

岐阜薬科大学博士 (薬学) 学位論文

Light Emitting Diode (LED) 照明下における
各医薬品の品質変化に関する研究

山下 修司

2018 年

目次

緒論	1
第 1 章 LED 照明及び蛍光灯照明下における各医薬品の色調変化に関する研究	
第 1 節 緒言	4
第 2 節 方法	5
第 3 節 結果	7
第 4 節 考察	13
第 2 章 複数種の LED 照明下における各医薬品の色調変化の違いに関する研究	
第 1 節 緒言	16
第 2 節 方法	16
第 3 節 結果	18
第 4 節 考察	24
第 3 章 LED 照明下における各医薬品の色調変化に対する保存袋の効果に関する研究	
第 1 節 緒言	26
第 2 節 方法	26
第 3 節 結果	30
第 4 節 考察	34

第4章 LED照明下におけるパーロデル [®] 錠の光分解による品質変化に関する研究	
第1節 緒言	36
第2節 方法	37
第3節 結果及び考察.....	38
総括	48
謝辞	51
引用文献.....	52
略語	57
主論文の基礎となる公表論文	58

緒論

医薬品は、多くが複雑な構造をもつ有機化合物であり、温度、湿度及び光などの外的因子の影響により、物理的及び化学的变化を生じるものも存在する。このうち、光により影響を受け、色調変化をきたす薬物はこれまでもいくつか報告されている¹⁻⁷⁾。具体的には、消化性潰瘍治療薬として用いられるH₂ブロッカーのファモチジン¹⁾や抗てんかん薬のカルバマゼピン²⁾、高血圧症、狭心症治療薬であるジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬ニフェジピン³⁾などである。このため、薬剤師は医薬品を保管するにあたり、製造販売承認の際に実施された日米EU医薬品規制調和国際会議 (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: ICH) で合意した「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン」⁸⁾の試験結果に基づいた各医薬品の取り扱い方を考慮することが求められている。

澤田らが全国から収集したヒヤリハット事例によれば、医薬品の色、味及びにおい等の五感上の変化による服薬ノンコンプライアンスを招いた事例が数例報告されている⁹⁾。報告された事例は、いずれも患者からの訴えで発覚し、調剤過誤はなかったものの、薬剤に変化を感じた患者が、調剤ミスがあったと自己判断し服薬を中止してしまったというものであった。色調やにおいの変化は、主観的に認識しやすく、主成分の含量低下といった客観的な変化がなくても、薬剤師の対応次第では、服薬拒否につながる可能性について指摘されている。

我が国の病院薬剤部や薬局の構造設備基準¹⁰⁾では、室内照明に関して、「医薬品を通常陳列し、又は調剤された薬剤若しくは医薬品を交付する場所にあつては60ルクス (lux) 以上、調剤台の上にあつては120 lux以上の明るさを有すること。」と設定されており、医薬品の保管する場所でもある病院や薬局といった

医療機関の調剤室では、この構造設備基準をクリアする照明器具を用いる必要がある。現在、多くの調剤室に用いられている照明器具は、蛍光灯照明と予想されるものの、他の照明器具として、発光ダイオード (Light emitting diode: LED) 照明がある。LED 照明は、蛍光灯照明に比べて、消費電力が少なく使用可能期間が長いことなど省エネルギーであり、紫外線をほとんど放出しないため自然環境への負担も軽減できるだけでなく、室内の雰囲気や気分にあわせて調光できるといったメリットもある。LED 照明や有機エレクトロルミネッセンス (Organic electro luminescence: 有機 EL) といった高効率の次世代型照明の 100%化の実現の方針が示され¹¹⁾、2020 年までに流通量で 100%、さらに、2030 年までに在庫量で 100%の普及を目指すことが、政府の「新成長戦略」、「エネルギー基本計画」の中で目標として掲げられている^{12, 13)}。さらに「日本再生戦略」では、2020 年までに公的設備及び施設の全ての照明器具を LED や有機 EL といった高性能の照明とする方針が示された¹⁴⁾。このため、現在医療機関や一般家庭で、もっとも多く普及している照明器具である蛍光灯も将来的に姿を消すことが予想される¹⁵⁾。

このような背景のもと、性能の向上や価格の低下もあり、LED 照明の使用量が急速に増加しつつある。また、我が国だけでなく、アメリカなど海外においても同様に普及してきている¹⁶⁾。しかし、我々の知る限りでは、これまで LED 照明下における医薬品の光安定性の検討はほとんどされていない。そこで本研究では、LED 及び蛍光灯照明における医薬品の品質管理について検討した。第 1 章では、主に患者宅を想定し、各医薬品を LED 照明下及び蛍光灯照明下にて、それぞれ保存し、色調変化及び服薬への抵抗感を比較検討した。第 2 章では、広く市販されている昼光色、昼白色、電球色の 3 種類の LED 照明間において、色調変化の程度の違いを比較した。第 3 章では、各医薬品を数種類の保存袋に入れた状態で LED 及び蛍光灯照明下にて保存し、色調変化に対する保存袋の効果を

経時的に検討した。第4章では、第2及び3章で、顕著な色調変化が認められたパーロデル[®]錠 2.5 mg の LED 及び蛍光灯照明下での経時的な色調変化をブロモクリプチンの成分量に着目し、客観的に評価した後、光分解物の構造決定及び分解機構の推定を行った。

以上の結果について、本論文では4章にわたって詳述する。

第1章 LED 照明及び蛍光灯照明下における各医薬品の色調変化に関する研究

第1節 緒言

製薬メーカーは、医薬品の製造販売承認の申請を行うにあたり、ICH で合意した「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン」⁸⁾に基づいた試験を実施することが必要となっている。しかし、医薬品が調剤されてから患者が服用するまでの間にはこのような規定はなく、製薬メーカーが行う光安定性試験条件よりも患者宅における保管条件（光源の種類や照射時間）のほうが過酷であるとしている報告¹⁷⁾もある。このため、薬剤師の役割としては、製薬メーカーがガイドラインに従って試験した結果をもとに、各医薬品の取り扱い方を考慮すること、患者に適切な指導を行うことがあげられる。

LED 照明は、発熱が少ないこと、電球の寿命が長いこと、蛍光灯に比べて省エネルギーや自然環境への負担が減らせるといった観点から、近年急速に普及しつつあり、医薬品の保管状況を検討するにあたり、患者宅での使用が想定される光源の一例として考慮する必要がある。しかし、これまで医薬品の光安定性の検討は蛍光灯や白熱灯といった従来の照明下で行われており、我々の知る限り、LED 照明下での検討はごく一部の医薬品でしか検討されていない¹⁸⁾。

そこで本章では、医薬品の色調変化及び服薬への抵抗感を評価することを目的とした。対象とした医薬品は、岐阜薬科大学附属薬局（以下、当施設）にて実際に色調変化の認められた医薬品や、光により色調変化をきたすと報告されている医薬品とし、照射する光源は、主に患者宅での保管を想定して市販の光源を用いることとした。

第2節 方法

1. 医薬品

対象医薬品はラシックス[®]錠 20 mg (サノフィ (株), 東京), フルイトラン[®]錠 2 mg (塩野義製薬 (株), 大阪), アマリール[®]錠 1 mg (サノフィ (株)), ザイザル[®]錠 5 mg (グラクソ・スミスクライン (株), 東京), メチコバル[®]錠 500 µg (エーザイ (株), 東京), ワーファリン錠 1 mg (エーザイ (株)), フェノバル[®]散 (藤永製薬 (株), 東京), マーズレン[®] S 配合顆粒 (寿製薬 (株), 長野) 及びビタメジン[®]配合散 (第一三共 (株), 東京) の計 9 種の医薬品とした。なお、これらの医薬品は当施設にて調剤し交付した後、患者より色調変化ありとの申し出があった医薬品 (ラシックス[®]錠 20 mg, フルイトラン[®]錠 2 mg 及びフェノバル[®]散), インタビューフォームにて色調変化するとの記載がある医薬品 (ザイザル[®]錠 5 mg, メチコバル[®]錠 500 µg, ワーファリン錠 1 mg, マーズレン[®] S 配合顆粒及びビタメジン[®]配合散), 及びこれらの対照として、色調変化するとの記載のない同系統の色の医薬品 (アマリール[®]錠 1 mg) から選択された。

2. 照明器具及び分包紙

分包紙は、セロファン及びポリプロピレンの二重構造製医薬品分包紙 (トーションニューマット[®], LD - 55, (株) トーション, 東京) を用いた。また照明器具は、患者宅を想定し市販の製品とし、「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン」⁸⁾ を参考に白色の LED 及び蛍光灯照明のうち、電球型蛍光灯 (パルックボールプレミア[®] 60 型, EFA15EN10H2, パナソニック (株), 東京) 及び LED 電球 (エバーレッズ[®] 60 型, LDA11DG, パナソニック (株), 東京) を使用した。

3. 光照射試験

本章では、分包された医薬品 (錠剤及び散剤) が患者宅にて保存された状況を想定して検討するため、press through package (PTP) から取り出した対象医薬

品を分包紙にて密閉し (本章において以下, 試料), LED 照明下, 蛍光灯照明下, 及び暗所にて静置させた. 経時的な色調の変化を検討する場合は, 照度を 1000 lux とし, 総照度として 1008000 lux・hr を照射する場合は, 照度を 1500 lux とした. また, 照度は試料上にて定めた.

試料を 21 セット作成し, LED 照明下群, 蛍光灯照明下群及び暗所群の 3 群に分けた. LED 及び蛍光灯照明下群の試料は, それぞれ最長 7 日間各照明下にて静置させた. また対照として, 暗所に同日数静置させた. 各医薬品の色調変化は, 当施設の鑑査担当の薬剤師 (2 名) の目視による主観的評価を行った. 2 名の薬剤師が色調変化を確認した場合に, 色調変化する医薬品とした.

4. 曝光による色調変化の主観的評価

色調変化した医薬品について詳細な主観的評価を行った. 評価者は, 平成 25 年 9 月 2 日から平成 25 年 11 月 17 日に当施設にて受け入れた実務実習生 (10 名) とした. 評価者 10 名に, 照度 1000 lux にて各時間曝光させた後の試料と暗所にて静置させた試料を自由に目視させた. その後, LED 照明下もしくは蛍光灯照明下にて曝光させた後の試料と暗所にて静置させた試料の間に色調変化が認められるかについて, また, 服薬に抵抗を感じるかどうかについて質問し, 10 人全員から回答を得た. 評価は「色調変化あり」もしくは「色調変化なし」, 「服薬に抵抗を感じる」もしくは「服薬に抵抗を感じない」のどちらかとした.

5. 曝光による色調変化の客観的評価

錠剤表面の色調変化を測色計 (Colour Cute i, スガ試験機 (株), 東京) を用いて $L^*a^*b^*$ 表色系にて測色した. 照度 1000 lux にて各時間曝光させた後の試料と暗所にて静置させた試料の錠剤表面との色差 (ΔE^*ab) を次の式により算出した.

$$\Delta E^*_{ab} = \sqrt{(\Delta L^*)^2 + (\Delta a^*)^2 + (\Delta b^*)^2}$$

また、色差は、各医薬品についてそれぞれ 3 か所ずつ測色を行い、それぞれ算出された色差の平均値を用いた。

第 3 節 結 果

1. LED 及び蛍光灯照明下での経時的な色調変化

試料を 1000 lux にて最長 7 日間、LED 及び蛍光灯照明下にて曝光（最大で約 17 万 lux・hr）させた結果を図 1 に示す。曝光の期間中、LED 及び蛍光灯照明下のどちらの照明下、暗所においても、温度は $25.6 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 、湿度は $64.5 \pm 6.5\%$ の間で推移していた。

対象とした医薬品のうち、ラシックス®錠 20 mg、フルイトラン®錠 2 mg、フェノバール®散は LED 及び蛍光灯照明下のどちらにおいても暗所と比較して経時的に明らかな色調変化が観察された。特にラシックス®錠 20 mg においては、LED 照明下と蛍光灯照明下を比較すると、色調変化に顕著な差があることが観察された。これに対して、アマリール®錠 1 mg、ザイザル®錠 5 mg、メチコバール®錠 500 µg、ワーファリン錠 1 mg、マーズレン®S 配合顆粒及びビタメジン®配合散は、LED 及び蛍光灯照明下のどちらにおいても色調の変化に大きな差は見られなかった。

本章での以降の実験では、色調変化を来たした錠剤（ラシックス®錠 20 mg、フルイトラン®錠 2 mg）に着目して検討を進めた。なお、対照として、明らかな色調変化が観察されなかった錠剤のうちメチコバール®錠 500 µg を加えた。

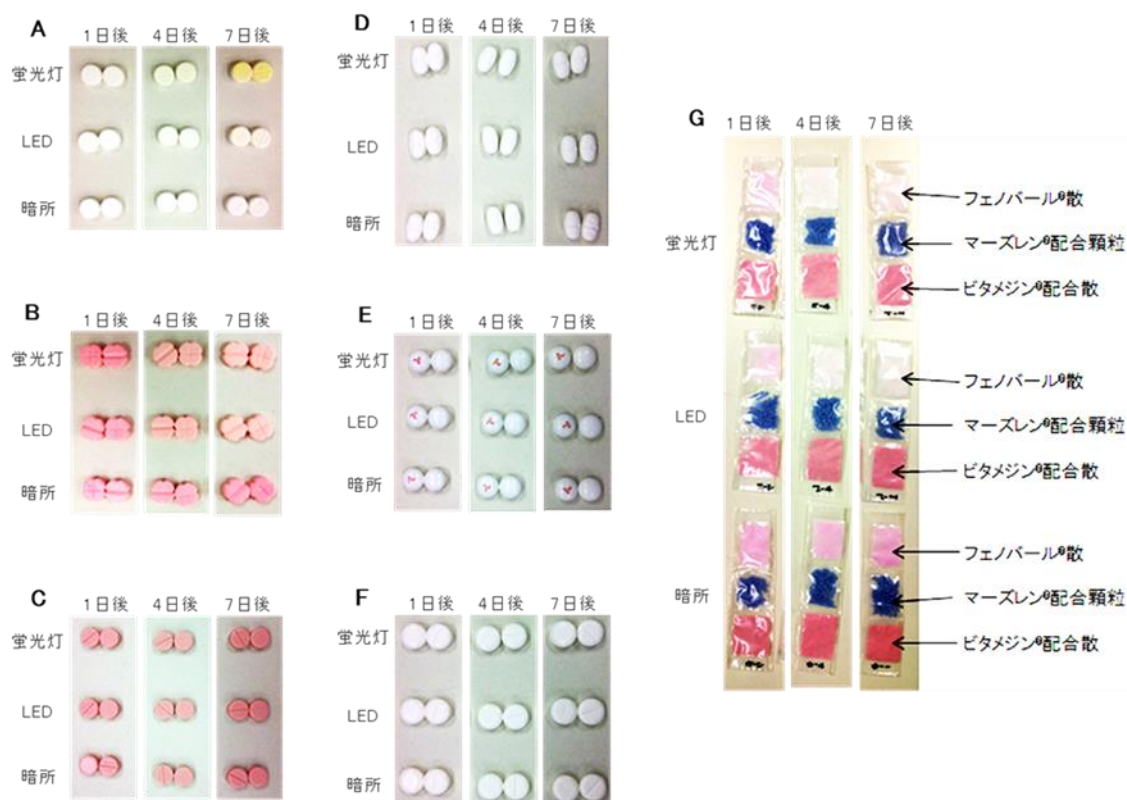


図 1 LED 及び蛍光灯照明下での対象医薬品の経時的な色調変化

試料を各照明下で 1000 lux にて曝光した結果. A: ラシックス[®]錠 20 mg, B: フルイトラン[®]錠 2 mg, C: アマリール[®]錠 1 mg, D: ザイザル[®]錠 5 mg, E: メチコバール[®]錠 500 μ g, F: ワーフアリン錠 1 mg, G: フェノバル[®]散, マーズレン[®] S 配合顆粒, ビタメジン[®]配合散.

