0・200・3.3

		ステアリン酸マグネシウム 軽質無水ケイ酸 黄色三二酸化鉄 リボフラビン	
--	--	--	--

『5 mg 錠』

製造販売元 販売名	性状	添加物	外形 直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm)
エーザイ株式会社 ワーファリン錠	わずかに 赤味をお びた橙色 割線入り 素錠	黄色 5 号 7 $\mu$ m ニカキレット ステアリン酸カルシウム トウモロコシデンプン 乳糖水和物 ポビドン	9.1・250・3.0

参考文献

- 1) 加藤 裕久：小児薬物療法における剤形変更調査. 平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金「小児薬物療法におけるデータネットワークの実用性と応用可能性に関する研究（主任研究者）石川洋一」
- 2) 中村 秀文：医療施設における小児用剤形への剤形変更情報のあり方の検討.  
平成 19 年度厚生労働省科学研究費補助金「小児科領域での投薬に適した医薬品剤形のあり方と剤形変更した医薬品の安全性・有効性の確保に関する研究（主任研究者 石川洋一）」

小児科領域での投薬に適した医薬品剤形のあり方と剤形変更した医薬品の  
安全性・有効性の確保に関する研究（研究代表者 石川洋一）

剤形変更医薬品の有効性等の評価に関する研究

-ワルファリン・カリウム粉砕物の光安定性-

研究分担者	村山純一郎	（昭和大学病院 薬剤部長）
研究協力者	大塚 誠	（武蔵野大学 薬学研究所 教授）
研究協力者	馬場本（堀口）絵未	（武蔵野大学 薬学研究所 助教）

小児は成長が早く、かつ、年齢幅が広いため成人を対象とした錠剤、カプセル剤、顆粒剤などの製剤を直接服用することが困難な場面に多々直面する。実際の小児医療では錠剤やカプセル剤を直接服用できない児に対し1) 錠剤を粉砕し散剤とする、2) カプセルから内容薬剤を取り出し再分包する、の2つの方法が汎用され使用されている。即ち、小児適用が承認されても小児適用の剤形が存在しないため最も簡便に為される方法で医薬品を加工し、薬剤学的評価がなされないまま患児に提供しているのが現実である。粉末X線回折法、示差熱分析、近赤外線法は第15改正日本薬局方に記載されている非破壊標準試験法であり、試料調製に錠剤の粉砕、カプセル内容物の取り出しの破壊的操作を回避できないが、その後の科学的分析法に人工的なバイアスをかけずに散剤を評価できる試験法で、この点が本研究の特色である。

平成20年度は平成19年度に調査した粉砕を余儀なくされる医薬品<sup>4)</sup>のうち散剤が市販されていないワルファリン・カリウム錠に着目し、小児が服用できるよう一般に「錠剤粉砕」がなされていることから、第15改正日本薬局方記載の粉末X線回折法と高性能液体クロマトグラフィー法を用い、ワルファリン・カリウム錠粉砕後の粉末の薬剤学的特徴付けと保管に及ぼす温度、湿度、そして室内光（蛍光灯）の影響を調べ小児への適正使用について考察した。なお、ワルファリン・カリウム錠はジェネリック医薬品も市販されており、小児に使用されることもあることからジェネリック医薬品のワルファリン・カリウム錠についても粉砕し、薬剤学的に特徴付け、市販品を比較検討した。その結果、1. ワルファリン・カリウムの粉砕品は原末は低湿度下でも吸湿性が高い、2. ワルファリン・カリウム錠の粉砕品は未粉砕品に比べ光安定性が低いこと 3. ワルファリン錠の粉砕品の光安定性試験結果はジェネリック薬品による差が認められたことが明らかとなった。また、第15改正日本薬局方に記載されている粉末X線回折法とHPLC法が医薬品を薬剤学的に評価できる試験法であることが確認された。

