

ワルファリンカリウム錠粉碎品の安定性と服薬指導

蓑輪佳子, 岸本清子, 守安貴子, 門井秀郎, 安田一郎

Stability and Drug Consultation on Comminuted Warfarin Potassium Tablets

Keiko MINOWA, Kiyoko KISHIMOTO, Takako MORIYASU, Hideo KADOI and Ichiro YASUDA

ワルファリンカリウム錠粉碎品の安定性と服薬指導

蓑 輪 佳 子*, 岸 本 清 子*, 守 安 貴 子*, 門 井 秀 郎*, 安 田 一 郎*

Stability and Drug Consultation on Comminuted Warfarin Potassium Tablets

Keiko MINOWA, Kiyoko KISHIMOTO, Takako MORIYASU, Hideo KADOI and Ichiro YASUDA

Keywords: ワルファリンカリウム錠粉碎品 comminuted warfarin potassium tablets, 院内製剤 hospital preparation medicine, 安定性 stability, 長期保存試験 long term testing, 光照射 light irradiation, 遮光 shield the light, 光学異性体 optical isomer, 服薬指導 drug consultation

はじめに

院内製剤の品質確保に向けて、東京都福祉保健局では東京都病院薬剤師会（都病薬）と共同で、平成 16 年度から総合薬事指導事業を行っている。また、医療機関内で調製している製剤について、各医療機関が安定性試験などを行うことは困難なため、自主管理を行う上で必要となる基礎データ及び指針の提供が当センターに望まれている。

それらを踏まえ、これまでに汎用製剤であるヒドロキノン軟膏、吉草酸ベタメタゾン軟膏、アスコルビン酸ローション、ポピドンヨード希釈液、アドレナリン希釈液の安定性試験等^{1) 2)}を行ってきた。さらに倍散については、有効成分の含有量及び均一性の確認を行った³⁾。

血栓塞栓症（静脈血栓症、心筋梗塞症など）の治療及び予防などに使用されるワルファリンカリウム錠は、光に不安定なため錠剤として販売され、散剤として供給されていない。医療機関では小児に投薬する場合、服用を容易にするため、表 1 に示したように錠剤を粉碎し、粉末として使用されることが多い。

そこで、今回ワルファリンカリウム錠粉碎品の品質を確保し、どのような服薬指導を行うことが適切であるかを明

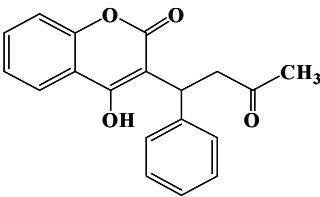


図 1. ワルファリンの構造式

らかにするために、安定性試験⁴⁾（長期保存及び加速試験）を行い、保存条件によりどの程度ワルファリン含量が変化するかを観察した。

また、ワルファリン（図 1）は光学異性体をもつことから、保存条件により *d* 体、*l* 体のいずれかが減少していることも考えられるので、併せてこれらについても確認した。

実験方法

1. 試料

1) 錠剤：「ワーファリン錠 1 mg」（エーザイ），ワルファリンの定量値は、4.02 mg～4.07 mg/g である。

2) 粉碎品①：「ワーファリン錠 1 mg」を乳鉢にとり研

表 1. 医療機関におけるワルファリンカリウム錠粉碎品の予製及び保存状況

予製・保存	医療機関A	医療機関B	医療機関C
予製の有無	100g ずつ粉碎を行い、予製剤を作る 分包はオーダーが出てから行う	処方箋でオーダーが出てから、粉 砕を行うため予製は行わない	同左
賦形剤の有無	乳糖で賦形する	賦形していない。但し、0.2 g 以下 の場合は賦形する	同左
保存状況	分包するまでは遮光瓶で保存 分包紙（セロポリ分包紙）に分包後、 薬袋（紙製）へ入れる。特に遮光措 置は行っていない	分包紙（セロポリ分包紙）に分包 後、薬袋（紙製）へ入れる。特に 遮光措置は行っていない	同左
保存期間	粉碎品の保存は、予製した日から 30 日とする	外来では、30 日分を限度に払い出 す	処方日数の上限 は定めていない

* 東京都健康安全研究センター医薬品部医薬品研究科 169-0073 東京都新宿区百人町 3-24-1

* Tokyo Metropolitan Institute of Public Health
3-24-1, Hyakunin-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 169-0073 Japan