2. 色調変化の主観的評価

錠剤表面の色調変化の目視による評価を行った結果を図 2 に示す。ラシックス[®]錠 20 mg (図 2A) では、LED 照明下と蛍光灯照明下において「色調変化あり」と回答した人数の差は、2 日後に 8 名と最大になった後、徐々に減少し 6 日後以降では 0 名となり、LED 照明下において蛍光灯照明下と比較して、色調変化が遅いことが明らかになった。フルイトラン[®]錠 2 mg (図 2B) では、LED 照明下において「色調変化あり」と回答した人数が、蛍光灯照明下の場合の人数より少ない傾向が認められたものの、両者の色調変化には大きな差がないものと考えられた。メチコバール[®]錠 500 µg (図 2C) においては、LED 及び蛍光灯照明下どちらにおいても「色調変化あり」と回答した評価者はいなかった。

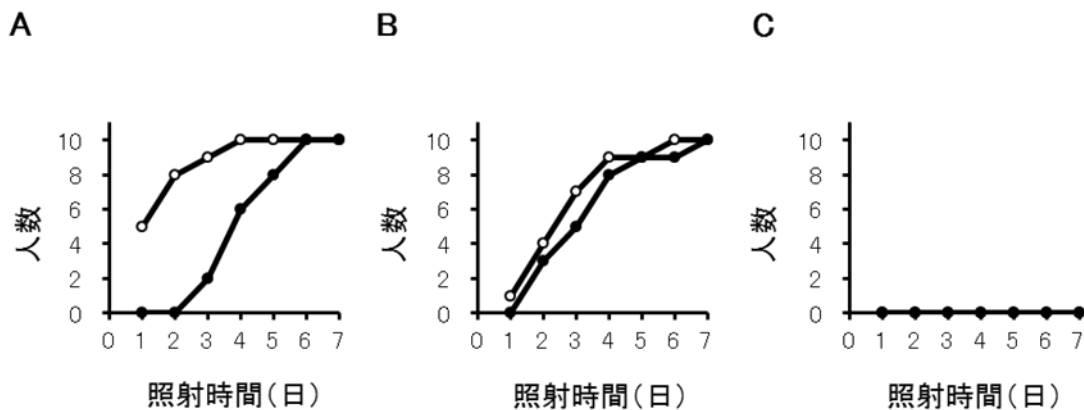


図 2 各照明下における各医薬品の色調変化の評価

1000 lux での各照明下にて保管した各試料を「色調変化あり」と評価した評価者の人数. A: ラシックス[®]錠 20 mg, B: フルイトラン[®]錠 2 mg, C: メチコバール[®]錠 500 µg. ●LED, ○蛍光灯.

3. 色調変化の客観的評価

錠剤表面の色差 (ΔE^*ab) の経時的な変化を図3に示す. ラシックス[®]錠 20 mg (図3A) 及びフルイトラン[®]錠 2 mg (図3B) では, LED 及び蛍光灯照明下のどちらにおいても, 経時的な ΔE^*ab の増加が認められた. さらに, LED 照明下にて7日間曝光させたラシックス[®]錠 20 mg の ΔE^*ab は約 4.6, 蛍光灯照明下にて曝光させたラシックス[®]錠 20 mg の ΔE^*ab は約 20 となり, 光源の違いで経時的な色調変化に大きな相違が認められた. また, フルイトラン[®]錠 2 mg は, 暗所との比較では ΔE^*ab の増加が認められたが, LED 照明下での ΔE^*ab は約 7.6, 蛍光灯照明下での ΔE^*ab は約 7.2 となり, 光源の違いによる ΔE^*ab の増加は認められなかった. これに対して, メチコバル[®]錠 500 μ g (図3C) では, 7日後においても ΔE^*ab はほぼ変動せず, 色調の変化は認められなかった.

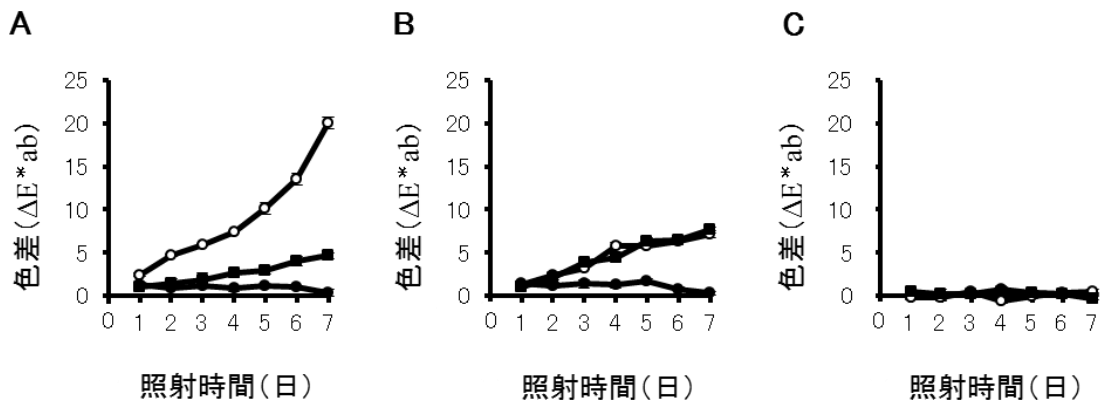


図3 各照明下における各医薬品の測色計による色調変化の評価

1000 lux での各照明下にて保管した各試料の経時的な色調変化を測色計を用いて数値化した. A: ラシックス[®]錠 20 mg, B: フルイトラン[®]錠 2 mg, C: メチコバル[®]錠 500 μ g. ■LED, ○蛍光灯, ●暗所.

4. 服薬への抵抗感に対する評価

錠剤の色調変化に伴う服薬への抵抗感に対する影響について評価した結果を図4に示す。ラシックス®錠 20 mg (図4A) では、LED 照明下と蛍光灯照明下において「服薬に抵抗を感じる」と回答した人数の差は、1 日後では 0 名であったが、4 日後と 5 日後に 9 名と最大になった後、徐々に減少し、色調変化の目視による評価と同様の傾向がみられることが示された。フルイトラン®錠 2 mg (図4B) においては、LED 照明下において「服薬に抵抗を感じる」と回答した人数が、蛍光灯照明下の場合の人数を上回ることにはなかった。延べ人数では、LED 及び蛍光灯照明下のどちらも「色調変化あり」と回答した評価者よりも少なかったが、色調変化の目視による評価と同様の傾向がみられることが示された。メチコバル®錠 500 µg (図4C) においては、LED 及び蛍光灯照明下どちらにおいても「服薬に抵抗を感じる」と回答した評価者はおらず、色調変化の目視による評価と同様の傾向がみられることが示された。

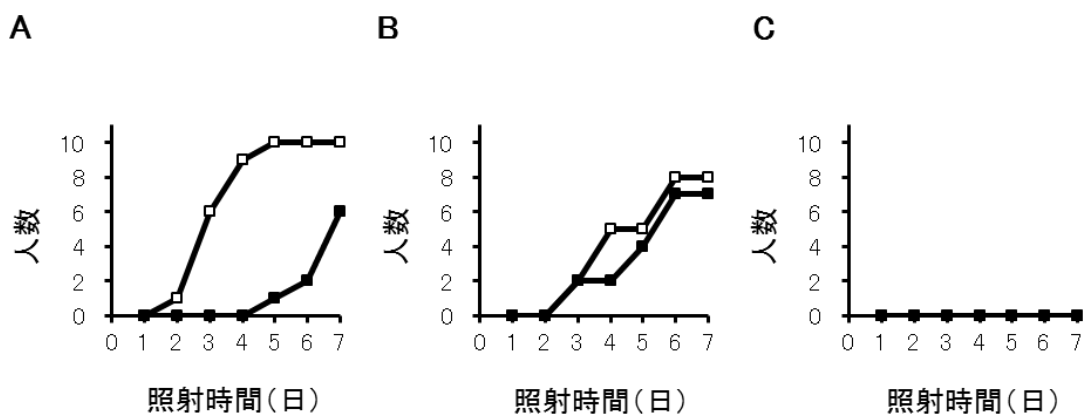


図4 各照明下における各医薬品の服薬への抵抗感の評価

1000 lux での各照明下にて保管した各試料を「服薬への抵抗感あり」と評価した評価者の人数. A: ラシックス®錠 20 mg, B: フルイトラン®錠 2 mg, C: メチコバル®錠 500 µg. ■LED, □蛍光灯.

5. 総照度として 1008000 lux・hr 照射させた場合の色調の変化

試料を LED 及び蛍光灯照明下にて、総照度として 1008000 lux・hr (1500 lux × 24hr × 30days) 照射させた結果を図 5 に示す。対象とした医薬品のうち、ラシックス®錠 20 mg, フルイトラン®錠 2 mg 及びフェノバール®散は、LED 及び蛍光灯照明下のどちらにおいても経時的な色調変化を検討した場合よりも明らかな色調変化が観察された (図 5)。また、マーズレン®S 配合顆粒及びビタメジン®配合散は、経時的な色調変化を検討した場合には、LED 及び蛍光灯照明下ともに色調変化が観察されなかったが、総照度として 1008000 lux・hr 照射させた場合は、LED 及び蛍光灯照明下において色調変化が観察された (図 5)。

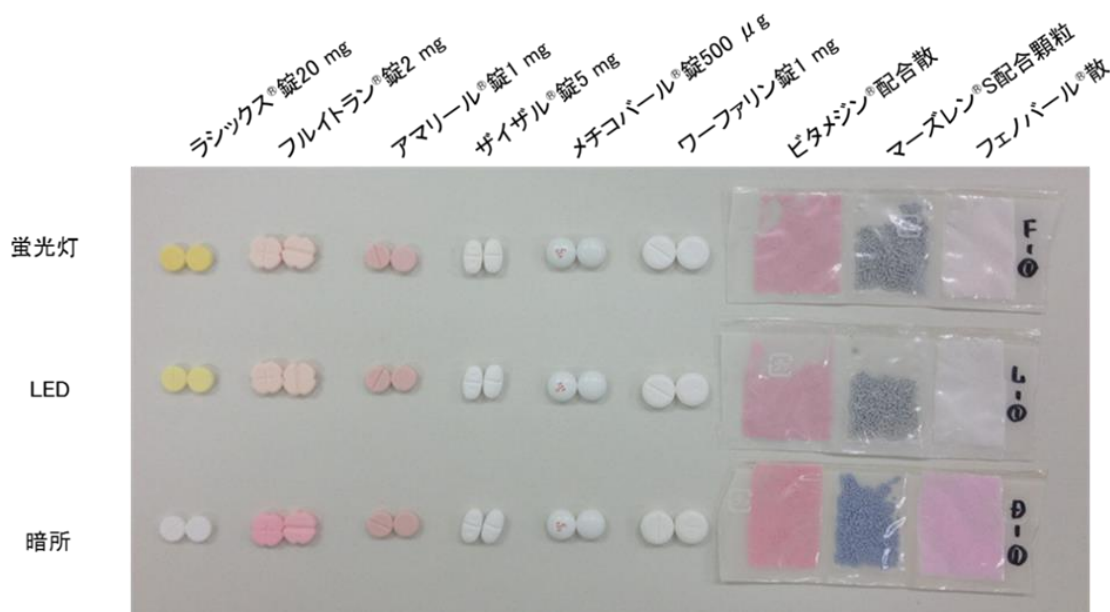


図 5 総照度として 1008000 lux・hr 照射した場合の対象医薬品の色調変化
各試料をそれぞれの照明下で総照度として 1008000 lux・hr 照射した結果。

第4節 考察

上野らは、コンプライアンス良好となる要因として「自分で飲むか飲まないかの判断をしない」、「薬が重要であると思う」、「食事との関係より1日の回数を重視する」及び「薬の種類が多い」の4点をあげている¹⁹⁾。逆に澤田は、色調変化がコンプライアンスの低下へつながる可能性について指摘している⁹⁾。本章で行った色調変化の評価で、「色調変化あり」と回答している人数が多かったラシックス[®]錠 20 mg 及びフルイトラン[®]錠 2 mg の服薬への抵抗感に対する評価において、「服薬への抵抗感あり」と回答している人数が経時的に増加した。このことから、色調変化は、コンプライアンスの低下を引き起こす可能性が示唆された。コンプライアンスの低下は、医師が期待した治療効果が現れず、薬剤の増量や追加を招く恐れがある。不要な薬剤を追加したことによる副作用の発現や、医療費の増大も懸念される。また今回観察されたような色調変化は、医療従事者でない患者であってもわかりやすいものであり、医薬品に対してだけでなく、調剤をした薬局や病院など医療機関そのものに対する信頼性の低下も憂慮される。

ラシックス[®]錠 20 mg は、420 nm 以上の長波長領域の光ではほとんど着色しないが、420 nm 以下の短波長領域の光によって着色変化が大きくなることが報告されている²⁰⁻²⁴⁾。医薬品は、その構造の違いから吸収する光の波長領域が異なることが知られている。例えばニフェジピンは 340 から 560 nm であるが²⁵⁾、この波長領域での最大放射エネルギーに対する相対強度が高い光源を用いるほど光分解を起こしやすい。白色蛍光灯や高圧水銀ランプといった各種光源の特定の波長領域における最大放射エネルギーに対する相対強度が異なることで、照度は同じであっても、各医薬品に与える影響に差が出てくることが報告されている²⁶⁾。今回用いた LED 照明は白色 LED であるが、一般に白色 LED は、青色 LED と黄色の蛍光体を用いて白色光を得ているため、ピークが 2 か所に現れる²⁷⁾。また、今回用