## I. 研究目的

小児の治療に必要な医薬品の開発と承認が叫ばれる中、小児適用の医薬品を臨床試験で検証し承認することに多くの困難があること、実際の小児治療に成人を対象とした臨床試験を経て承認された医薬品が使用されていることから海外等で臨床適用されたエビデンスを小児薬物療法検討会議と未承認薬検討会議で審議し有用性が確認された医薬品について新規小児適用を承認する方策が進められている。しかし、小児は成長が早く、かつ、年齢幅が広いいため成人を対象とした錠剤、カプセル剤、顆粒剤などの製剤を直接服用することが困難な場面に多々直面する。実際の小児医療では錠剤やカプセル剤を直接服用できない児に対し1) 錠剤を粉砕し散剤とする、2) カプセルから内容薬剤を取り出し再分包する2つの方法が汎用され使用されている。即ち、小児適用が承認されても小児適用の剤形が存在しないため最も簡便に為される方法で医薬品を加工し、薬剤学的評価がなされないまま患児に提供しているのが現実である。粉末X線回折法、示差熱分析、近赤外線法は第15改正日本薬局方に記載されている非破壊標準試験法であり、試料調製に錠剤の粉砕、カプセル内容物の取り出しの破壊的操作を回避できないが、その後の科学的分析法に人工的なバイアスをかけずに散剤を評価できる試験法で、この点が本研究の特色である。実際に、本法を用いて各製薬企業で販売している注射用抗菌剤と抗凝固剤の凍結乾燥製品を上記方法にて薬剤学的に比較した結果が得られている<sup>1-3)</sup>。

平成20年度は平成19年度に調査した

粉砕を余儀なくされる医薬品<sup>4)</sup>のうち散剤が市販されていないワルファリン・カリウム錠に着目し、小児が服用できるよう一般に「錠剤粉砕」がなされていることから、第15改正日本薬局方収載の粉末X線回折法と高性能液体クロマトグラフィー法を用い、ワルファリン・カリウム錠粉砕後の粉末の薬剤学的特徴付けと保管に及ぼす温度、湿度、そして室内光(蛍光灯)の影響を調べ小児への適正使用について考察した。なお、ワルファリン・カリウム錠はジェネリック医薬品も市販されており、小児に使用されることもあることからジェネリック医薬品のワルファリン・カリウム錠についても粉砕し、薬剤学的に特徴付け、市販品を比較検討した。

## II. 研究方法

### A. 試料・試薬・機器、実験方法

#### 1. 試料

##### 1) ワルファリン・カリウム標準原末

ワルファリン・カリウム原末は本研究で実施する全ての機器分析に必須の標準物質として位置づけられる重要な試薬であるが市販されておらず、エーザイ株式会社と所定の契約を締結し供与を受けることが出来た。

##### 2) 市販ワルファリン・カリウム錠

ワルファリン・カリウム錠は通常流通している市販医薬品ワルファリン錠1mg(エーザイ株式会社)；標準薬、B社製錠1mg(B社)；製品B、C社製錠1mg(C社)；製品C、D社製錠1mg(D社)；製品D、を「研究用」として購入し本研究に使用した。

## 2. 機器

### 1) 粉末 X 線回折装置

試料水平型強力 X 線回折装置 RINT-Ultima III (株式会社リガク) を使用した。

結晶多形は溶液から結晶が析出する段階でエネルギー状態の異なる状態から発生するので、結晶の多型性は製造法の違いを反映する。本研究では市販ワルファリン・カリウム錠の結晶多形を調べ製造法の違い、製品の違いを検討する。

### 2) 高性能 (高速) 液体クロマトグラフ

ィー: 使用機器と測定条件

(1) 装置; TOSOH, 検出器; UV-8020, DP-8020, AS-8021

(2) カラム; GL Sciences CN-3 (4.6q×25cm)

(3) 測定条件

(a) カラム温度; 室温

(b) 移動相; 水: アセトニトリル: 酢酸 (60:40:1)

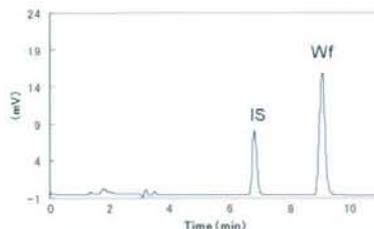
(c) 検出; UV 283nm

(d) 流速; 1mL/min

## ワルファリンの定量

### HPLC用試料の調整

セル中の試料 (約10mg)  
↓ 水8mL  
超音波抽出 15分  
↓  
水で10mLにメスアップ  
↓  
0.8 μmメンブランフィルターでろ過  
  
内標 (*p*-ヒドロキシ安息香酸Pr, 50 μg/mL)  
0.5mL  
↓  
ろ液で5mLにメスアップ  
↓  
HPLC分析 (20 μL)



装置; TOSOH  
UV-8020, DP-8020, AS-8021  
カラム; GL Sciences CN-3,  
4.6q×25cm  
カラム温度; 室温  
移動相; 水: アセトニトリル: 酢酸  
=60:40:1  
検出; UV 283nm  
流速; 1mL/min

