

ファモチジン口腔内崩壊錠の品質比較と一包化調剤に伴う品質劣化



○ 梅沢 綾子¹⁾ 向永 和頼¹⁾ 糊沢 格子¹⁾ 芦野 研治¹⁾ 小野 稔¹⁾
 安部 好弘¹⁾ 西澤 啓子¹⁾ 藤田 義人¹⁾ 安田 一郎^{1) 2)}

¹⁾公益社団法人 東京都薬剤師会 ²⁾東京薬科大学

【目的】 口腔内崩壊錠は、一包化調剤は避けるなどの注意喚起がメーカー情報として発せられているものの、患者からの要望もあり医師の承諾を得て一包化調剤が行われることもある。本会衛生試験所には一包化調剤における品質試験として、ファモチジンOD錠10mg（以下OD錠と略す）が依頼されることも少なくない。患者から呈味変化を伝えられることもあり、また、後発品が多く流通しているため、それらの品質情報を薬剤師から期待されることもある。そこで流通する12種類のOD錠について、主剤であるファモチジン（以下FTと略す）含量、口腔内での呈味の主体となるアスパルテーム（以下ATと略す）含量を明らかにするとともに、それらに含まれるFTの類縁物質を調べた。また、一包化調剤に伴う品質劣化を明らかにした。

【方法】 1. 試料： OD錠として先発品1種（A）、後発品11種を添加物の類似性から以下のB, C, D, E, F-1, 2, 3, 4, G-1, 2, 3に分類した（表1）。
 2. 成分定量および類縁物質の分析： システム適合性を確認し、FTおよびATを高速液体クロマトグラフィー(HPLC)で定量した。検出はフォトダイオードアレイ(PDA)検出器を用いUVスペクトルから類縁物質を検索した。
 3. 保存条件： OD錠を開封後それぞれ新たに分包し、医薬品製造販売指針に従い25℃±2℃/60%RH±5%RH/暗所（室温保存）に28日間、同様に、40℃±2℃/75%RH±5%RH/暗所（加速試験保存）に28日間保存した。

【結果】 1. 成分含量： 12薬剤中のFT含量は1錠中9.8mg～10.3mgであった。AT含量は0.8mg～4.9mgと試料間で大きく異なっていた（表1）。
 2. 類縁物質の分析： 微量に含有される類縁物質は5種類発見され（図1, 2）、その量比は薬剤により、大きく異なっていた。12薬剤のプロファイルを整理したところ、表2に示すよう3つのグループに大別された。

表1 保存によるFTおよびAT含量の変化（mg/錠）と各薬剤のグループ化

薬剤名	FT			AT			グループ
	開始前	28日間		開始前	28日間		
		室温	加速		室温	加速	
A ガスター	10.2	10.1	9.8	0.8	0.7	0.4	I
B サワイ	9.9	10.0	9.9	3.5	3.1	2.4	II
C トーワ	10.1	9.9	9.9	4.9	4.7	4.5	I
D オーハラ	9.9	9.6	9.9	2.2	2.1	1.8	
E ファイザー	9.9	10.0	9.8	2.6	2.4	2.0	III
F-1 YD(陽進堂)	9.8	10.0	9.5	1.0	1.0	0.7	
F-2 日新	9.9	9.8	9.7	1.0	1.0	0.8	
F-3 Me(明治製薬)	9.8	9.8	9.5	1.0	0.9	0.7	
F-4 日医工	10.0	9.6	9.6	1.0	0.9	0.8	I
G-1 テバ	10.2	9.9	10.2	2.4	2.3	2.1	
G-2 JG(日本ジェネリック)	10.3	10.1	10.1	2.3	2.3	1.8	
G-3 ケミファ	10.0	10.1	9.9	2.2	2.2	1.8	