いた蛍光灯照明は白色蛍光灯であるが、一般に白色蛍光灯は、放電に伴う水銀の輝線と蛍光体の発光スペクトルが合成されて得られる光のため多数のピークを持つことが知られている²⁷⁾。LED 照明下において、ラシックス[®]錠 20 mg の変色の程度は、蛍光灯下に比べて程度が低かった。この原因については不明であるものの、過去の報告にある発光スペクトルを参考にすると、420 nm 以下の総エネルギー量が、今回使用した蛍光灯照明の方が LED 照明よりも大きかった可能性が考えられる。今後、各種光源のスペクトル分布を測定し、波長の異なる LED 照明や蛍光灯照明を用いての検討が必要と思われる。

添付文書によれば、フルイトラン[®]錠 2 mg、アマリール[®]錠 1 mg 及びフェノバル[®]散の性状はどれも淡紅色となっている²⁸⁻³⁰⁾。しかし、フルイトラン[®]錠 2 mg 及びフェノバル[®]散は、経時的な色調変化を検討した場合及び総照度として 1008000 lux・hr 照射させた場合のどちらの曝光試験においても、色調変化が認められたが、アマリール[®]錠 1 mg は、経時的な色調変化を検討した場合及び総照度として 1008000 lux・hr 照射させた場合のどちらの曝光試験においても、色調変化が認められなかった。フルイトラン[®]錠 2 mg 及びフェノバル[®]散に含まれている添加物には、赤色 3 号があるが、アマリール[®]錠 1 mg には含まれていない²⁸⁻³⁰⁾。赤色 3 号は、光の影響によって 1, 2 日目でほとんど退色し、無色に近い状態となる³¹⁾。従って、フルイトラン[®]錠 2 mg 及びフェノバル[®]散の色調の変化の原因は、添加物である赤色 3 号の光による分解と考えられる。

図 2, 3 においてグラフの変化率に違いがみられるが、図 2 は色調変化の有無を評価者が主観的に評価し色調変化を認識した人数を計測したものであり、図 3 は色調変化の程度を測色計にて客観的に評価したものである。そのため、両図の変化率を単純に比較することは難しいが、主観的評価で変化が検出された条件では客観的評価においても変化が検出されている。したがって、主観的及び客観的

評価の結果は、同じ傾向にあると考える。なお、図 2 に示した色調変化の主観的評価と図 4 に示した服薬への抵抗感の評価はほぼ一致しており、色調変化の主観的評価は服薬コンプライアンスへの影響を反映していると考えられる。

マーズレン[®]S 配合顆粒は、光に対して不安定であることが知られている³²⁾。また患者保管時を想定した条件下での安定性の検討結果によると、経時的に試料の色調に退色が見られ、さらに主成分であるアズレンスルホン酸ナトリウムが光分解を起こし、28 日保管後にはアズレンスルホン酸ナトリウムの含量が半分以上にまで低下することが報告されている^{33, 34)}。本章では、含量については検討していないものの、試料の色調変化については、同様の傾向が見られた。

本章より、各医薬品を LED 及び蛍光灯照明下にてそれぞれ曝光し、その色調変化を比較検討した結果、ラシックス[®]錠 20 mg、フルイトラン[®]錠 2 mg 及びフェノバル[®]散は、LED 及び蛍光灯照明下において経時的な色調変化が観察された。また、LED 照明と蛍光灯照明の光源の違いが、医薬品の経時的な色調変化に影響を及ぼすことを明らかとした。一般に、製薬メーカーが行う医薬品の光安定性の評価は、光源として昼光色蛍光灯やキセノンランプ等が用いられていることが想定される。LED 照明は蛍光灯照明に比べて一般的に負荷の少ない印象があるものの、遮光保存が必要な医薬品を交付する場合、LED 照明下でも遮光が必要である旨を説明することが必要である。LED 照明の医薬品への影響を明らかにし、より具体的な服薬指導を行うため、LED 照明の種類と対象とする医薬品の種類を追加しながら、より詳細に検討していく必要がある。

第2章 複数種の LED 照明下における各医薬品の色調変化の違いに関する研究

第1節 緒言

電球型 LED ランプの光源色は、日本工業規格 (Japanese industrial standards: JIS) Z 9112 に基づき、昼光色、昼白色、白色、温白色及び電球色の 5 種類に分けられている³⁵⁾。光源色の違いは相関色温度 (K) の違いに依存し、部屋へ与える印象だけでなくエネルギー消費効率にも影響を与える。このうち白色、温白色は現在出荷されておらず、広く市販されている LED 照明には、昼光色、昼白色、電球色の 3 つのタイプがある³⁶⁾。このように LED 照明にも複数のタイプが存在するものの、LED 照明間における医薬品の色調変化の程度の違いについては未だ明かとなっていない。

そこで本章では、当施設にて実際に色調変化の認められた医薬品や、光により色調変化をきたすと報告されている医薬品を中心に、複数の医薬品を蛍光灯照明及び各種 LED 照明下でそれぞれ保存したものを比較検討した。医療機関の調剤室に最も適した光源を提案することを目的とした。

第2節 方法

1. 医薬品

対象医薬品は、ラシックス[®]錠 20 mg、パーロデル[®]錠 2.5 mg (ノバルティスファーマ (株), 東京)、フルイトラン[®]錠 2 mg、ニポラジン[®]錠 3 mg (アルフレッサファーマ (株), 大阪) 及びカロナール[®]錠 200 mg (あゆみ製薬 (株), 東京) の計 5 種の医薬品とした。なお、これらの医薬品は当施設にて調剤し交付した後、患者より色調変化ありとの申し出があった医薬品 (ラシックス[®]錠 20 mg, フルイトラン[®]錠 2

mg), インタビューフォームにて色調変化するとの記載がある医薬品^{37, 38)} (パーロデル[®]錠 2.5 mg, ニポラジン[®]錠 3 mg), 及びこれらの対照として, 白色の医薬品 (カロナール[®]錠 200 mg) である.

2. 照明器具

照明は, 昼光色 LED 電球 (エバーレッズ[®] 60 型, LDA11DG, パナソニック (株), 東京), 昼白色 LED 電球 (LDA10N-G/Z60/W, パナソニック (株)), 電球色 LED 電球 (LDA10L-G/Z60/W, パナソニック (株)) 及び電球型蛍光灯 (パルックボールプレミア[®] 60 型, EFA15EN10H2, パナソニック (株)) を使用した. なお各照明器具の色温度は, それぞれ 6700 K, 5000 K, 2700 K 及び 5000 K である. また各照明の波長スペクトルを LED メーター (MK350, UPRtek 社, 台湾苗栗市) で測定した.

3. 光照射試験

3-1 LED 照明と蛍光灯照明での比較

PTP から取り出したパーロデル[®]錠 2.5 mg 及びニポラジン[®]錠 3 mg を LED 照明下, 蛍光灯照明下及び暗所にて静置させた. 医薬品は各条件下でそれぞれ 3 錠ずつ使用した. 照明は電球色 LED 電球及び電球型蛍光灯を使用し, 照度は医薬品上にて 1000 lux に設定した. 各照明下の医薬品は, それぞれ最長 28 日間各照明下にて静置させた (最大で約 67 万 lux・hr). また, 対照として暗所に同じ日数だけ静置させた.

3-2 各 LED 照明での比較

PTP から取り出した 5 種類の対象医薬品について, 各 LED 照明下および暗所にて本章第 2 節 3-1 に準じて静置させた.

4. 色調変化の主観的評価

本章第2節3-1で曝光させた医薬品の色調変化について、評価者による主観的な評価を行った。評価者は、平成27年5月11日から平成27年7月24日に当施設にて受け入れた実務実習生（10名）とし、第1章第2節4. 曝光による色調変化の主観的評価に準じて評価した。

また、本章第2節3-2で曝光させた対象医薬品の色調変化について、評価者によるスコア化を行った。評価者に各時間曝光させた後の医薬品と暗所にて静置させた医薬品を目視させ、対象医薬品ごとに各LED照明下で色調変化が少ないと評価できるものから順に1, 2, 3と点数をつけさせた。ただし、順位づけが困難と判断される場合は、点数が最も小さくなるように同じ点数をつけることとした。評価者全員の点数を合計したものをスコアとした。すなわち、色調変化が少ないと評価されたものほどスコアは小さくなり、スコアの計算上の最小値は10、最大値は30となる。

第3節 結果

1. 波長スペクトルの測定結果

使用した各照明の波長スペクトルの測定結果を図6に示す。

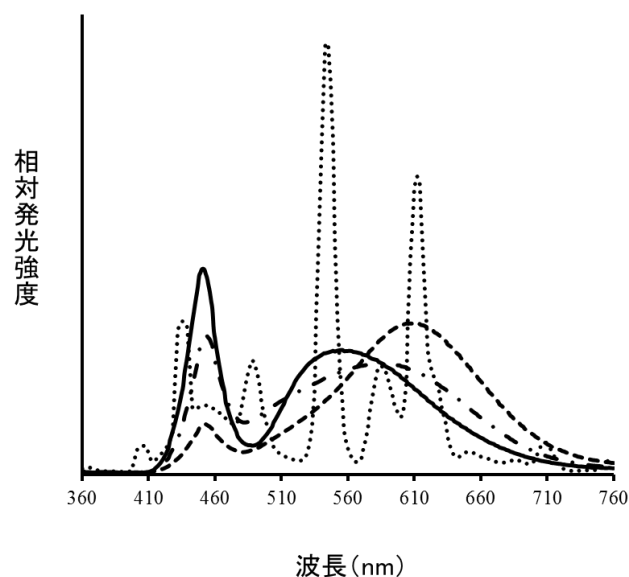


図 6 各照明の波長スペクトル

各波長スペクトルの曲線下面積が同一となるよう補正したもの。

— 昼光色 LED, - - - 昼白色 LED, - · - 電球色 LED, ····· 蛍光灯。

2. LED 照明と蛍光灯照明での比較

対象医薬品のうち、パーロデル®錠 2.5 mg 及びニポラジン®錠 3 mg を 1000 lux にて最長 28 日間, LED 及び蛍光灯照明下にて曝光 (最大で約 67 万 lux·hr) させた結果を図 7 に示す。曝光の期間中, 各種照明下及び暗所においても, 温度は $25.8 \pm 2.8^{\circ}\text{C}$, 湿度は $45 \pm 9\%$ の間で推移していた。錠剤表面の色調変化の評価者による評価を行った結果を図 8 に示す。パーロデル®錠 2.5 mg (図 8A) では, LED 照明下と蛍光灯照明下で「色調変化あり」と回答した人数の差は, 4 日後に 5 名と最大になった後, 徐々に減少し 14 日後以降では 0 名となった。LED 及び蛍光灯照明下ともに 14 日後以降では全員が「色調変化あり」と回答したが, LED 照明下では蛍光灯照明下と比較して色調変化が遅い傾向にあることが明らかになった。

ニポラジン[®]錠 3 mg (図 8B) では、4 日後以降で LED 照明下において蛍光灯照明下と比較して、「色調変化あり」と回答した人数が少なく、14 日後では両者の差は 8 名となり、28 日後でも 6 名であった。

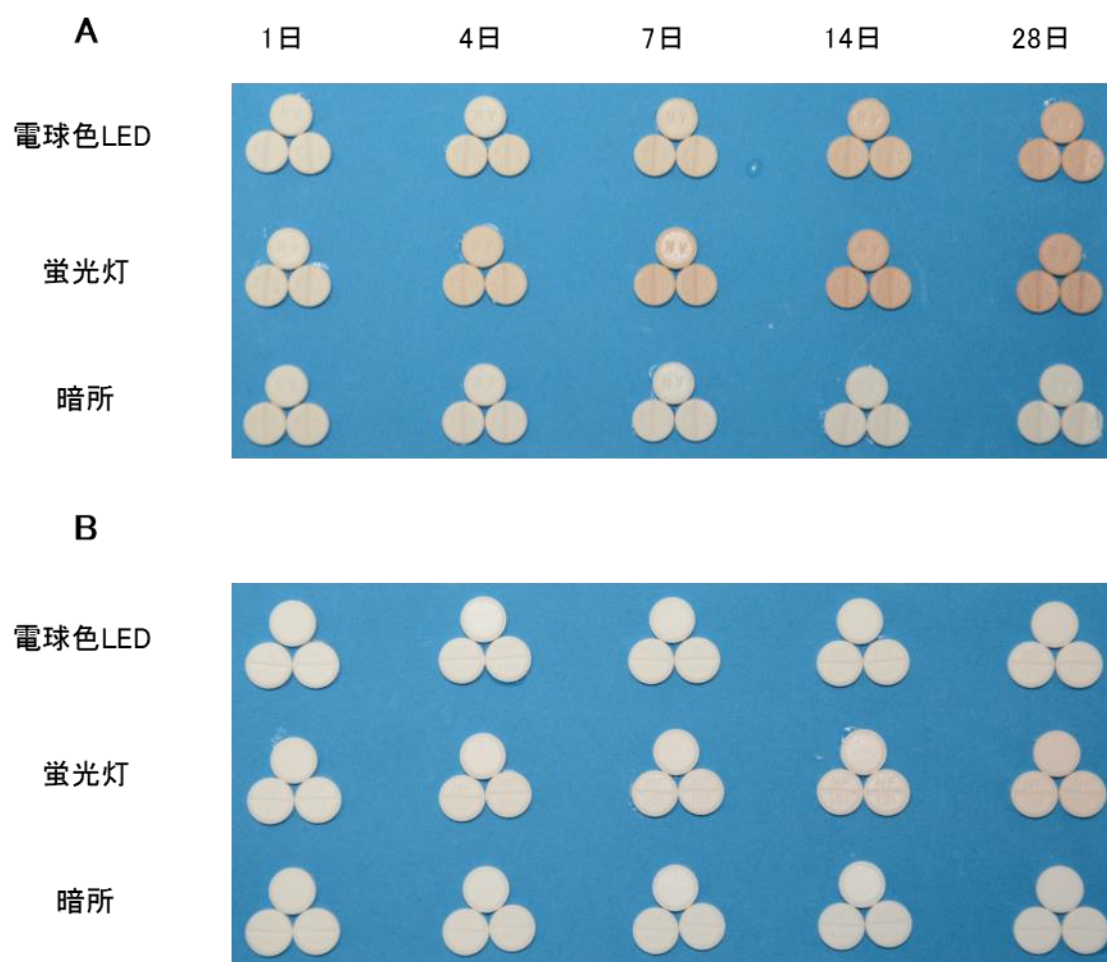


図 7 各照明下での医薬品の色調変化

2 種類の医薬品を各照明下で 1000 lux にて曝光した結果. A: パーロデル[®]錠 2.5 mg, B: ニポラジン[®]錠 3 mg.