図1. HPLC法によるワルファリンの定量法

### 3. 温度、湿度、室内光照射試験

#### Humidity-Controlled 96 Wells Quartz Plate

(HCWQP: 図1)

本プレートは3つのウェルを1湿度チャ

ンバー・ユニットとし約5分で目的とする湿度に平衡化できるので微量の試料を異なる湿度で同時にチャレンジすることができる。

## Experiments

### Humidity-controlled 96-well quartz plate

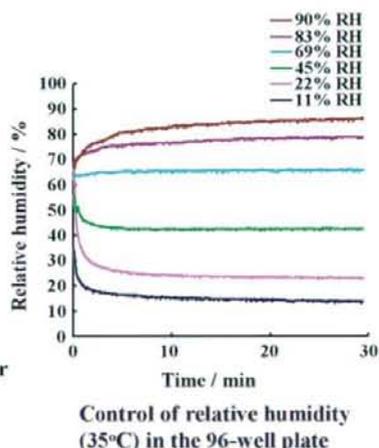
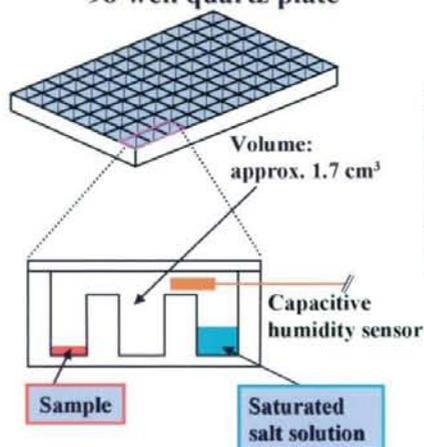


図2. Humidity-Controlled 96-Wells Quartz Plate

本研究では 11%, 22%, 45%, 69%, 83%, 90%, 6 種の湿度におけるワルファリン・カリウム原末, 粉碎ワルファリン・カリウム製品について安定性を検討した。また, HCWQP は紫外線を通過させることができることから微量で, しかも同時に異なる湿度条件下で室内光による影響を調べられるチャンバーとして使用した (図3A), 実際の室内光に対する安定性は日常の臨床使

用を考慮し光源として 3 波長系昼白色 27W x 2 本 (4,710Lx~4,260Lx) を用いた回転式室内光照射装置 (図3B), 温度 40°C, 湿度 75%, の条件下 0 日, 1 日 (24 時間), 2 (48 時間), 4 (96 時間), 7 日 (168 時間) 処理した試料中のワルファリン・カリウムを HPLC にて p-ヒドロキシ安息香酸を内部標準物質として定量した。

## 光照射安定試験



A. 光照射安定性試験模式図



## 光安定性試験

光源  
3波長系昼白色27W×2本  
(4710 Lux → 4260 Lux)

温度: 40℃  
湿度: 75%  
サンプリング: 0, 1, 2, 4, 7日

B. 光安定性試験装置

図3. 光照射安定試験

## 4. 試料の調製

- 1) ワルファリン・カリウム原末  
メノウボールを振動ボールとする

Retsch MM200 ボール・ミルを用いて  
20分間粉碎し、粉末X線回折分析  
の試料に供した(図4)。

## 粉碎方法<振動ボールミル>

装置  
Retsch MM200, 20分間



図4. 振動ボール・ミル装置

- 2) 市販ワルファリン・カリウム錠  
錠剤粉碎器(トーション TS-10M  
型)で、それぞれ10錠を中速で2  
0秒間粉碎し150~75 $\mu$ mメッシュで  
篩過した粉末を飼料として供した。  
標準薬としてワルファリン錠1mg  
その他3種の市販ワルファリン・カ

リウム錠1mgを本試験の対象医薬品  
として使用した(表1)。それぞれの  
ワルファリン・カリウム製剤は剤  
形を錠剤としているが添加物や製剤  
に必要な賦形剤が異なるため薬剤学  
的特徴を異にすることが予測された。

# Materials

No	商品名	製造販売元	剤形	質量	添加物
a	ワーワリン錠 1mg	エーザイ 株式会社	素錠	190 mg	乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース
b	B社製品1mg錠	B社	素錠	200mg	乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、ポビドン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、ヒドロキシプロピルスターチ、カルメロース、D-マンニトール、
c	C社製品1mg錠	C社	素錠	120 mg	乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、ポビドン、トウモロコシデンプン、カルメロースカルシウム、タルク
d	D社製品1mg錠	D社	素錠	230 mg	乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、ポビドン、軽質無水ケイ酸、部分アルファー化デンプン