加速：加速試験

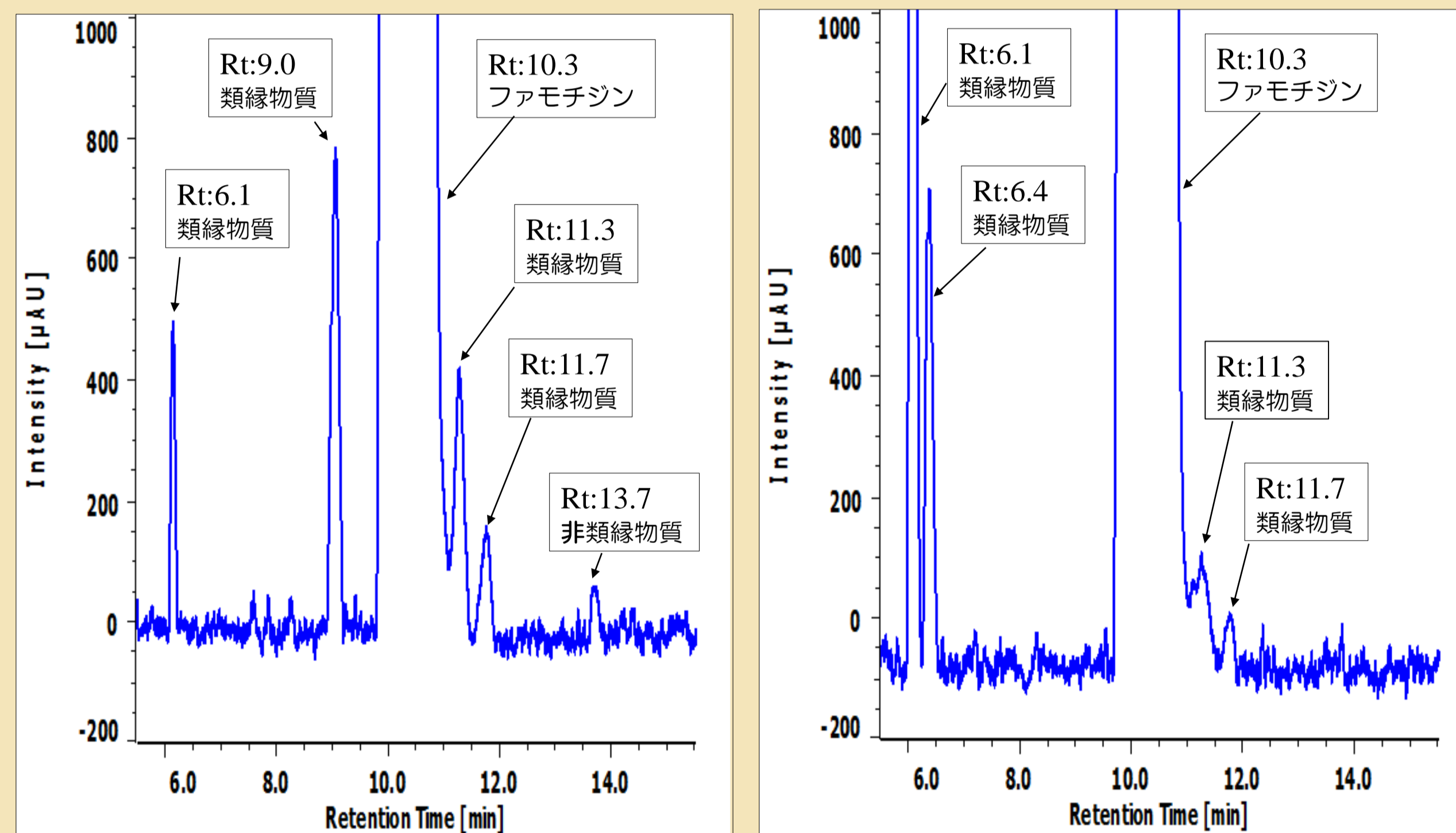


図1 FT周辺に出現するHPLCのピーク 左：A（ガスター） 右：B（サワイ）

分析条件

<移動相>A：水/アセトニトリル/SDS/リン酸混液（95.5:1:1）
 B：水/アセトニトリル/SDS/リン酸混液（5.95:1:1） A:B=17:8
 <カラム>東ソーTSKgel ODS-80Ts 15cm×4.6mm 粒子サイズ5μm <注入量>10μL
 <測定波長>PDA: 210 nm～400 nm <カラムオープン>40℃ <流速>1.0mL/min