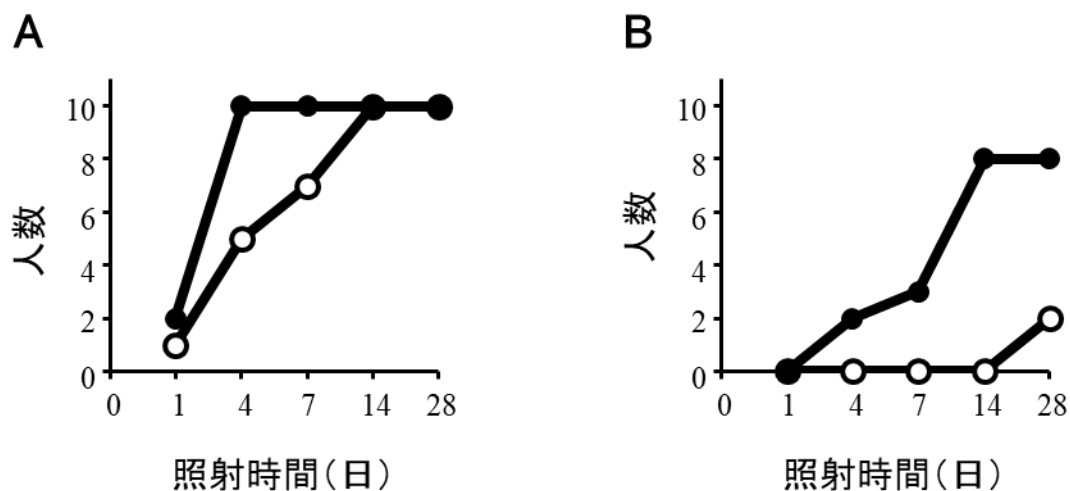


図 8 各照明下における医薬品の色調変化の評価

1000 lux での各照明下にて曝光した 2 種類の医薬品を「色調変化あり」と評価した評価者の人数. A: パーロデル[®]錠 2.5 mg, B: ニポラジン[®]錠 3 mg. ○電球色 LED, ●蛍光灯.

3. LED 照明間での比較

前項で蛍光灯照明よりも LED 照明の方が「色調変化あり」と回答した人数が少なかった. そこで, LED 照明のうち医薬品の保管に適しているタイプを選択するため比較検討を行った. 対象医薬品を 1000 lux にて 28 日間, 各 LED 照明下にて曝光 (約 67 万 lux・hr) させた結果を図 9 に示す. 曝光の期間中, 各照明下での温度は $21.8 \pm 3.5^{\circ}\text{C}$, 湿度は $74.6 \pm 18.1\%$ の間で推移していた. 評価者が対象医薬品の色調変化の違いを評価した結果を図 10 に示す. ラシックス[®]錠 20 mg (図 10A) 及びパーロデル[®]錠 2.5 mg (図 10B) では, 電球色 < 昼白色 < 昼光色の順で色調変化の程度が小さくなる傾向がみられたものの, フルイトラン[®]錠 2 mg

(図 10C), ニポラジン[®]錠 3 mg (図 10D) 及びカロナール[®]錠 200 mg (図 10E) では, 各 LED 間で大きな違いは認められなかった. また, 電球色 LED 照明下にて曝光させた 5 品目の医薬品のうちフルイトラン[®]錠 2 mg 以外の 4 品目では, いずれもスコアが 10 であり, 評価者間のばらつきはなかった. 電球色 LED 照明では, 10 名全員が他の LED 照明と比較して色調変化が最も小さいと評価した.

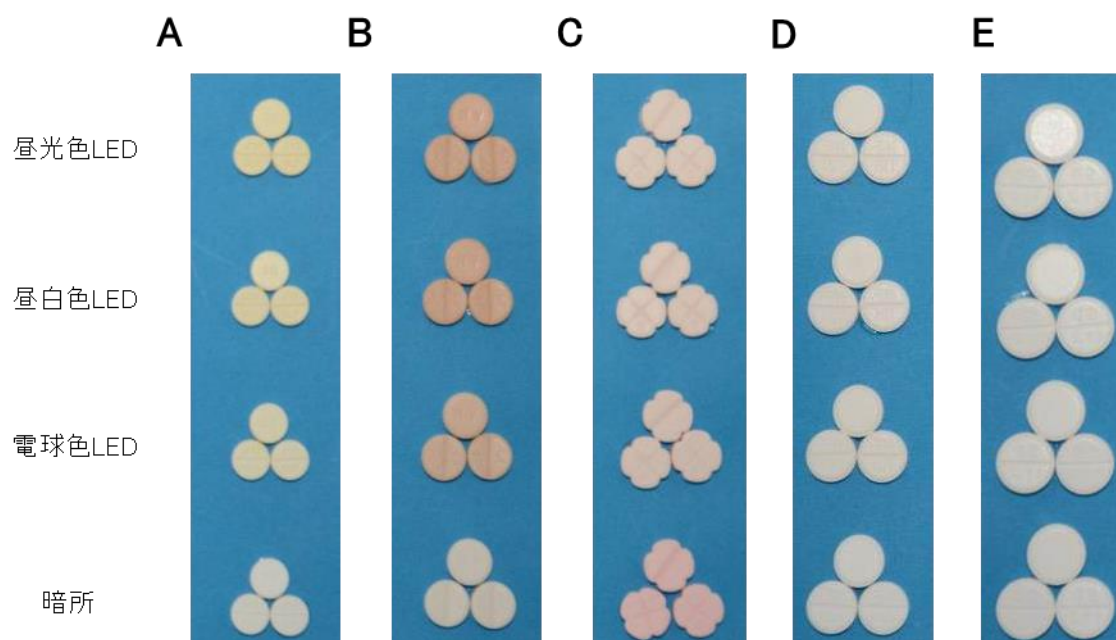


図 9 各 LED 照明下での対象医薬品の色調変化

対象医薬品を各 LED 照明下で 1000 lux にて曝光した結果. A: ラシックス[®]錠 20 mg, B: パーロデル[®]錠 2.5 mg, C: フルイトラン[®]錠 2 mg, D: ニポラジン[®]錠 3 mg, E: カロナール[®]錠 200 mg.

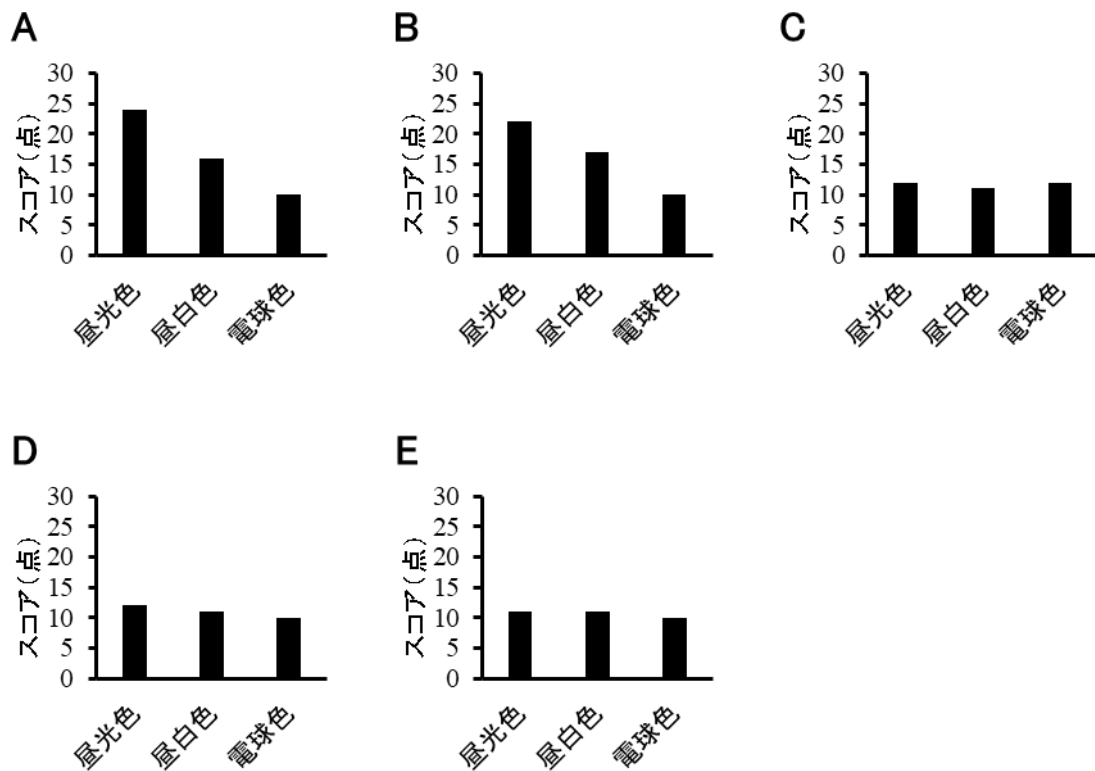


図 10 各 LED 照明間における対象医薬品の色調変化の程度の差

1000 lux での各 LED 照明下にて曝光した対象医薬品の色調変化の程度を評価した結果. A: ラシックス®錠 20 mg, B: パーロデル®錠 2.5 mg, C: フルイトラン®錠 2 mg, D: ニポラジン®錠 3 mg, E: カロナール®錠 200 mg.

第4節 考察

ラシックス[®]錠 20 mg の色調変化の違いについての原因は不明であるものの、LED 照明のほうが蛍光灯よりも色調変化が小さいことは、第1章で述べた。本章では、パーロデル[®]錠 2.5 mg 及びニポラジン[®]錠 3 mg を用いて、LED 及び蛍光灯照明において光安定性試験を行ったところ、どちらの医薬品においても蛍光灯照明下にて「色調変化あり」と回答した人数のほうが LED 照明下よりも多かった。今回の結果から、同様の傾向を示す医薬品が存在することが明らかとなった。以上から、LED 照明のほうが、蛍光灯照明よりも医薬品保管における照明器具としてより適している可能性が考えられた。

パーロデル[®]錠 2.5 mg は、光照射下にて保管することで着色することが知られている³⁷⁾。また光照射下で水和物が生成することが報告されている^{39, 40)}。図 9B 及び 10B より、パーロデル[®]錠 2.5 mg においても、電球色 LED 照明下での色調変化が最も小さかった。過去の報告や測定した波長スペクトル結果を参考にと、ラシックス[®]錠 20 mg と同様、吸収しやすい波長領域が短波長側に存在していることが原因の一つと考えることができた (図 6)。

ニポラジン[®]錠 3 mg は、300 nm から 350 nm の波長領域の光を吸収することが報告されている^{41, 42)}。ニポラジン[®]錠 3 mg は、蛍光灯照明下では色調変化がみられたものの、LED 照明間では色調変化に違いがみられなかった。これまでの報告⁴³⁾を参考にと、LED 照明では、ニポラジン[®]錠 3 mg がおもに光を吸収する紫外線領域での相対発光強度が蛍光灯照明よりも少ないことが原因の一つであると考えられる。

各医薬品を LED 及び蛍光灯照明下にてそれぞれ保管した結果を比較したところ、LED 照明のほうが、色調変化が小さい傾向にある医薬品が存在した。また各タイプの LED 照明間での比較においては、ラシックス[®]錠 20 mg 及びパーロデル[®]

錠 2.5 mg にて色調変化に違いがみられ、最も変化が小さかったのは、電球色 LED 照明であることが示唆された。薬剤師が調剤室において性質の異なる医薬品の保管に対して個別の対応を行うことは、効率が良いとは必ずしもいえず、多種類の医薬品におしなべて適した照明器具を選択することも方法の一つと考える。

第3章 LED 照明下における各医薬品の色調変化に対する保存袋の効果に関する研究

第1節 緒言

医療機関の調剤室や患者宅において、医薬品を医薬品保存用チャック付きプラスチック製袋（以下、ポリ袋）に入れて保管することがある。ポリ袋はポリエチレンやポリプロピレンといった種々の素材のものが存在しているが、一般的にはポリエチレン製のものを指すことが多い⁴⁴⁾。ポリエチレンを大きく分けると、最もスタンダードな低密度ポリエチレンと、酸化チタンが添加され、スーパーマーケット等でレジ袋としてよく用いられる高密度ポリエチレンがある。また、遮光、静電気防止、抗菌といったさまざまな機能を持たせるため、製造過程で各種添加剤が用いられることもある。遮光保存の必要な医薬品に関しては、遮光または紫外線 (Ultraviolet: UV) カット機能をうたっているポリ袋で対応するケースが想定される。これまでには、点眼薬において添付された遮光袋であるユニパックの光安定性への効果を検討した報告がある⁴⁵⁾。しかし、LED 照明下で各種ポリ袋内に保管した医薬品の安定性の違いについての報告は見当たらない。

そこで本章では、いくつかの医薬品を3種類の保存袋 (UV カット、茶色遮光及び通常 (遮光機能なし)) に入れた状態で、LED 照明下及び蛍光灯照明下にて保管した。色調変化に対する保存袋の効果を経時的に検討し、医薬品を保管する上でより適切な保存袋と光源の組み合わせを提案することを目的とした。

第2節 方法

1. 医薬品

対象医薬品は第2章2節1. 医薬品と同様とした。

2. 照明器具及びチャック付きポリ袋

照明は、第2章2節2. 照明器具に準じ昼光色 LED、電球色 LED 及び蛍光灯を用いた。また、チャック付きポリ袋は、UV カットポリ袋 (UV カットユニパック, 200 mm×140 mm, 金鶏製作所, 東京), 茶色遮光ポリ袋 (茶遮光ユニパック, 100 mm×70 mm, 金鶏製作所), 通常ポリ袋 (遮光機能なし) (以下, 通常ポリ袋) (SWAN チャックポリ, 120 mm×170 mm, (株) シモジマ, 東京) の3種類 (図11) を用いた。

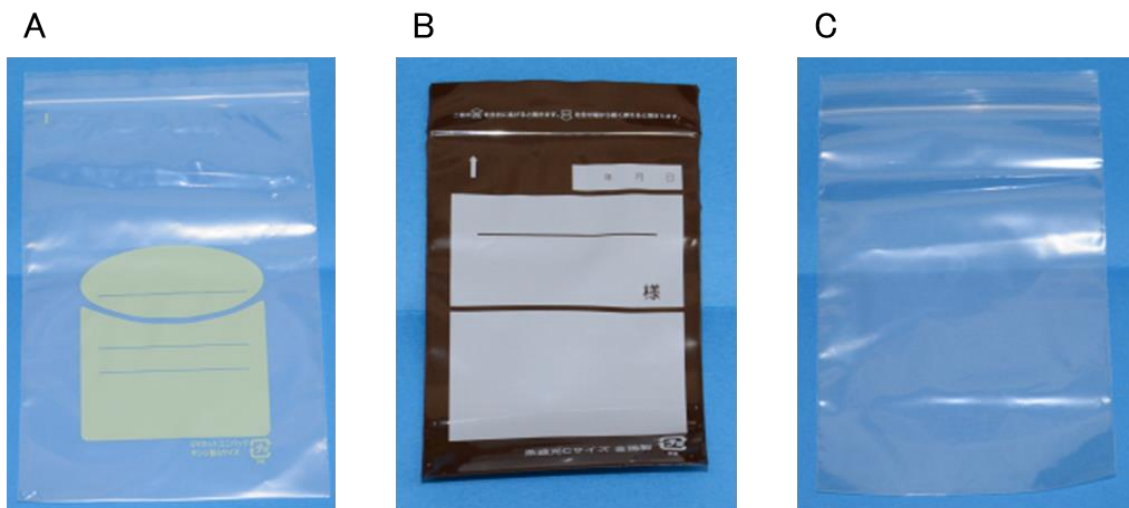


図 11 本研究に用いたポリ袋の外観

A: UV カットポリ袋, B: 茶色遮光ポリ袋, C: 通常ポリ袋

3. 光照射試験

PTP から取り出した 5 種の医薬品 (ラシックス[®]錠 20 mg, パーロデル[®]錠 2.5 mg, フルイトラン[®]錠 2 mg, ニポラジン[®]錠 3 mg 及びカロナール[®]錠 200 mg) をそれぞれチャック付きポリ袋 (UV カットポリ袋, 茶色遮光ポリ袋及び通常ポリ袋) に入れた状態で, 昼光色 LED 照明下, 電球色 LED 照明下, 蛍光灯照明下及び暗所にて最長 28 日間 (最大で約 67 万 lux・hr) 静置させた. 照度は各錠剤表面にて 1000 lux に設定した.