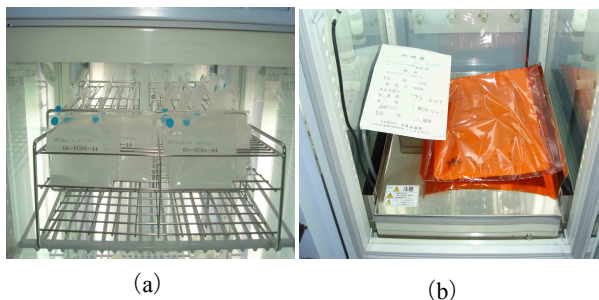


図 2. 加速試験器中の試料
(a) 分包剤を並べた状態
(b) 左：薬袋，右：薬袋と遮光袋

和し，粉末としたもの（ワルファリン 4 mg/g 散）

粉碎品②：乳鉢に粉碎品①をとり，賦形剤として乳糖を同量加え混和したもの（ワルファリン 2 mg/g 散）

3) **分包剤①**：粉碎品①をセロポリ分包紙で分包したもの
分包剤②：粉碎品②をセロポリ分包紙で分包したもの．セロポリ分包紙は，セロファンとポリエチレンから成る透明な袋である．

2. ワルファリンの定量

液体クロマトグラフィー法⁵⁾により定量した．

1) **試薬** 標準品：ワルファリンカリウム（エーザイ，純度 99.8%）を 105℃，3 時間乾燥後使用，内標：*p*-ヒドロキシ安息香酸イソアミル 20 mg をメタノール 1 L に溶解した．

2) **試料溶液の調製** 試料 0.1 g を 50 mL 遠心管に秤取り，水 10 mL を加え，超音波抽出を 10 分行った．さらに内標 4 mL とメタノール 6 mL を加え，超音波抽出を 10 分，振とうを 10 分行った．続いて遠心分離（2500 rpm，5 分）を行い，0.45 μm メンブランフィルターでろ過後，試料溶液とした．

3) **標準溶液の調製** ワルファリンカリウム標準品を精製水で溶解し，ワルファリンカリウムとして 2～50 μg/mL 溶液を作製し，標準溶液とした．各標準液を正確に 10 mL とり，内標 4 mL とメタノール 6 mL を加え，標準溶液とした．

4) **測定条件** 装置：日本分光(株)製 GULLIVER シリーズ，移動相：アセトニトリル/水/リン酸（500：500：1），分析カラム：COSMOSIL 5C18-AR-II，4.6 φ × 150 mm，カ

ラム温度：40℃，流量：1 mL/min，注入量：10 μL，測定波長：260 nm，tR：ワルファリン 5.6 分，内標 7.7 分

3. ワルファリンの *d* 体，*l* 体の分析

1) **試料溶液の調製** 保存条件 I（表 2）で保存した粉碎品②の定量用試料溶液をそのまま使用した．

2) **測定条件** 分析カラム：CHIRALPAK AD-RH，4.6 φ × 150 mm，ダイセル化学工業(株)，その他の条件はワルファリンの定量の分析条件と同一である．

4.6 分と 5.5 分の 2 本のピークが，各々旋光度(+)及び(−)であることは，旋光度検出器（日本分光（株）OR-990 型，Polarity(+)，Gain × 10，Response STD，光路長 25 mm）で確認した．

4. 保存条件及び安定性試験装置

表 2 に示した 4 条件で保存した．保存条件 I 及び II には安定性試験装置 LH-100S（日本医化器械製作所），保存条件 III 及び IV には安定性試験装置 RTP-220（日本医化器械製作所）を用いた．

5. 安定性試験

1) 錠剤及び粉碎品①，②：錠剤は蓋付きの透明ガラス容器に重ならないように並べた．粉碎品①，②は，蓋付きの透明ガラス容器に数ミリ程度の高さに薄く広げた．これらを表 2 の条件 I 及び III で保存し，0 日，2 日，7 日，28 日（1 ヶ月），56 日（2 ヶ月）後にワルファリンを測定した．1 回の測定に，粉碎品は 3 カ所から採取した．

