

令和 6 年 6 月 27 日現在

機関番号：31305

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K07182

研究課題名（和文）医薬品の安定性に関する既存データ補完のための極微弱化学発光測定法の応用

研究課題名（英文）Chemiluminescence Method for Evaluation of Photooxidative Degradation of Dispensed Drugs: A Possible New Drug Information Item

研究代表者

村井 ユリ子 (Murai, Yuriko)

東北医科薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：70209998

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：調剤を経て患者の手元に渡る調剤薬は、包装シートが除かれ服用回毎に一包化されたり粉碎・混合されたりするが、その安定性情報は非常に限られている。そこで微弱化学発光（CL）測定法の応用を検討した。一包化調剤後の錠剤や散剤は、露光により光酸化に由来すると考えられるCLが増加した。肉眼では変色が認められなくてもCLの増加が認められたことから、CL測定法は光酸化による調剤薬の劣化を鋭敏に評価できる可能性が示唆される。また本研究により露光による錠剤表面の酸化を初めて視覚的に捉えることができた。CL法は臨床現場での調剤薬の新たな安定性評価指標として応用できる可能性があるため、今後さらに検討する価値がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来、調剤後の薬剤の変化・変質を検出する手法は、主成分を中心に単独か2～3剤混合系での検討がほとんどだが、CL法は製剤丸ごとの酸化劣化を評価できる。迅速・簡便なCL測定法により調剤薬の安定性情報が得られれば、より安定な調剤薬を患者に届けることができ、変質による健康被害や廃棄、無駄な調剤行為を避けられるなど、この研究成果による医療への波及効果も考えられる。従来安定性データは文字情報中心だが、本法は画像情報を与えるもので、その点も新しい。また、CL発光プロファイルの比較から製剤への異物混入を検出できることが示唆される。医薬品や錠剤タイプの機能性表示食品等の新規評価法や品質管理への展開が期待される。

研究成果の概要（英文）： Drug information about stability after dispensing is extremely limited. To obtain such information, the weak chemiluminescence (CL) measurement method that can detect oxidative degradation was investigated.

With the duration of storage exposed to light after one-dose packaging, the tablets and granules showed an increase in CL, which is thought to be due to photooxidation caused by light exposure. CL increased even when no changes in color were detected by naked eye examination. It was suggested that this method could be used to sensitively evaluate the degradation of drugs caused by photooxidation. CL was seen on the light-exposed surfaces of tablets. Using the CL method, it was possible to visually capture the photooxidation of the tablet surface for the first time.

It is worth continuing this research with CL method to explore the possibility that it can be applied in clinical settings as a new stability assessment index for drugs.

研究分野：医療薬学

キーワード：医薬品の品質 医薬品の安定性 化学発光測定法 光酸化 酸化劣化 後発医薬品 調剤薬 一包化調剤

1. 研究開始当初の背景

医薬品は調剤されて患者の手元にわたり、服用されるまで、その品質が保持される必要がある。図1に医薬品供給から患者による服薬までのプロセスを示した。この過程で医薬品は個々の患者の処方に合わせて包装から取り出され、場合によっては他の薬剤と共に一包化(=処方に合わせて朝昼夕など服用タイミングごとに一包の薬包に複数の薬剤をパック)されたり、粉碎され分包されたりして患者に交付されることは決して珍しくない。そのような一人ひとりの患者に合わせた服用形態の“個別化”は、近年の調剤技術の進歩もあり、行われる機会が増えつつある印象がある。これは高齢社会などの社会的要因もあり、患者からの強いニーズが背景にある。高齢化に伴う認知機能や手指機能、嚥下機能などの低下により一包化や固形剤の粉碎などの調剤が求められているのである。

一方、医療費削減は我が国における非常に大きな社会的課題であり、後発医薬品の使用促進が図られている。同成分で多数ある後発医薬品の銘柄の中から、種々の医薬品情報を比較したうえで患者にどれがよいかを選択するが、「一包化」後の物理化学的安定性を考えたとき、同成分の後発医薬品について比較したデータは皆無に近い。また、酸化劣化した薬剤を長期間服用しなければならないのは健康上問題である。

ピロー包装やPTPシート、ヒートシール等による包装状態での医薬品安定性のデータは製薬企業から提供されるものの、データはごく限られている。調剤された薬剤が種々の環境(酸素・温度・湿度・光)に曝され、安定性に大きな影響が及ぶことが考えられる。一人ひとりの患者の調剤薬の品質を保証するため、調剤薬の安定性に関するデータが欲しいというのが臨床現場の切なる要求である。医薬品単独の通常の包装状態での安定性に関するデータは、製薬企業から提供される。しかし臨床で、個々の患者の処方箋上での医薬品の組み合わせは無限にあるとあって良く、既存の医薬品単独の安定性データだけでは判断できない。しかし医薬品の種々の組み合わせについて製薬企業に安定性のデータ提供を求めることは非現実的である。迅速・簡便で応用性の高い方法が求められる。