4. 色調変化の評価

曝光させた医薬品の色調変化について, 評価者による主観的な評価及び画像解析ソフトによる客観的な評価を行った. 主観的な評価における評価者は, 平成 28 年 5 月 9 日から平成 28 年 7 月 22 日に当施設にて受け入れた実務実習生 (10 名) とした. 評価方法は, 第 2 章第 2 節 4. 色調変化の主観的な評価に準じて行った. また, 光照射試験後の対象医薬品の画像 (図 12) を ImageJ (version 1.51, National Institutes of Health, USA) にて客観的に評価した. Mean gray value を各条件でそれぞれ 3 か所測定し, 評価にはその平均値を用いた.

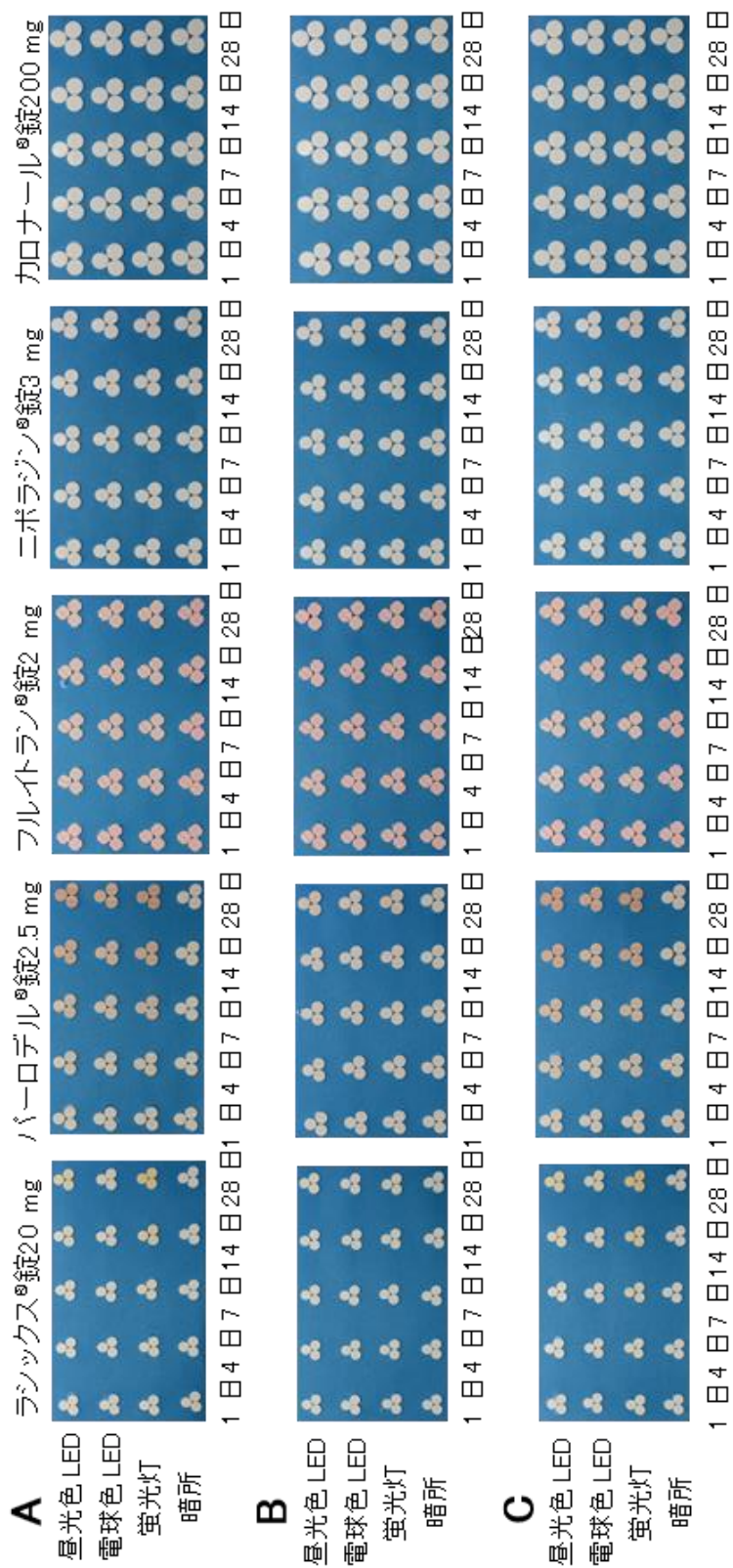


図 12 各条件下での対象医薬品の色調変化
 対象医薬品を各照明下で 1000 lux にて照射した結果。
 A: UV カットポリ袋, B: 茶色遮光ポリ袋, C: 通常ポリ袋.

第3節 結果

LED 及び蛍光灯照明下で、各医薬品を 1000 lux で最長 28 日間曝光（最大で約 67 万 lux・hr）した結果を示す（図 12）。曝光の期間中、各種照明下及び暗所において、温度は $24.8 \pm 4^{\circ}\text{C}$ 、湿度は $56 \pm 16\%$ の間で推移していた。

UV カットポリ袋及び通常ポリ袋に入れた状態のラシックス[®]錠 20 mg、パーロデル[®]錠 2.5 mg 及びフルイトラン[®]錠 2 mg（データ省略）は、蛍光灯照明下において 7 日後以降は評価者 10 名全員から「色調変化あり」と評価されたものの、茶色遮光ポリ袋に入れた状態では、蛍光灯照明下において 28 日後で初めて 10 人全員から「色調変化あり」と評価された（図 13A, B, I, J）。蛍光灯照明下で通常ポリ袋に入れて保管したニポラジン[®]錠 3 mg においては、14 日後以降は 10 人全員が「色調変化あり」と評価したものの、UV カットポリ袋及び茶色遮光ポリ袋では 28 日後においても、それぞれ 5 人及び 4 人であった（図 13C, G, K）。カロナール[®]錠 200 mg は、光源の種類に関わらず、どの保存袋に入れた状態でも、「色調変化あり」と評価した評価者の人数は最大でも 1 人であった。

いずれの対象医薬品においても、電球色 LED 照明 < 昼光色 LED 照明 < 蛍光灯の順で「色調変化あり」と評価した評価者の人数が多い傾向にあった。また茶色遮光ポリ袋に入れた状態では、他の保存袋に比べて「色調変化あり」と評価した評価者の人数が少ない傾向にあった（図 13）。

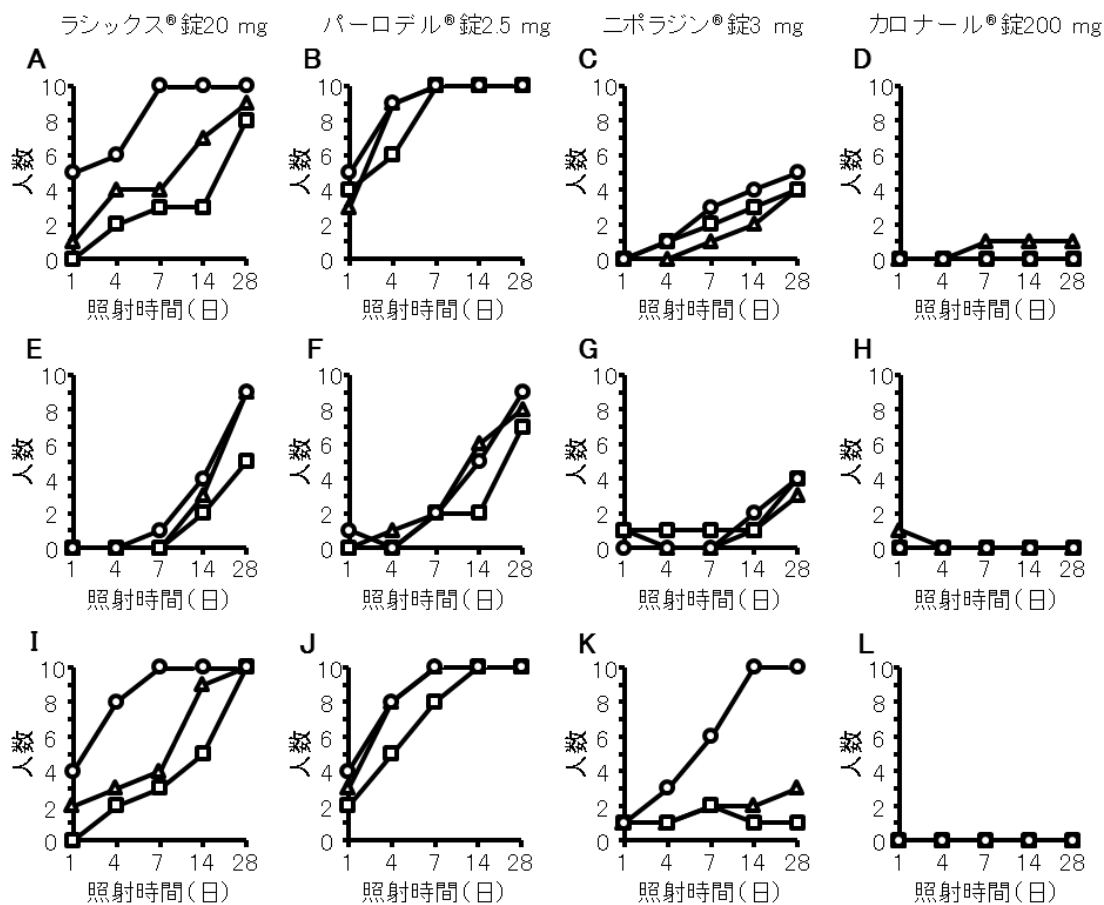


図 13 各条件下における対象医薬品の色調変化の主観的評価

各条件下で最長 28 日間保管した対象医薬品を「色調変化あり」と評価した評価者の人数。A-D: UV カットポリ袋, E-H: 茶色遮光ポリ袋, I-L: 通常ポリ袋. △昼光色 LED 照明, □電球色 LED 照明, ○蛍光灯照明.

ImageJ を用いて各医薬品の光照射試験後の色調変化を評価した結果を示す (図 14). ラシックス®錠 20 mg, パーロデル®錠 2.5 mg 及びニポラジン®錠 3 mg では, いずれの光源下でも mean gray value が減少し, 色調変化には時間依存性がみられた. また, 茶色遮光ポリ袋に入れた状態では, いずれの光源下でも UV カットポリ袋及び通常ポリ袋よりも mean gray value の低下が少ない傾向にあった. 最も大きな色調変化をきたした条件は, パーロデル®錠 2.5 mg を通常ポリ袋を用いて蛍光灯照明下にて保管した場合であり, mean gray value が 34.9 低下した.

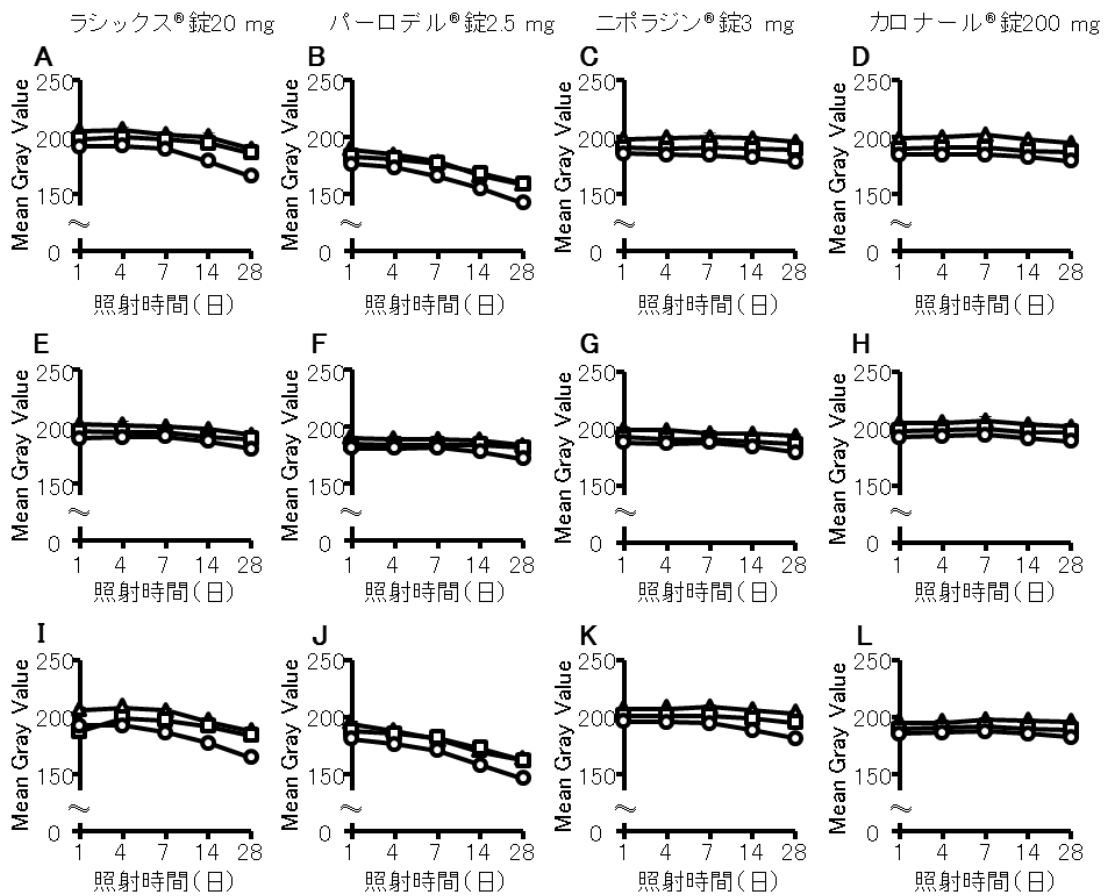


図 14 各条件下における対象医薬品の色調変化の客観的評価

各条件下で最長 28 日間保管した対象医薬品の色調変化を ImageJ にて客観的に評価したもの。A-D: UV カットポリ袋, E-H: 茶色遮光ポリ袋, I-L: 通常ポリ袋。△昼光色 LED 照明, □電球色 LED 照明, ○蛍光灯照明。