2) 分包剤①，②：光照射の場合は，安定性試験装置内で図 2 (a) のように分包剤が重ならないように並べた．遮光は，分包剤をアルミ箔で包み，さらに黒いビニールで覆った．これらを表 2 の条件 I～IV で保存し，0 日，2 日，7 日，28 日（1 ヶ月），84 日（3 ヶ月），168 日（6 ヶ月）後に 3 包ずつ取り出し，ワルファリン含量を測定した．

さらに，図 2 (b) のように，分包剤①を薬袋のみと，薬袋（紙製）と遮光袋（オレンジ色の透明セロハン袋）に入れて，25℃，光照射の状態 で保存した．7 日，28 日（1 ヶ月），84 日（3 ヶ月），168 日（6 ヶ月）後にワルファリン含量を測定した．

3) 粉碎品②におけるワルファリンカリウムの光学異性

表 2. 保 存 条 件

条件 I	25℃	光照射：3500Lx（昼白色）* ¹ ，照射時間：24 時間	加湿なし
条件 II	25℃	遮光	
条件 III	40℃	光照射：2000Lx（昼白色）* ² +近紫外線* ³ ，照射時間：24 時間	加湿（70%RH）
条件 IV	40℃	遮光	

*¹ 昼光ランプ 10 本：20W 8 本，10W 2 本

*² 昼光ランプ 5 本：40W 3 本，20W 2 本

*³ ケミカルランプ(300～400nm)15 本：40W 9 本，20W 6 本

体のピーク面積を0日、7日、28日（1ヶ月）、56日（2ヶ月）後に測定した。

結 果

1. 外観の変化

錠剤、粉碎品に光を照射すると、1週間後光照射面にわずかな褐変が認められたが、以後著しい着色の変化は認められなかった。また、その変化は、保存条件Ⅰの25℃で昼白色光を照射した場合より、条件Ⅲの40℃で昼白色光と近紫外光を照射した方が顕著であった。分包剤に光を照射した場合も同様にわずかな褐変が認められた。

2. 錠剤及び粉碎品におけるワルファリン含量の変化

錠剤と粉碎品①及び②中の試験開始直後のワルファリン含量を各々100%として、その変化を図3に示した。

錠剤中のワルファリン含量の変化（図3(a)）は保存条件Ⅱの25℃・遮光保存ではほとんど認められなかった。保存

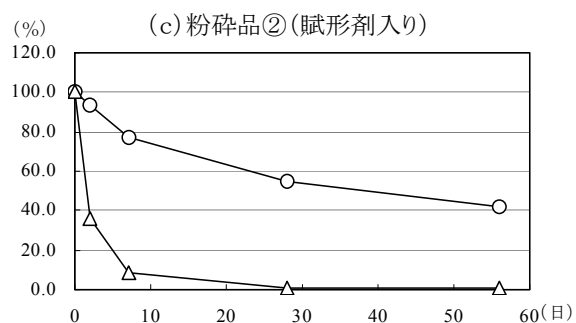
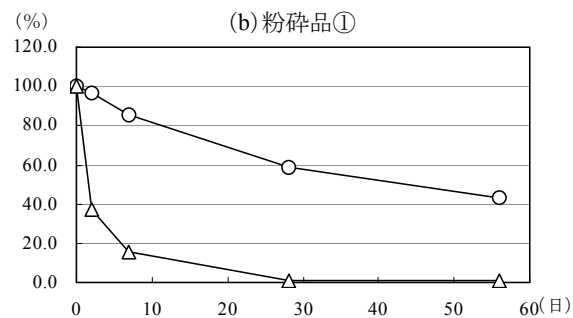
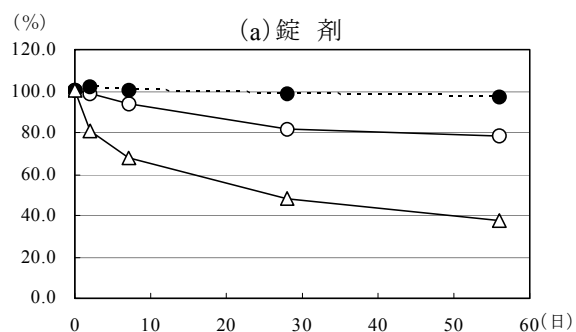