2. 研究の目的

最終目的は、薬剤の安定性、特に調剤後に複数の薬剤が混在する状況での種々の環境下における薬剤の安定性を予測する方法を確立することである。本研究では迅速・簡便で高感度に酸化劣化を検出できる微弱化学発光(CL)測定法の応用が可能かどうか、明らかにする。

3. 研究の方法

臨床で汎用され、剤形や後発品が複数あるアムロジピン製剤13種、テルミサルタン製剤14種、ワルファリン製剤11種を試料として用いた。これらを種々の条件下で室温保管した後、CLを測定した。包装条件はPTPシート、セロポリ分包紙による分包、無包装とし、光条件は、3条件(条件A:遮光、条件B:室内散光(約400 lx)、条件C:露光4000 lx)とした。CL測定にはCLA-FS4(東北電子産業株式会社)を用い、窒素ガス導通下、試料室温度150°C、1分間毎の積算CLを最長10分間測定するとともに、発光画像を得た。

▼CL測定法について▼ CLは、化学反応において反応系の分子が励起状態から基底状態に戻る際に生じる非常に微弱な光であり、この光を検出する方法がCL法である。CLは通常人の目には感知されないような非常に微弱な光のため、その測定装置は超高感度である必要がある。本研究に用いたケミルミネッセンスアナライザは、物質からの発光をフォトンレベル(50光子/cm²/sec、ホタルの光の一万分の一程度の光、10⁻¹⁴wattレベル)で捉える事ができる世界でも最高感度クラスの装置である。目で見てわかるような変色や割れなどが発生する前に、極初期の酸化を捉えることが可能で、従来の方法では検出できなかった酸化劣化を高感度に検出できる。そのため種々の製品の酸化安定性テスト期間の短縮、製造過程や出荷前及び納品時の検査、劣化機序の解明など、自動車、食品、バイオ、医療など幅広い分野で活用されている。その測定は迅速・簡便で、検体をステンレス皿にのせ温度設定した試料室に入れれば、発光強度や発光スペクトルが測定でき、経時的計測もできる。



図1 服薬までの過程と薬剤の安定性情報

4. 研究成果

一包化調剤後の各製剤で、露光時間が長いほどCL増加が認められ、同一製剤で同じ露光時間では条件A<B<Cの順に高かった。苛酷な露光条件ほど光酸化が進行することが示された。また、肉眼では変色が認められなくてもCLの増加が認められた(図2、図3)。同成分間の製剤で比較すると、製剤によって露光によるCLの増加率に差異が認められ、光に対してそれぞれ異なる反応性を示すことが検出された。

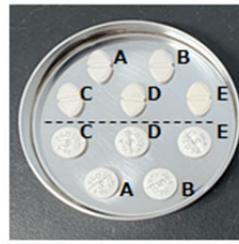


図2 CL測定直前の試料

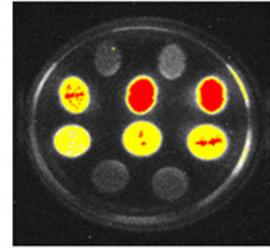


図3 CL画像

室温7日間保管。A: PTPシート, 遮光。B: 分包, 遮光。C: 分包, 室内散光(約400 lx)。D: 分包, 4000 lx。E: 無包装, 4000 lx。

●肉眼では着色がほとんど検知できない試料(図2)でも、顕著なCLが認められた(図3)。

画像解析の結果、錠剤の露光

面にCLが認められ、錠剤表面から酸化が進行する様子が明らかになった。森らの調査によると対象患者93人中、常用薬に要遮光医薬品が含まれていた患者は64人(68.8%)であり、その64人のうち意識的に遮光保存を行っていた患者は9人(14.1%)に過ぎなかったという(医療薬学46, 222-229, 2020)。図3の画像は、光を避けて調剤薬を保管することの重要性を改めて示しており、感覚的に分かり易く、説得力のある情報になり得る。

また、無包装状態で長期間保存後、変色とCLの発光強度が必ずしも一致しない銘柄があることから、CL法で、主成分の定量値や変色など従来とは異なる「酸化による変質」という新たな評価系が構築できる可能性が示唆される。高齢人口の増加に伴う慢性疾患の増加により処方日数も増加することが懸念されるため、医薬品の安定性に関する情報は、重要性を増すと考えられる。現状、実務の場では調剤後の安定性の評価は主に外観変化(変色)により行われているが、CL測定のような簡便な方法で酸化に関しても評価できることが明らかになった。