第4節 考察

LED 照明下において、通常ポリ袋だけでなく、UV カットポリ袋に入れた状態の多くの対象医薬品で色調変化が観察された。本章で用いた UV カットポリ袋の 200 nm–400 nm での透過率を測定した資料（金鶏製作所提供、2005 年 2 月 18 日実施）によれば、UV カットポリ袋は、350 nm 付近の波長領域の光を約 10% 透過する（データ省略）。また、ラシックス[®]錠 20 mg 及びパーロデル[®]錠 2.5 mg は、350 nm 付近の光も吸収することが知られている⁴⁶⁾。したがって、UV カットポリ袋による遮光では、条件によっては、LED 照明下による色調変化の防止が難しい場合があることが示唆された。一方、茶色遮光ポリ袋に入れた対象医薬品では、色調変化の程度が小さく、通常ポリ袋よりも有効である可能性が考えられた。

ニポラジン[®]錠 3 mg については 300 nm から 350 nm の波長領域の光を吸収することが報告されている^{41, 42)}。通常ポリ袋で 28 日間保管した場合、LED 照明下と比べて蛍光灯照明下において明らかな色調変化がみられた。UV カットポリ袋及び茶色遮光ポリ袋では照明器具間での色調変化の程度に大きな違いはみられなかった。LED 照明ではニポラジン[®]錠 3 mg がおもに光を吸収する紫外線領域での相対発光強度が蛍光灯照明よりも少ないこと、UV カットポリ袋及び茶色遮光ポリ袋のこの波長領域における遮光性能が十分に機能していることが原因の一つであると考えられる。

ImageJ を用いた客観的評価（図 14）にて、評価者による主観的評価の結果（図 13）と同じ傾向を示したが、両者において変化率に違いがみられた。この違いの原因については、第 1 章と同様に、主観的に色調変化の有無を評価したものと、客観的に色調変化の程度を評価したものの違いと考える。また第 1 章より、評価者が色調変化を認識するほど、服薬への抵抗感を感じやすい傾向にあった。色調変化は患者にもわかりやすいため、主観的に色調変化を認識すれば、グレ

ースケールによる客観的評価での色調変化が小さくても、服薬への抵抗感を感じ、コンプライアンスにも影響すると考えられる。このため、実臨床においては、主観的評価は重要な指標であると考ええる。

本章で使用したいずれの対象医薬品と保管袋を組み合わせた場合においても、電球色 LED 照明下で保管すると色調変化が他の光源よりも遅く、医薬品にもっとも優しい光源は、電球色 LED 照明と考えられた。また、今回用いた医薬品と光源のいずれの組み合わせにおいても、茶色遮光ポリ袋にて保管すると色調変化の程度が小さくなる傾向にあった。以上から、医薬品の光による影響が最も小さい保存袋と光源の組み合わせは、茶色遮光ポリ袋と電球色 LED 照明であると考えられた。

第4章 LED 照明下におけるパーロデル[®]錠の光分解による品質変化に関する研究

第1節 緒言

パーロデル[®]錠 2.5 mg は、麦角アルカロイドの誘導体ブロモクリプチンメシル酸塩の製剤であり、持続的ドパミン作動作用を有し、内分泌系に対しては視床下部・下垂体系に作用して、プロラクチン及び成長ホルモンの分泌を抑制し、また中枢神経系に対しては黒質線条体に作用して、抗パーキンソン作用を示すことが知られている⁴⁷⁾。さらに、光及び熱に不安定であり、室温においては安定であるが、50℃で加温経時したとき及びキセノンランプ照射により外観に変化がみられ、室内散光によっても若干の着色がみられる³⁷⁾。ブロモクリプチンメシル酸塩製剤の光反応は9, 10位における光励起下での水和が起こることが指摘されている^{39, 40)}。また類縁物質（加水分解生成物、脱水化合物、立体異性体など）及び代謝物の存在が指摘されている。LED 照明下での光分解に関する定量的な検討に関しては、モンテルカスト、ニフェジピン及びクラブラン酸において行われている¹⁸⁾ものの、LED 照明下でのブロモクリプチンの分解生成物の定量及び構造決定を行った報告は見当たらない。

第1章から第3章において、LED 照明下にて保管した医薬品の方が蛍光灯よりも色調変化しにくい傾向にあること、3種類のLED 照明を用いた検討においては、電球色LED 照明 < 昼白色LED < 昼光色LED の順で色調変化の程度が小さくなる傾向を認めている。しかしこれまでに用いた評価方法は、評価者による主観的評価及び画像解析ソフト及び測色計による客観的評価であった。

本章では、第1章から第3章で検討したラシックス[®]錠 20 mg、パーロデル[®]錠 2.5 mg 及びフルイトラン[®]錠 2 mg のうち、明らかな色調変化をきたしたパーロデル[®]

錠 2.5 mg を対象とし, LED 及び蛍光灯照明下での光安定性を成分量の変化に着目した客観的評価を行った.

第 2 節 方法

1. 医薬品

対象医薬品はパーロデル[®]錠 2.5 mg とした.

2. 照明器具

照明器具は, 第 2 章第 2 節 2. 照明器具の項に示した器具を使用した.

3. 光照射試験

1) 光照射試験及び前処理

PTP から取り出したパーロデル[®]錠 2.5 mg を昼光色 LED 照明下, 電球色 LED 照明下, 蛍光灯照明下及び暗所にて第 3 章第 2 節 3. 光照射試験に準じて 28 日間照射させた. 各錠剤の表面部分を約 10 mg ずつ削り取り, 50% 含水アセトニトリル溶液 200 μ L にて抽出 (約 10 秒間の超音波処理) した後に, 製剤添加物を除く目的で遠心分離機にかけ, 上澄み液を得た.

2) 高速液体クロマトグラフィー (High performance liquid chromatography: HPLC) 装置及び測定条件

HPLC 分析装置は, 島津 LC-10 シリーズ (送液ユニット LC-10AS, システムコントローラー CBM-10A, カラムオープン CTO-10A, オートサンプラ SIL-10AXL, フォトダイオードアレイ検出器 SPD-M10AVP, (株) 島津製作所, 京都) を用いた. 分析カラムには, CAPCELL PAK C18 UG-120 (4.6 \times 150 mm, 3.0 μ m particles, 資生堂医理化テクノロジー (株), 京都) を用いた. 移動相には A: 0.02% トリフルオロ酢酸溶液及び B: 0.02% トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液を A: B =

90: 10 (0 min)-30: 70 (30 min) で送液した. なお流速は 1.0 mL/min, 測定波長は 254 nm 及び 220 nm, カラム温度は 40°C とした.

4. ブロモクリプチン原末の精製

パーロデル[®]錠 2.5 mg を 50 錠, 乳鉢で粉砕した後, これをメタノール 50 mL にて抽出 (5 分間の超音波処理) し, 不溶物 (製剤添加物) を濾去して得られた濾液を減圧濃縮した. その残留物をシリカゲルカラム (クロロホルム/メタノール = 20: 1-10: 1 にて溶出) にて分離精製したところ, ブロモクリプチン原末が約 120 mg 単離できた. なお, その化学構造は, 核磁気共鳴 (Nuclear magnetic resonance: NMR) スペクトルデータを文献値⁴⁸⁾ と比較することにより同定した.

5. 加速的光照射試験及び生成物の分離

ブロモクリプチン原末約 100 mg を無水アセトニトリル 100 mL に溶解し, その溶液を脱気することなく, 300 nm 以下の光を遮断できる塩化ビスマス溶液フィルターを使用した高圧水銀ランプ (Riko Rotary Photochemical Reactor, RH400-10W, 理工科学産業 (株), 千葉県) にて光照射し, シリカゲルカラム (溶出液: クロロホルム/メタノール=20: 1-10: 1) を用いて分解物の分離を行った. HPLC にて確認したところ, 約 7 時間後には主成分がほとんど消失していた (データ省略). フラクションごとに薄層クロマトグラフィー分析, NMR 及び UV スペクトル測定を行い分解物の含まれるフラクションを検討した.

6. 機器分析

NMR スペクトルは, NMR 装置 (NM-ECZ400R/S1, 日本光電 (株), 東京) を使用して測定した. 試料は重メタノールに溶解し, 内部標準物質としてテトラメチルシランを用いた.

第 3 節 結果及び考察

1. 光安定性試験後の原薬残存率及び生成物の生成割合の評価

光照射後のパーロデル[®]錠 2.5 mg の外観を観察すると、蛍光灯照明 > 昼光色 LED 照明 > 電球色 LED 照明の順に色調変化していることが認められ、第 3 章にて報告した傾向の再現性があることが確認された。第 3 章との整合性をとり、光照射の条件を同一にするため、また色調変化をより顕著となるようにするため PTP から取り出した状態で照射した。

色調変化した各錠剤の表面部分を約 10 mg ずつ削り HPLC にて分析し、原薬残存率 (254 nm での相対比で求めた結果) を図 14 に示す。ここで、プロモクリプチンは 305 nm 付近に吸収ピークをもち⁴⁶⁾、その分解物においても吸収されるため、原薬残存率の評価には 254 nm の相対として行った。HPLC による分析では、28 日後の各照明下及び暗所での原薬残存率は、蛍光灯照明下 = 85.5%、昼光色 LED 照明下 = 85.6%、電球色 LED 照明下 = 90.3%、暗室内 = 99.2% であった。また原薬以外に 2 種類の生成物が検出され、それらの保持時間 (Retention time: RT) は 9.15 min 及び 8.89 min であった。RT = 9.15 min 及び 8.89 min の生成物をそれぞれ生成物 A 及び B とした。生成割合 (254 nm での相対割合) は蛍光灯照明下 (生成物 A 7.6% 及び生成物 B 6.9%)、昼光色 LED 照明下 (生成物 A 7.4% 及び生成物 B 7.0%)、電球色 LED 照明下 (生成物 A 5.0% 及び生成物 B 4.7%) 及び暗室内 (生成物 A 及び生成物 B それぞれ 0.4%) であった。

光源の違いによって生成量が異なったのは、原薬の UV 吸収帯 (305 nm–325 nm 付近; ϵ 7.3×10^3) の裾野付近が各 LED 照明の発光をどの程度吸収するのにかかっており、結果的に、その部分の発光が多い照明 (蛍光灯及び昼光色 LED) ほど、色調変化をしやすいと解釈できた。また外観の色調変化は、蛍光灯や昼光色 LED 照明下で大きくなり、一方で原薬残存率は、蛍光灯や昼光色 LED 照明下でより低下しており、色調変化は原薬の分解を伴うものと考えられた。なお、

パーロデル®錠 2.5 mg の 1 錠あたりの質量は約 0.14 g であり³⁷⁾, 錠剤全体の原薬の分解率は最も大きかった蛍光灯照明下で約 1%となるため, 薬効低下による治療効果への影響は少ないと考えられる.

2. 生成物 A (RT=9.15) の各スペクトルデータ

¹H-NMR (in CD₃OD): δ 10.43 (1H, br s, C₉-H), 9.99 (1H, br s, C₇-H), 8.97 (1H, s, C₄-H), 8.52 (1H, d, *J*= 8.7Hz, C₁₂-H), 7.97 (1H, t, *J*= 7.8Hz, C₁₃-H), 7.35 (1H, d, *J*= 7.3Hz, C₁₄-H), 6.24 (1H, s, C₂-H), 4.96 (3H, br s, N₆-Me), 4.57 (1H, t, *J*= 6.4Hz, C₅'-H), 3.95 (1H, dd, *J*= 6.9 and 8.7Hz, C₁₁'-H), 3.56 (1H, dd, *J*= 5.0 and 9.1Hz, C₅'-CH₂CHMe₂), 2.50–2.40 (1H, m, C₂'-CHMe₂), 2.22–1.85 (8H, m, C₅'-CH₂CHCMe₂, C₈'-2H, C₉'-2H, and C₁₀'-2H), 1.28 (3H, d, *J*= 6.4Hz, C₂'-CHMe₂), 1.14 (3H, d, *J*= 6.8Hz, C₂'-CHMe₂), 1.01 (3H, d, *J*= 6.4Hz, C₅'-CH₂CHCMe₂), and 0.97 (3H, d, *J*= 6.4Hz, C₅'-CH₂CHCMe₂) ppm.

¹³C-NMR (in CD₃OD): δ 168.6 (C₆'=O), 167.9 (C₃'=O), 167.3 (C₈-CO), 166.3 (C₁₂'), 150.7 (C₇), 143.9 (C₅), 142.2 (C₉), 141.1 (C₁₀), 137.4 (C₁₅), 136.0 (C₂), 135.1 (C₁₃), 130.5 (C₁₆), 130.1 (C₈), 124.4 (C₁₁), 117.8 (C₁₂), 115.3 (C₄), 111.3 (C₁₄), 93.0 (C₃), 79.5 (C₂'), 65.5 (C₁₁'), 54.6 (C₅'), 48.4 (N₆-Me), 47.4 (C₈'), 44.7 (C₅'-CH₂CHMe₂), 35.2 (C₂'-CHMe₂), 27.3 (C₉'), 26.2 (C₅'-CH₂CHMe₂), 23.1 (C₅'-CH₂CHMe₂), 23.0 (C₁₀'), 22.6 (C₅'-CH₂CHMe₂), 17.4 (C₂'-CHMe₂), and 16.4 (C₂'-CHMe₂) ppm.

infrared (IR) (KBr) : ν 3354, 3241, 1722, 1670, 1628, and 1539 cm⁻¹.

(for bromocriptin: ν 3258, 1726, 1673, 1638, and 1547 cm⁻¹)

UV (MeOH) λ_{max} (ε): 460 (1.8×10³), 314 (9.7×10³), and 259 (2.3×10⁴) nm.

(for bromocriptin: 305 (ε 7.3×10³)–325 nm)

Mass spectrum (MS): *m/z* 572.1 [M+H]⁺ (calcd. for C₃₂H₃₇N₅O₅: MW=571.28) .