図3. 錠剤及び粉碎品におけるワルファリン含量の変化

○：保存条件Ⅰ
●：保存条件Ⅱ
△：保存条件Ⅲ

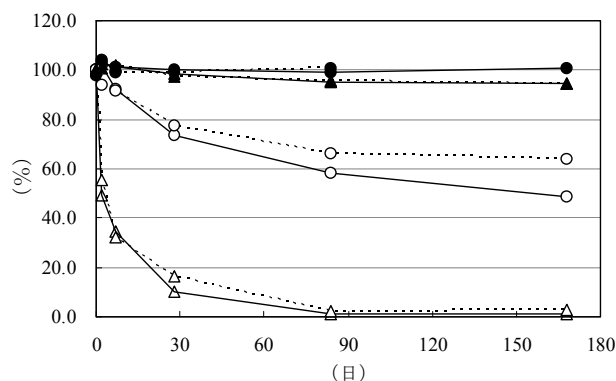


図4. 分包剤におけるワルファリン含量の変化

○：保存条件Ⅰ △：保存条件Ⅲ
●：保存条件Ⅱ ▲：保存条件Ⅳ
—— 分包剤①（賦形剤なし）
----- 分包剤②（賦形剤あり）

条件Ⅰでは、1週間後で94.1%、1ヶ月後で81.3%、2ヶ月後で78.3%であった。さらに40℃、昼白色光と近紫外光照射の過酷な条件であるⅢでは、含量の低下は著しく2ヶ月後で37.6%であった。

ワルファリン錠剤粉末品①のワルファリン含量（図3(b)）は、条件Ⅰで保存した場合、2日後で96.9%、1週間後で85.6%、2ヶ月後では43.2%と明らかに減少した。さらに保存条件Ⅲでは、その減少は顕著であり、2日後ですでに37.1%であった。1週間後では15.8%であり、その後は有効成分であるワルファリンを検出できなかった。

賦形剤入りワルファリン錠剤粉末品②も賦形剤を加えていない粉碎品と同様のワルファリン含量の減少が認められた（図3(c)）。

3. 分包剤におけるワルファリン含量の変化

分包剤①及び②の試験開始直後のワルファリン含量を各々100%として、6ヶ月間の変化を図4に示した。

分包剤①および②ともに、保存条件Ⅱの25℃、遮光保存では、ワルファリン含量の低下は認められなかった。遮光した場合、保存温度を40℃にしても、6ヶ月後の分包剤①、②のワルファリン含量はともに95%であり、その減少は少なく、温度による影響は少ないことが認められた。また、加湿による含量への影響も少なく、RH100%に近い高湿状態を避ければ、75%程度でも安定性が保たれるとの報告⁶⁾と同様の結果を示した。

条件Ⅰである25℃、光照射の場合、分包剤①では1週間後に92.4%を示し、その後ワルファリンは減少し、6ヶ月後には48.5%と半量まで低下した。賦形剤入りの分包剤②も同様の傾向を示した。

保存条件Ⅲでは、粉碎品と同様にその減少は顕著であり、1ヶ月後の分包剤①は10.3%、分包剤②は16.7%であった。粉碎品を透明ガラス容器で保存した場合に比べ、ワルファリン含量の低下は少なかった。

4. 葉袋及び遮光袋の効果

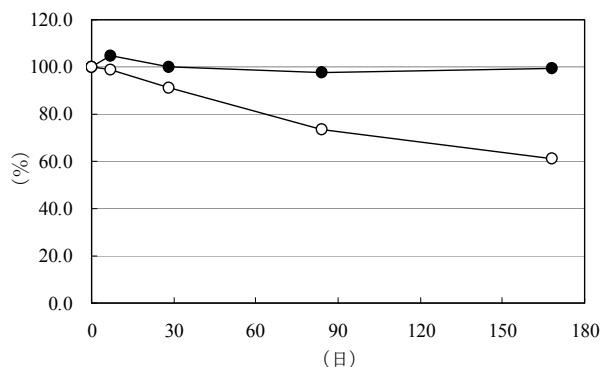


図5. 薬袋、遮光袋に入れた分包剤中のワルファリン含量の変化（保存条件Ⅰ：25℃・光照射）
○：薬袋に入れた分包剤（賦形剤なし）
●：薬袋及び遮光袋に入れた分包剤（賦形剤なし）