散剤においても製剤によってCL挙動の差異が認められた(図4)。

迅速・簡便なCL測定法により調剤薬の安定性情報が得られれば、より安定な調剤薬を患者に届けることができ、変質による健康被害や廃棄、無駄な調剤行為を避けられるなど、医療への波及効果も大きいものと考えられる。従来、調剤後の薬剤の変化・変質を検出する手法は主成分を中心に限られた成分数を検討することがほとんどであるが、CL法は多くの成分の混合体全体としての安定性予測に応用できる可能性をもっている。

製剤間でCLの挙動が異なることは、各製剤の医薬品添加物に由来するものと考えられるが、成分の特定には至らなかった。水剤や軟膏剤については、今後更なる検討が必要である。またCL測定法の限界として、破壊検査であること、有効成分だけに着目した測定値ではなく製剤総体としての値であることは応用上注意が必要である。

従来の医薬品安定性データは文字情報が中心だが、本法の画像情報は酸化され易さを視覚的に確認できるメリットがある。種々の大きさや形状の錠剤、カプセル剤などからのCLを複数同時解析するには好都合であり、新規評価法への発展が期待される。また高感度であることから、光酸化の初期から検出が可能で、光安定性試験の期間短縮ができ、コスト削減や環境・エネルギー問題に配慮した持続可能な試験方法への展開も有望である。

結語: CL測定法によ

って露光による錠剤表面の酸化を初めて視覚的に捉えることができた。一包化

調剤後の錠剤や散剤を露光することによって、光酸化に由来すると考えられるCL値が増加した。肉眼では変色が認められなくてもCL値の増加が認められたことから、CL測定法は光酸化による調剤薬の劣化を鋭敏に評価できる可能性が示唆される。CL測定法は迅速簡便な方法であり、臨床現場での調剤薬の安定性情報を補完する新たな安定性評価指標になると考えられるため、今後さらに検討を行う価値がある。

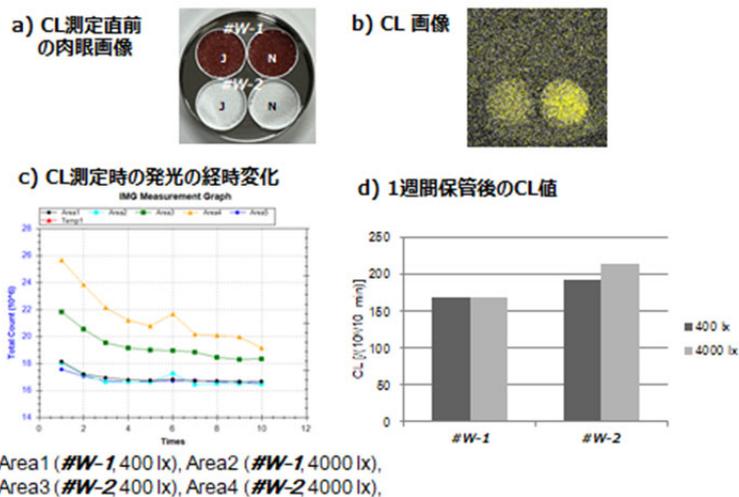


図4 ワルファリン製剤(散剤)のCL

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 村井 ユリ子、小池 桃子、渡邊 麻里江、鈴木 裕之、金野 太亮、鈴木 悠、中村 仁
2. 発表標題 調剤薬の酸化劣化度評価への極微弱化学発光測定法の応用
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村井ユリ子、鈴木 裕之、金野 太亮、工藤 香澄、我妻 恭行、中村 仁
2. 発表標題 新たな医薬品情報創出のための極微弱化学発光測定法の応用
3. 学会等名 第25回日本医薬品情報学会総会・学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 村井ユリ子、工藤 香澄、鈴木 裕之、金野 太亮、我妻 恭行、中村 仁
2. 発表標題 光安定性に関する新たな医薬品情報源としての微弱化学発光測定法の可能性
3. 学会等名 第26回日本医薬品情報学会総会・学術大会
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東北医科薬科大学学術リポジトリ
『東北医科薬科大学研究誌』67～69号 外部資金採択状況一覧
<https://tohoku-mpu.repo.nii.ac.jp/?page=1&size=20&sort=createdate>

東北医科薬科大学薬学部ウェブサイト 臨床薬剤学教室
https://www.tohoku-mpu.ac.jp/pharmacy/lab/lp_e03/

東北医科薬科大学薬学部研究室詳細ページ 臨床薬剤学教室
<https://www.tohoku-mpu.ac.jp/laboratory/rinsyoy/index.html>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------