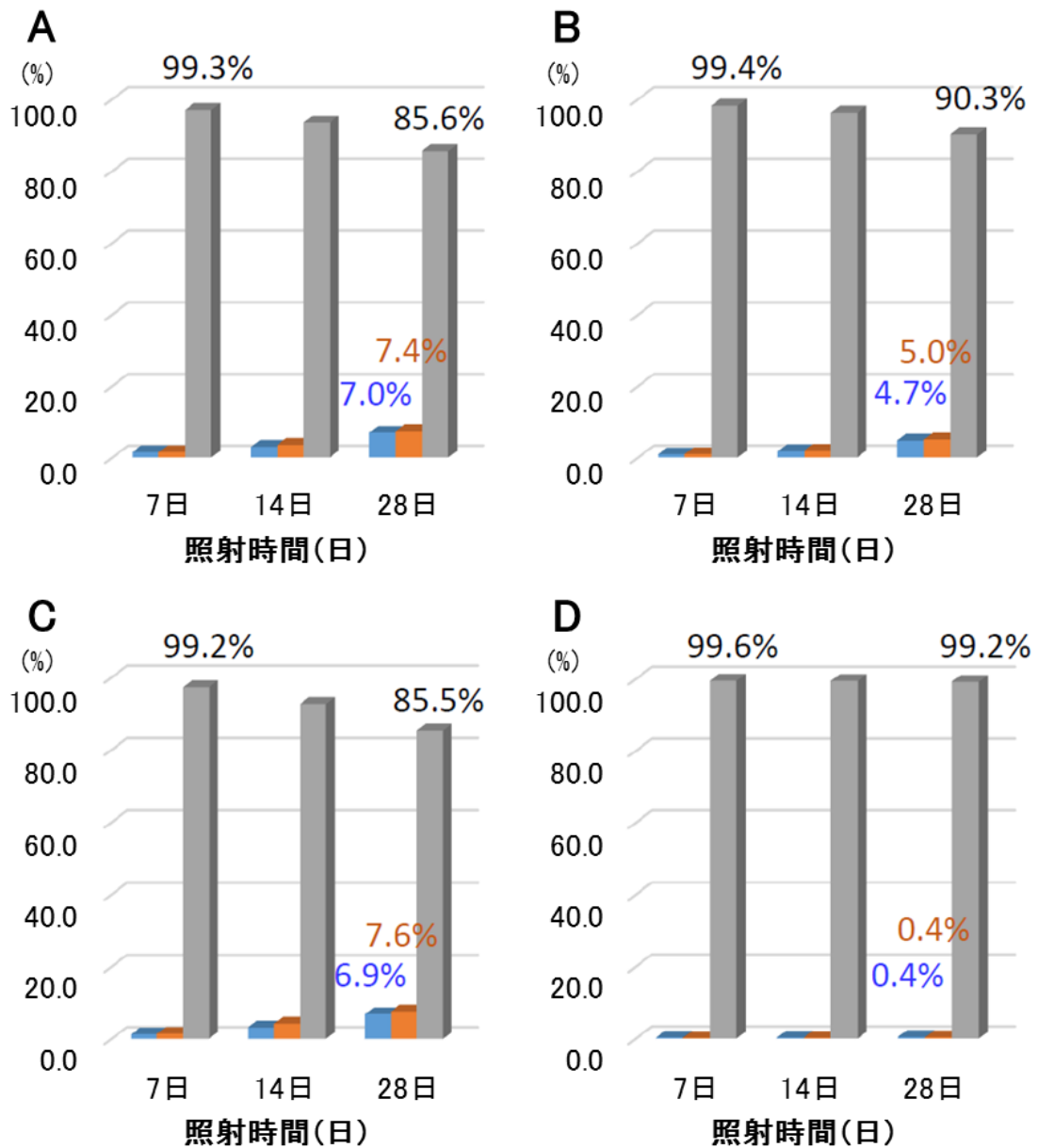


図 14 光照射後の生成物の生成割合

光照射試験後に色調変化をきたしたパーロデル[®]2.5 mg の錠剤表面での原薬残存率及び生成物の生成割合を示す. A: 昼光色 LED 照明, B: 電球色 LED 照明, C: 蛍光灯照明, D: 暗所. ■生成物 A, ■生成物 B, ■ブロモクリプチン.

3. 加速的照射試験後の光分解物の単離精製及び評価

成分量の変化に着目した光安定性を評価するため、各種機器分析を行うにあたり、本章第2節3.1) 照射及び前処理で行ったパーロデル[®]錠 2.5 mg の色調変化した表面部分から得られた試料のみでは必要十分な量が得られなかった。このため、これ以降はパーロデル[®]錠 2.5 mg から抽出したブロモクリプチンを用いて研究を行った。加速的照射試験後の反応液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムにて分離したところ、フラクション 4 (8.4 mg, 混合物)、フラクション 5 (8.5 mg, ほぼ純品)、フラクション 6-8 (11.3 mg, 混合物)、フラクション 9-13 (5.6 mg, 混合物)、フラクション 24-27 (26.5 mg, 純品) が得られた。これらのうちのフラクション 24-27 の生成物は、赤褐色の粉末であり、その紫外可視吸収スペクトル (図 15) が生成物 A と一致した。したがって、上述の赤褐色に色調変化した錠剤表面から抽出した生成物のうちの生成物 A と同一であると考えられた。したがって、照射試験後のパーロデル[®]錠 2.5 mg の色調変化の原因は、主成分の分解によるものであることが示唆された。

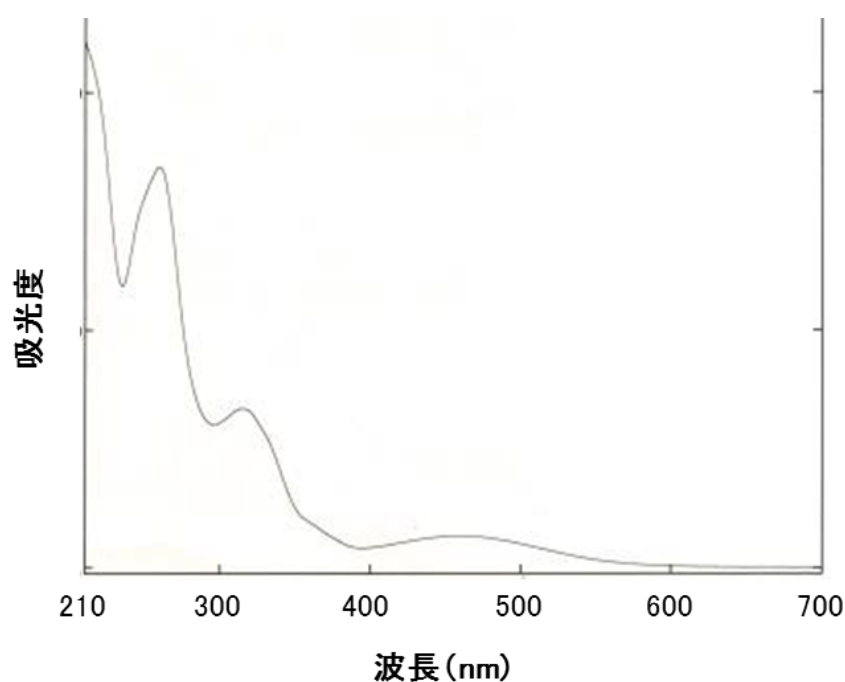


図 15 光照射後の生成物 A の紫外可視吸収スペクトル

メタノールに溶解した光照射後の生成物 A を紫外可視吸光度計にて測定した結果を示す. 259, 314, 460 nm 付近に吸収ピークを認める.

加速的照射試験においては、照射 7 時間後に原薬がほとんど消失していたのに比べ、照射試験では、28 日間連続照射しても数%しか光分解が進行していなかった (データ省略). この原因としては、ブロモクリプチンの UV 吸収帯 (305 nm–325 nm 付近; $\epsilon 7.3 \times 10^3$) が吸収する光量が大きく異なり、400W 高圧水銀ランプの場合は、313 nm 及び 365 nm の光量が非常に多いのに比べて、LED 照明の場合は、ブロモクリプチンの UV 吸収帯 (305 nm–325 nm 付近; $\epsilon 7.3 \times 10^3$) の裾野部分がわずかに励起して徐々に光分解反応が進行したからであると考えられた.

また光照射試験では、2種類の生成物が検出された一方、加速的光照射試験において何種類もの化合物が検出された点に関しては、加速的光照射試験では、用いた条件下で（光量が多いため）光生成物の二次分解が進行したためではないかと推測している。

4. ブロモクリプチンの光照射後の生成物の構造及び分解機構の推定

2.1.2で得られたフラクション24-27の生成物のNMRスペクトルを測定し、ブロモクリプチンのそれと比較すると大きな変化が認められた（図16）。種々のNMRスペクトル分析を行った結果、図17に推定される四環性芳香族化合物の構造を示した。さらに、この化合物の推定される生成機構を図18に示す。ブロモクリプチンは光安定化するためにスチレン部分が求核付加を受けやすいため⁴⁹⁾、まずは、光照射条件下でスチレン部分へのメタンスルホン酸（Methanesulfonic acid: MsOH）付加が起きると共に遊離のN-メチル基が生成し、この官能基からのブロモインドール環への一電子移動が光照射下で惹起され、結果的にテトラヒドロ四環性化合物が生成して光照射下で安定化する。しかし、このテトラヒドロ四環性化合物は歪みがかかった構造を有することから熱的に不安定であるため、結果的に、用いた条件下で臭化水素及びMsOHが脱離してして四環性芳香環が生成したと推察している。なお、この最終過程には、更なる安定化のために空気中の酸素による酸化（自動酸化）過程が含まれると考えられた。この化学構造及び分解機構を支持するためには、光反応機構的検討や更なる生成物の化学反応性検討が必要であるが、現時点では推定として示す。

色調変化を客観的に評価することで、色調変化の原因が判断でき、主成分の分解による治療効果の低下や分解物による有害事象の可能性といった患者への不利益の回避に根拠をもって対応することができると考えられた。