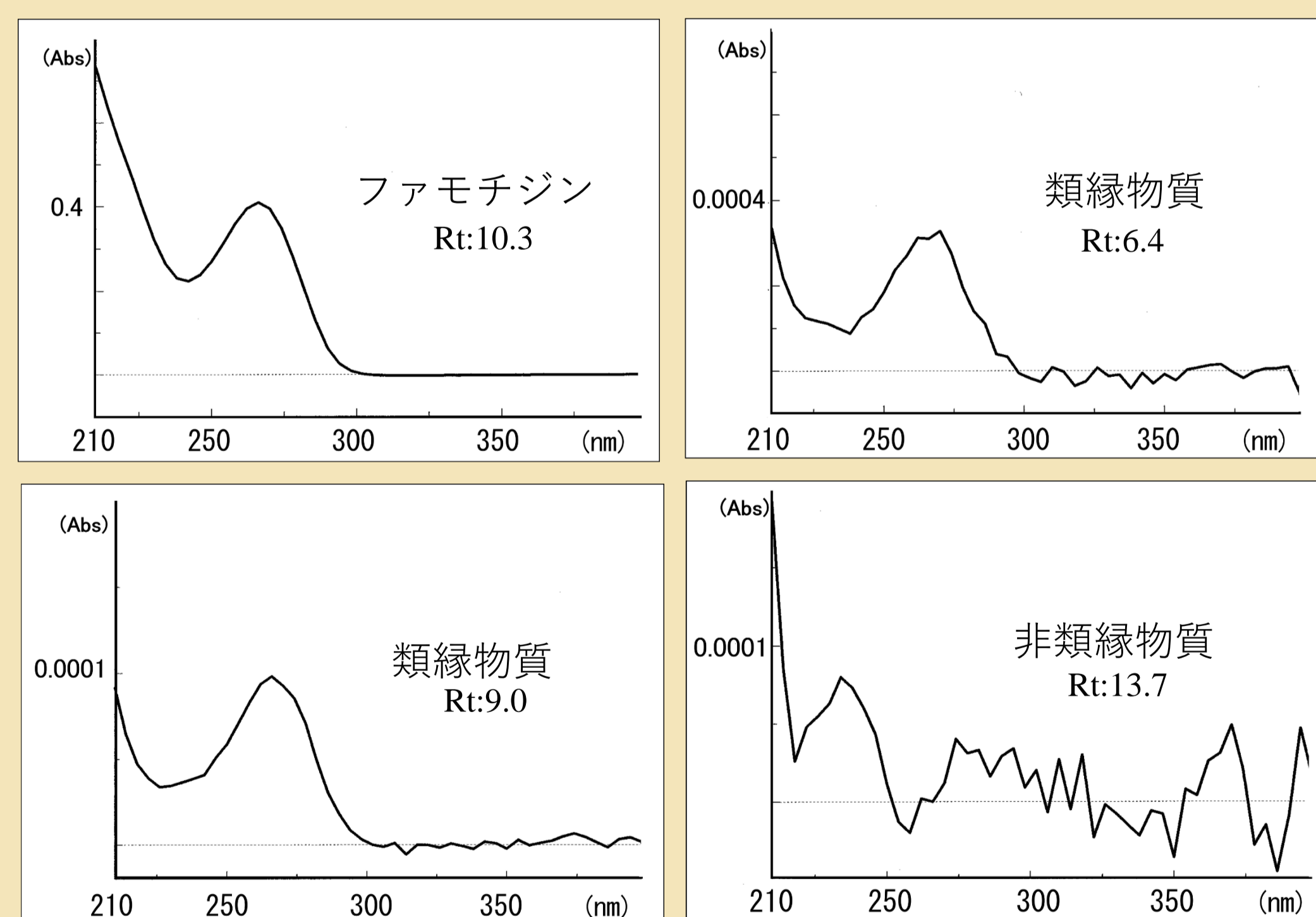
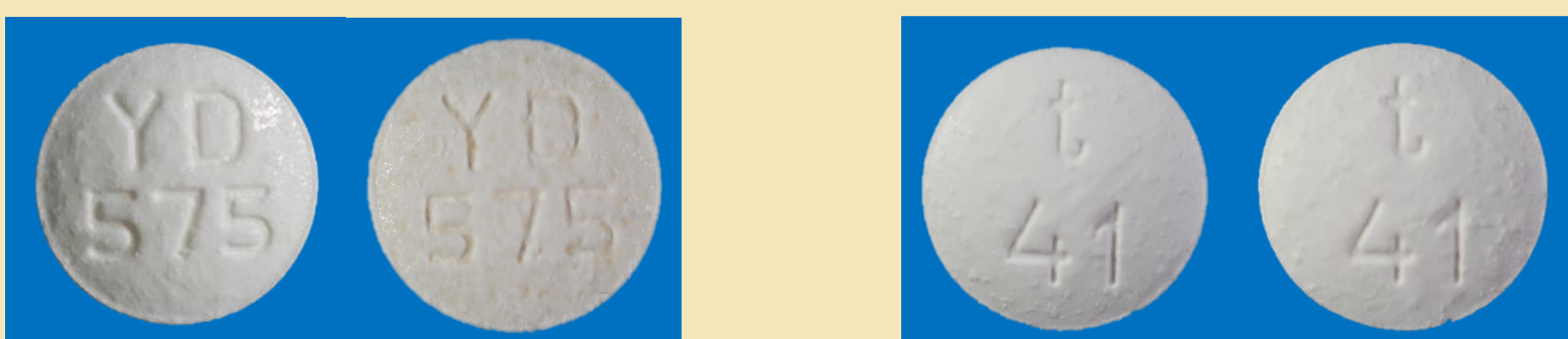