分包剤を薬袋に入れたものとそれをさらに遮光袋にいれたものを25℃・光照射（保存条件Ⅱ）で保存し、ワルファリン含量の変化をみた（図4）。薬袋に入れない場合と比較すると、薬袋なしでは1週間後92.4%、3ヶ月後58.2%であったが、薬袋に入れると1週間後98.8%、1ヶ月後91.0%、3ヶ月後73.6%であった。さらにこの薬袋を遮光袋（オレンジ色の透明セロハン袋）に入れると6ヶ月後でも、ワルファリン含量は99.4%であった。アルミ箔で包み、さらに黒いビニールで覆った遮光条件の場合と同様の結果を示し、遮光袋に入れることにより、含量の低下を防ぐことができた。

6. ワルファリンの光学異性体の含量変化

図6及び表3に、光学異性体の含量変化を示した。2つのピーク面積比は、2ヶ月後も0日と変わらずほぼ1：1であり、経時的な変化は認められなかった。25℃、光照射によりワ

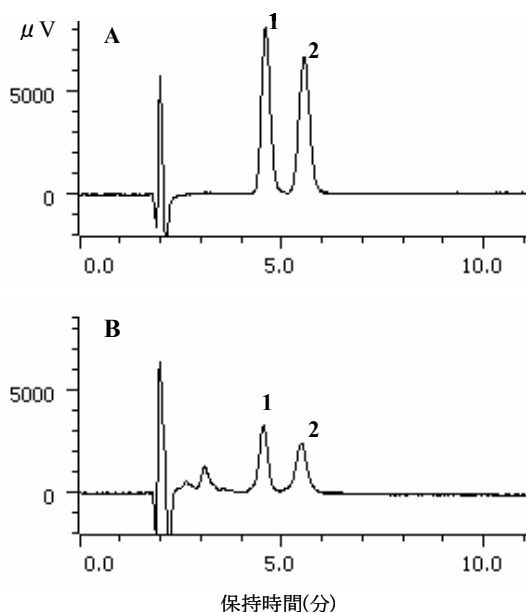


図6. 25℃・光照射におけるワルファリン光学異性体の液体クロマトグラムの変化
A：0日 B：2ヶ月
1：*d*-ワルファリン 2：*l*-ワルファリン

表3. 25℃・光照射におけるワルファリン光学異性体の面積比率（%）の比較

保存日数	0日	7日	1ヶ月	2ヶ月
<i>d</i> -ワルファリン	50.0	50.9	51.1	51.0
<i>l</i> -ワルファリン	50.0	49.1	48.9	49.0

ルファリンの含量は減少するが、*d*体、*l*体のいずれかが減少するのではなく、同じ割合で減少することが明らかとなった。

考 察

これまでワルファリンカリウムについては、ワルファリンカリウム 300 倍散の均一性について試験を行い、均一に混合されていることを確認した³⁾。ワルファリンカリウム錠及びその粉砕品が光、温度の影響を受けて、その含量が低下することは報告されている⁶⁻⁸⁾。そこで今回は、ワルファリンカリウム錠粉砕品及び分包剤が、光、温度に対してどの程度影響を受けるかみるため、医療機関内の製剤方法等の流れに従って、含量の変化を調べた。

表1に、都内3カ所の医療機関でのワルファリン錠粉砕品の予製及び保存状況を示したが、医療機関Aは、ワルファリンカリウム錠を100gずつ粉砕後、賦形剤として乳糖を加えた製剤を分包す

るまで遮光瓶で保存している。光照射により、粉砕品は錠剤よりワルファリン含量の低下が大きかった（図3）。今回保存した光照射の条件Ⅰは、照度が3500Lxと通常の蛍光灯下より明るく（事務所での作業に必要な照度：750～2000Lx）、さらに24時間の連続照射であり、通常の製剤業務、保存等より過酷であると思われる。また条件Ⅲは2000Lxの光に近紫外線（300～400nm）を加えた過酷な条件である。ワルファリン錠粉砕品を通常の蛍光灯下遮光瓶で保存すると、含量の低下が2ヶ月は認められなかった⁷⁾との報告がある。医療機関Aでは、褐色瓶で保存し、その保存は予製後30日としていることから、十分に安定性は保たれていると思われる。