錠剤粉砕機(トーショー、TS-10M型)でそれぞれ10錠を中速で20秒粉砕し、 $150\mu\text{m}\sim 75\mu\text{m}$ のものを試料とした

表1. 各種ワルファリン・カリウム製品の比較

4種の製品に共通して含まれる添加物は乳糖水和物とステアリン酸マグネシウムである。標準薬としたワーワリン錠1mgと製品Bに共通する添加物は結晶セルロースで、一方、製品Bに特徴的な添加物はヒドロキシプロピル・スターチ、そしてD-マンニトールである。

## 5. 本試験全体の流れ

臨床では治療上やむを得ず市販医薬品の剤形を変更し患者さんに適用する剤形とする場合があり実際行われているにもかかわらず剤形変更後の医薬品の薬学的な特

徴付けと評価はなされていないことから、剤形変更後の薬学的特徴付けと人への適用を評価する方法を「製造工程プロセスオンラインモニタリング (PAT)」と命名し市販医薬品を薬学的に特徴づけるシステムとして本研究の基本手順として活用した。なお、本システムは医薬品、あるいは、治療上やむを得ず加工せざるを得ない薬剤が「その患者さん」の「くすり」となるのに必要な基本条件を備えていることを確認・検定し評価するために考案した。

## III. 結果と考察

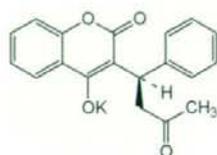
### 1. ワルファリン・カリウム原末の特徴

ワルファリン・カリウム原末の推定構造と粉末X線回折 (XRD) パターンを図6

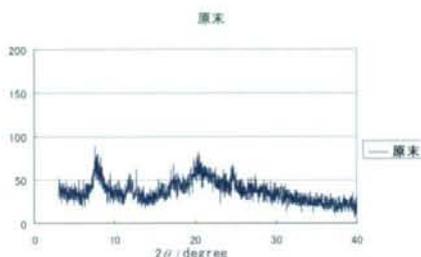
に示す。エーザイ (株) から供与されたワルファリン・カリウム原末は  $2\theta = 8^\circ$  と  $20^\circ$  近傍のピークを特徴とする結晶構造を示した。

## Materials

### ワルファリンカリウム



Structure of  
warfarin potassium  
(Eisai Co., Ltd.)



X-ray powder diffraction  
patterns of warfarin potassium

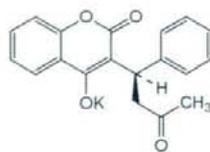
図5. ワルファリン・カリウムの構造とワルファリン・カリウム原末の XRD パターン

1) 物理化学的性状の変化を調べるための  
条件検討

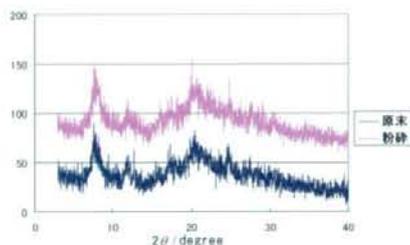
日常臨床で使用される条件を設定し薬剤  
の安定性を調べた、ワルファリン・カリウ

ム原末 XRD パターンは粉砕した後も特有  
の結晶パターンを呈する結晶構造を示して  
いる (図6) ことから粉体自身の結晶構造  
は変化していないと考えられた。

### ワルファリンカリウム



Structure of  
warfarin potassium  
(Eisai Co., Ltd.)



X-ray powder diffraction  
patterns of warfarin potassium  
(Retsh MM200 20min, T/S18)

図6. ワルファリン・カリウムの構造とワルファリン・カリウム原末、  
及び粉砕ワルファリン・カリウム原末の XRD パターン

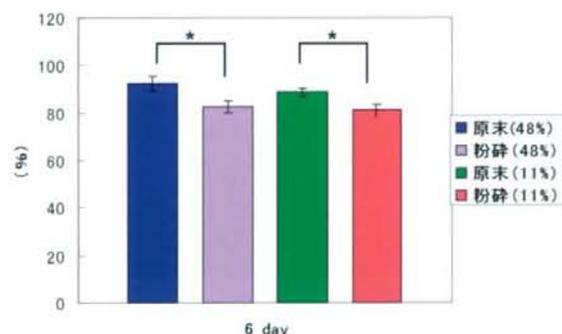


24時間、48時間、96時間、144時間静置したところ11%飽和湿度で24時間後に約20%ワルファリン含量が低下したが、その後144時間まで約80%のワルファリン含量が保持され、48%飽和湿度では48時間でワルファリン含有量低下抑制が観察されたものの96時間と144時間後では11%飽和湿度で見られたのと同様に約20%のワルファリン含有量低下が観察された。