図2 HPLCに出現するFT類縁物質および非類縁物質のUVスペクトル (210nm～400nm)

表2 FT(Rt 10.3min)周辺の類縁物質のRtによるグループ化

Rt	6.1min	6.4min	9min	11.3min	11.7min
グループ	A, C, D, E G-1, 2, 3	-	A, C, D, E G-1, 2, 3	A, C, E G-1, 2	A, C
I	A, C, D, E G-1, 2, 3	-	A, C, D, E G-1, 2, 3	A, C, E G-1, 2	A, C
II	B, F-2	B, F-2	-	B, F-2	B, F-2
III	F-1, 3, 4	F-1, 3, 4	F-1, 3, 4	F-1, 3, 4	F-1, 3, 4

3. 保存条件による含量変化： FT含量は、一包化によっていずれの保存条件でも大きな変化はなく、試験開始前の95%以上の残存率を示した。AT含量は、室温保存で試験開始前の88%（A）、加速試験保存で試験開始前の50%の残存率（A）を示す薬剤も見られた（表1）。
 4. 外観・性状の変化： 室温保存で錠剤外面に変色を示すものはなかったが、加速試験で錠剤外面が淡黄色に変色する薬剤が4種類（F-1, 2, 3, 4）、わずかに淡黄色を帯びた薬剤が3種類（G-1, 2, 3）発見された（図3）。



F-1 左：開始前 右：28日間保存 G-1 左：開始前 右：28日間保存

図3 加速試験後色調が変化した錠剤

【考察】 OD錠中のFT含量に関してはどの薬剤も一定であるが、AT含量は薬剤により大きく異なり、かつ一包化調剤後の減少率も異なる。減少率の大きなOD錠は、呈味変化に大きな変化を生じることになる。ATは、開封後の吸湿により加水分解を受け減少するが、その割合はそれぞれに含有される添加物の示すpHにより異なり、減少率に大きな差異を生じるものと考察される。また、12薬剤中に含まれる微量の類縁物質のプロファイル分析により、FT原薬の類推も可能と思われる。