分包後は、薬袋（紙製）へ入れ、患者へ渡している。分包剤を薬袋（紙製）に入れ、条件Ⅱで保存した場合、1ヶ月後に91.0%であった。含量の低下が認められるが、条件Ⅱは24時間連続光照射であり、実際患者に手渡された分包剤がこのような条件下におかれることは考えにくい。今回の試験結果ほど含量が低下することはないと思われる。但し、“医薬品の投与日数制限の廃止”により、長期間の処方が可能となっている。そのため2ヶ月分を分包して渡すこともあり、その場合患者における保管が長くなる。院内の保管と違い、患者のもとに置かれた保管は多様な状況が考えられ、適切な保存方法を指導することが必要となる。図5に示したように、薬袋をさらに遮光袋に入れることで、ワルファリン含量の低下を防ぐことができる。オレンジ色の遮光袋に入れることは、患者へ遮光が必要であることを

周知させることができ、有効な方法であると思われる。

病院B及びCは、処方箋でオーダーが出てから、錠剤を粉碎、分包し患者に渡しているため病院内での保存状況に特に問題はないと思われる。処方日数は30日分を限度としているが、病院A同様、ワルファリン含量の低下を防ぐためには遮光袋の使用が望まれる。

室内で1ヶ月程度の保存では、ワルファリン含量の変化に大きな問題はないと思われる。ただし、それ以上の投与日数の分包剤を出すときには薬袋に入れ、さらに遮光袋に入れて渡す、あるいは患者へ十分な遮光を行うように指導するなどの適切な服薬指導が必要である。

ま と め

1. ワルファリンカリウム錠粉碎品の品質を確保するため安定性試験（長期保存及び加速試験）を行い、保存条件及び期間等が製剤の品質にどの程度の変化を与えるかを観察した。25℃・光照射、25℃・遮光、40℃・光照射及び40℃・遮光の4条件で、ワルファリンカリウム錠粉碎品の分包品を6ヶ月保存し、外観、含有量等の変化を調べた。また、薬袋(白色紙製)及び遮光袋(オレンジ色透明紙製)に入れた状態での安定性についても同様にその変化を観察した。
2. 分包剤を遮光保存した場合、6ヶ月後の含量は95～100%であり、温度による差はほとんど認められなかった。40℃・光照射で保存した場合、含有量は2日目で50%になり、著しい低下が認められた。25℃・光照射では6ヶ月後に60%の含有量となった。
3. 分包剤を薬袋（紙製）に入れ保存した場合、25℃・光照射（24時間連続）の保存条件でワルファリンカリウムの減少は10%程度であったことから、室内における1ヶ月程度の保存では、ワルファリン含量の変化に大きな問題はないと思われる。ただし、それ以上の投与日数の分包剤

を出すときには、薬袋を遮光袋に入れて渡す、あるいは患者へ十分な遮光を行うように指導するなどの適切な服薬指導が必要である。

4. ワルファリンには光学異性体が存在するが、25℃・光照射、2ヶ月間の保存では、*d* 体、*l* 体のいずれかが減少するのではなく、同じ割合で減少することが明らかとなった。

謝 辞 試料の調製等にご協力いただいた東京都病院薬剤師会の各位に深謝致します。

文 献

- 1) 岸本清子，蓑輪佳子，守安貴子，他：東京健安研セ年報，**56**，53-58，2005.
- 2) 岸本清子，長嶋真知子，重岡捨身，他：東京健安研セ年報，**57**，93-99，2006.
- 3) 岸本清子，蓑輪佳子，重岡捨身，他：東京健安研セ年報，**57**，101-103，2006.
- 4) 厚生労働省医薬局審査管理課長通知“安定性試験ガイドラインの改訂について”平成15年6月3日医薬審発第0603001号，2003.
- 5) 日本薬局方解説書編集委員会編：第十五改正日本薬局方解説書，B-101～130，2006，廣川書店，東京.
- 6) 野村守弘，中島健一，井之上由美子，他：医薬ジャーナル，**21**(11)，101-104，1985.
- 7) 堀池あずさ，小和田和宏，植田敦子，他：静岡県環境衛生科学研究所報告，**44**，39-44，2002.
- 8) 野村守弘，福田純子，有田晶子，他：JJSHP，**21**(1)，19-20，1985.