ワルファリン・カリウム原末と粉碎したワルファリン・カリウム原末を40℃で48%と11%飽和湿度、144時間チャレンジした結果を図7に示す、原末は両飽和湿度に対し安定である(図7)。一方、ボール・ミル粉碎した原末は原末のより8%と11%飽和湿度で約20%有意差( $P<0.05$ )をもってワルファリン含量が低下した。原

末も粉碎した原末粉体も設定された条件下で、それぞれ、約10%と約20%にワルファリン含量が低下するが、飽和湿度の違いはワルファリン含量に影響しないことが明らかになったことは注目すべき事実である。この事実はワルファリン・カリウム原末のボール・ミルによる粉碎は結晶構造を変えずに湿度による含量低下を招く変化をワルファリン・カリウム原末粉体自身に与えたことを示唆する。また、粉碎したワルファリン・カリウム原末のXRD回折パターンはワルファリン・カリウム原末と極めて似た回折パターンを示していることからワルファリン・カリウム原末の結晶構造は「粉碎」により変化しなかったことを示唆している。

## ワルファリンカリウム原末



6日後ワルファリン含量の変化(平均±SD) (\* $p<0.05$ )

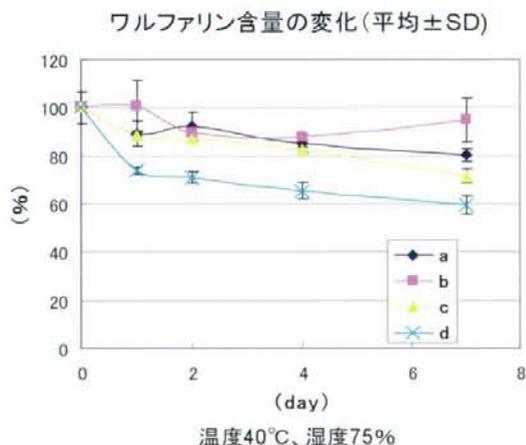
図8. ワルファリン・カリウム原末と粉碎原末の湿度安定性

## 2) 市販ワルファリン・カリウム錠

標準薬としたワルファリン錠 1mg は設定した条件下で 24 時間後に約 10%，その後、48 時間で降約 90%から 80%まで直線的にワルファリン含量の低下が観察された。製品 C と D は互いに異なる割合でワルファリン含量の低下を示したが、ワルファリン錠 1mg のと似た経時的減少を示した。すなわち、製品 C のワルファリン含量は 24 時間で約 85%となりその後 168 時間まで約 70%まで標準薬と有意差をもって直線的に低下した。また、製品 D に含まれる

ワルファリンは設定条件下 24 時間で約 75%に低下し、168 時間まで標準薬と製品 C と有意差をもって 60%まで減少した。一方、製品 B は 24 時間後にワルファリンの含量低下は観察されず、また、標準薬、製品 C や製品 D のとは異なるワルファリン含量の経時変化を示した。48 時間で約 10%ワルファリンが低下するが 168 時間までワルファリン含量は約 90%一定であり他の製品に比べ高い安定性を示した (図 9)。

### ワルファリンカリウム錠



	day	Average (%)	SD
標準薬	0	100.00	0.47501
	1	89.02	5.04351
	2	92.09	6.07141
	4	85.29	1.53832
	7	80.34	2.44762
B	0	100.00	1.62816
	1	100.66	10.69942
	2	89.55	2.60715
	4	87.93	1.11906
	7	94.86	9.18262
C	0	100.00	0.61213
	1	88.52	1.90990
	2	86.73	1.31183
	4	82.44	1.27079
	7	71.48	3.06728
D	0	100.00	6.52690
	1	73.86	1.76387
	2	70.91	2.44902
	4	65.62	3.34205
	7	59.54	3.57157

図9. 粉碎ワルファリン・カリウム錠の温度、湿度、光照射安定性