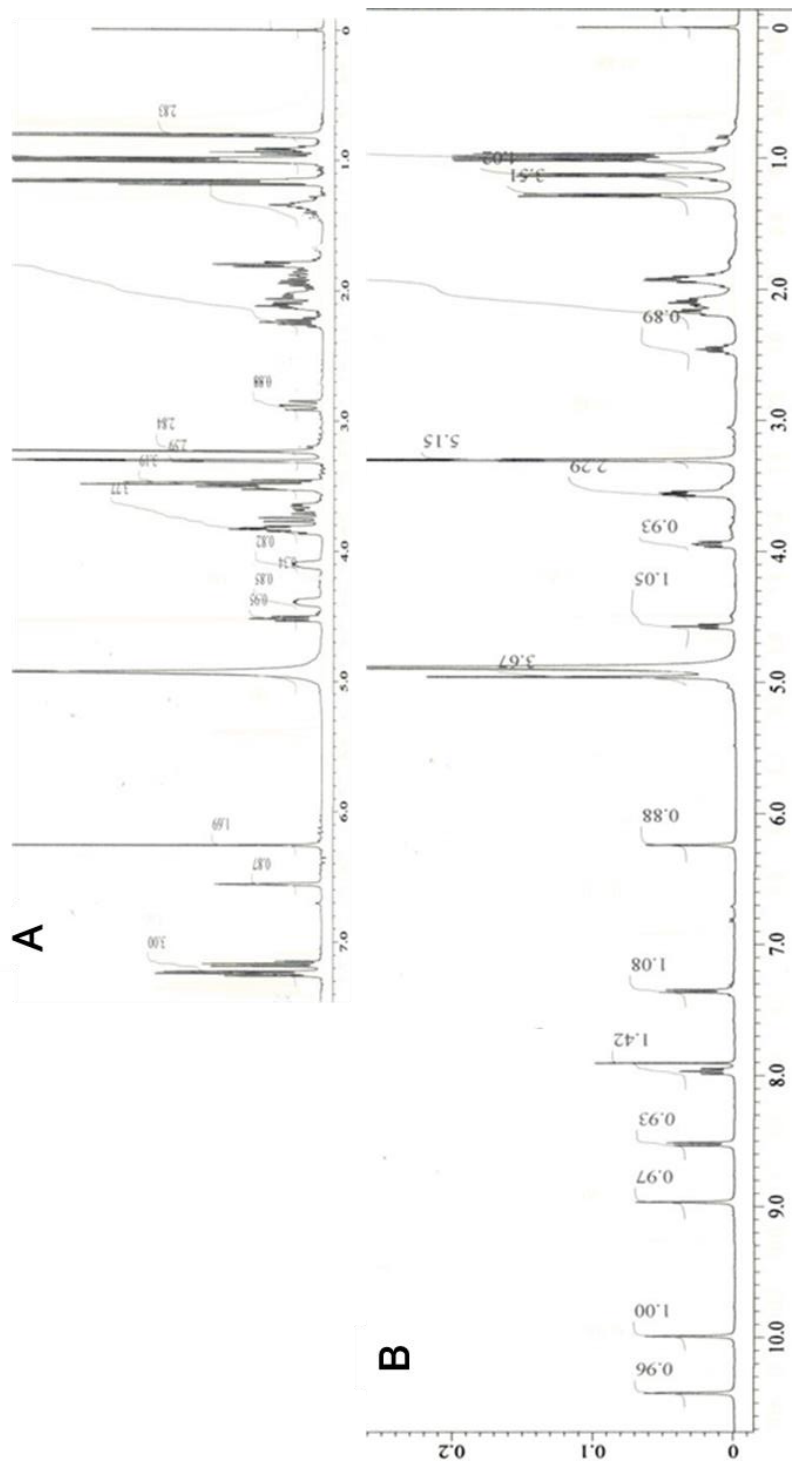


図 16 ブロモクオリプチン原末及び生成物 A の $^1\text{H-NMR}$ スペクトル
 A: ブロモクオリプチン原末, B: 生成物 A

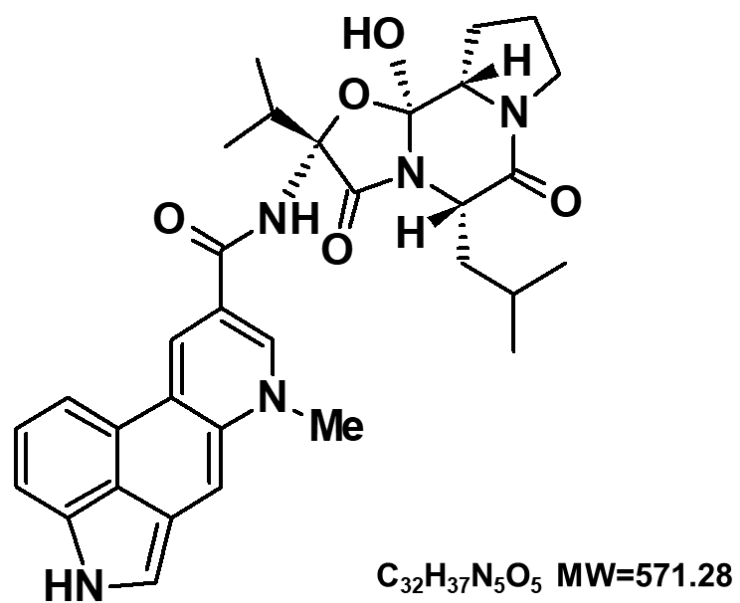


図 17 推定されるブロモクリプチン原末の光分解物の構造式

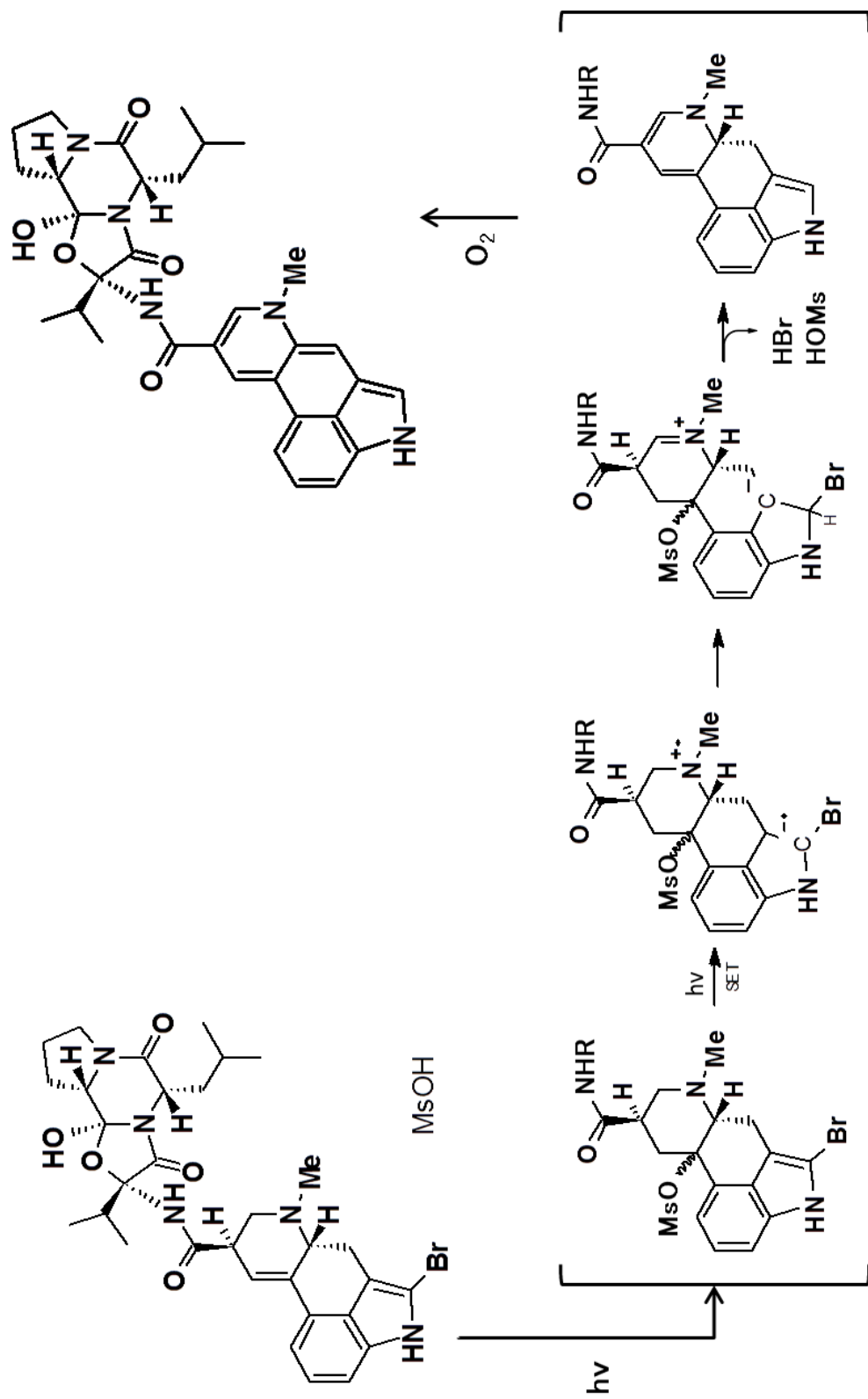


図 18 推定されるブロモクリプチン原末の光分解機構

総括

医薬品はその多くが有機化合物であり、保管するにあたっては光や湿気といった外部からの影響を考慮する必要がある。これまでの報告¹⁻⁷⁾では、蛍光灯照明や自然光（太陽光）照射下での検討が多く、LED 照明を用いたものは少ない。LED 照明が急速に普及しつつある中では、医療機関だけでなく、患者宅での使用も増加することが予想される。そこで本研究では、LED 照明下での光安定性を検討するため、各種条件下で複数の医薬品を用いて評価を行った。

第 1 章では、各医薬品を近年照明器具として広く利用されている LED 照明下及び蛍光灯照明下にて、それぞれ保存し、外観の色調変化を評価した。その結果、総照度として最大約 17 万 lux・hr (1000 lux で最長 7 日間) の条件下で曝光した場合、評価者による主観的評価においてラシックス[®]錠 20 mg 及びフルイトラン[®]錠 2 mg は、蛍光灯照明下だけでなく、LED 照明下においても経時的な色調の変化が観察された。また、服薬への抵抗感に対する主観的評価において、ラシックス[®]錠 20 mg 及びフルイトラン[®]錠 2 mg では、保管期間が長くなるにつれて、抵抗感を感じると評価した評価者が増加した。ラシックス[®]錠 20 mg は LED 照明下では蛍光灯照明下に比べて、総照度が同じ場合においても色調変化の程度の低いことが観察された。さらに測色計による客観的評価においても同様の傾向が認められた。以上より、色調変化がみられるほど服薬への抵抗感が増加することが示唆された。また、LED 照明と蛍光灯照明の光源の違いが色調変化に影響を及ぼすことが明らかとなった。

第 2 章では、LED 照明の光源色（色温度）の違いによる医薬品の色調変化への影響を検討した。照明器具として広く利用されている 3 種類の LED 照明（昼光色、昼白色、電球色）間において、医薬品の色調変化の違いを評価者による主

観的な評価にて行った。その結果、ラシックス[®]錠 20 mg 及びパーロデル[®]錠 2.5 mg は、いずれの LED 照明下においても色調変化の程度に明らかな違いが観察され、色調変化の程度はどちらも電球色 < 昼白色 < 昼光色の順に小さかった。また、フルイトラン[®]錠 2 mg 及びニポラジン[®]錠 3 mg は、いずれの LED 照明下においても色調変化が観察されたものの、LED 照明間での色調変化の違いは認められなかった。以上より、医療機関の調剤室における医薬品の保管に適している照明器具の一つとして電球色 LED 照明があげられると考えられた。

第 3 章では、各医薬品を市販の 3 種類の保存袋 (UV カットポリ袋、茶色遮光ポリ袋及び通常ポリ袋) に入れた状態で LED 照明下や蛍光灯照明下にて保存し、医薬品の色調変化に対する保存袋の効果を経時的に検討した。その結果、通常ポリ袋及び UV カットポリ袋に入れた状態のラシックス[®]錠 20 mg、パーロデル[®]錠 2.5 mg 及びフルイトラン[®]錠 2 mg は、LED 照明下において蛍光灯照明下と同様に色調変化が観察された。また、LED 照明下において、UV カットポリ袋及び通常ポリ袋を用いた場合、茶色遮光ポリ袋を用いるよりも明確な色調変化が観察された。また電球色 LED 照明 < 昼光色 LED 照明 < 蛍光灯の順で色調変化すると評価した評価者の人数が多い傾向にあった。以上から、UV カットポリ袋による遮光では、条件によっては LED 照明による色調変化の防止が困難であることが示唆された。また、光安定性が最も高い保管袋と光源の組み合わせは茶色遮光ポリ袋と電球色 LED 照明であると考えられた。

第 4 章では、LED 及び蛍光灯照明下でのパーロデル[®]錠 2.5 mg の色調変化の要因を調べた。光照射後のパーロデル[®]錠 2.5 mg の HPLC 分析により、主成分のブロモクリプチン以外に 2 種類の分解物が検出されたこと、光源の種類によって光安定性が異なっていることが確認された。また、パーロデル[®]錠 2.5 mg の光分解物のうちの一つと、光照射後のブロモクリプチン原末の分解物の UV スペクトルが一

致した。すなわち、パーロデル[®]錠 2.5 mg の色調変化は主成分の光による分解が原因であることが示唆された。さらに、mass スペクトル及び NMR スペクトル等の解析結果から分解物の構造及び分解機構を推定した。色調変化の要因を調べるにあたり、主成分の含量に着目することで、主成分の分解による治療効果の低下や分解物による有害事象の可能性といった患者への不利益の回避に根拠をもって対応することができると考えられた。

本研究では、これまでの光安定性の評価の報告では十分に検討されていなかった LED 照明下における各医薬品の色調変化の主観的及び客観的な評価を行い、最適な保管条件に関して有益な知見を得ることができた。昼光色 LED は、部屋が明るく感じ、文字の識別性も高まる⁵⁰⁾ ため、間違いの許されない調剤鑑査のような識別性が要求される作業を行う調剤室においてより好ましいと考えられる。しかし、医薬品への安定性は、電球色 LED の方が高い傾向にあるため、場所ごとの使用目的に合わせた照明器具の選択が必要と考えられた。臨床現場から見出された課題を検討し、その結果から得られたエビデンスを蓄積していくことで、医薬品の適正使用の推進に貢献できると考える。

謝辞

本稿を終えるに臨み、本研究に際して終始懇切なるご指導とご鞭撻を賜りました岐阜薬科大学 実践社会薬学研究室 杉山正教授に深甚なる謝意を表します。

本研究に際し、常に適切な御助言と御指導を賜りました岐阜薬科大学 薬局薬学研究室 井口和弘准教授，ならびに実践社会薬学研究室 酒向孫市客員教授，林秀樹准教授に深謝いたします。

本研究の機会を与えて頂き、終始有益な御支援ならびに御激励を賜りました岐阜薬科大学 病院薬学研究室 寺町ひとみ教授に心より厚く感謝いたします。また、研究期間を通して御理解と御協力を頂きました岐阜薬科大学附属薬局の各位に心から感謝の意を表します。

引用文献

- 1) Kakinoki K, Yamane K, Teraoka R, Otsuka M, Matsuda Y. Effect of relative humidity on the photocatalytic activity of titanium dioxide and photostability of famotidine. *J Pharm Sci*, **93**, 582–589 (2004).
- 2) Matsuda Y, Akazawa R, Teraoka R, Otsuka M. Pharmaceutical evaluation of carbamazepine modifications: comparative study for photostability of carbamazepine polymorphs by using fourier-transformed reflection-absorption infrared spectroscopy and colorimetric measurement. *J Pharm Pharmacol*, **46**, 162–167 (1994).
- 3) Matsuda Y, Teraoka R, Sugimoto I. Comparative evaluation of photostability of solid-state nifedipine under ordinary and intensive light irradiation conditions. *Int J Pharm*, **54**, 211–221 (1989).
- 4) 竹下光弘, 千葉貴志, 上井幸司, 久道周彦, 佐々木直子, 浜谷孝. ナフトピジル製剤の光安定性. *医療薬学*, **31**, 464–469 (2005).
- 5) 山田喜広, 名倉弘明, 伊藤譲, 姉崎健, 二橋純一, 佐治木弘尚, 廣田耕作, 橋本久邦. セフトキシムのビタミン剤含有水溶液中での光安定性. *病院薬学*, **22**, 547–555 (1996).
- 6) Manuel CB, Manuel CD, Damian CD. Validation of a high-performance liquid chromatographic method for the determination of norfloxacin and its application to stability studies (photo-stability study of norfloxacin). *J Pharm Biomed Anal*, **18**, 919–926 (1999).
- 7) Yoshida Y, Sato E, Moroi R. Photodegradation products of levofloxacin in aqueous solution. *Arzneimittel-Forschung*, **43**, 601–606 (1993).

- 8) 新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて (厚生省薬務局審査課長通知), 平成9年5月28日, 薬審第422号.
- 9) 澤田康文. 過誤防止ノート ヒヤリハット事例に学ぶ 薬の味や色が変わり服用中止. *日経ドラッグインフォメーション*, **121**, 42-44 (2007).
- 10) 薬局等構造設備規則, 昭和36年, 厚生省令第2号.
- 11) 「新成長戦略 (基本方針)」 (平成22年6月18日閣議決定).
- 12) 「新成長戦略」 (平成22年6月18日閣議決定).
- 13) 「エネルギー基本計画」 (平成22年6月18日閣議決定).
- 14) 「日本再生戦略」 (平成24年7月31日閣議決定).
- 15) 朝日新聞. 消える白熱・蛍光照明. 2015年11月26日.
- 16) U. S. Department of Energy. Adoption of Light-Emitting Diodes in Common Lighting Applications.
<https://www.energy.gov/sites/prod/files/2017/08/f35/led-adoption-jul2017_0.pdf> (2017). Accessed 16 May 2018.
- 17) 久道周彦, 後藤希久子, 白取美幸, 鎌田佐知子, 菊地宏明, 高橋將喜. 一包化調剤の落とし穴—患者保管想定時における薬剤安定性試験の必要性—. *医薬ジャーナル*, **35**, 175-178 (1999).
- 18) Hernandez DT, Ravela N, Sanchez RS, De Jesus Castro ST, Hoogmartens J, Pendela M. Evaluation of different light conditions in the working environment for handling photosensitive and thermolabile compounds. *J AOAC Int*, **98**, 1491-1495 (2015).
- 19) 上野芳男, 田中恵子, 近藤由利子. コンプライアンスに影響を与える要因. *病院薬学*, **11**, 276-283 (1985).
- 20) 寺岡麗子, 横山郁子, 杉本功, 牛尾真奈美, 北河修治. フロセミド錠の光

- 安定性に及ぼす着色 PTP 包装材料の影響. *医療薬学*, **35**, 395–402 (2009).
- 21) Yahya AM, McElnay JC, D'Arcy PF. Photodegradation of frusemide during storage in burette administration sets. *Int J Pharm*, **31**, 65–68 (1986).
 - 22) De Villiers MM, van der Watt JG, Lötterb AP. Kinetic study of the solid-state photolytic degradation of two polymorphic forms of furosemide. *Int J Pharm*, **88**, 275–283 (1992).
 - 23) De Villiers MM, van der Watt JG, Lötter AP. Influence of the cohesive behaviour of small particles on the solid-state photolytic degradation of furosemide. *Drug Dev Ind Pharm*, **19**, 383–394 (1993).
 - 24) Moore DE, Sithipitaks V. Photolytic degradation of frusemide. *J Pharm Pharmacol*, **35**, 489–493 (1983).
 - 25) 杉本功, 東郷和紀, 佐々木広三, 中川寛, 松田芳久, 昌原麗子. ニフェジピン錠の光分解におよぼす波長依存性. *薬学雑誌*, **101**, 1149–1153 (1981).
 - 26) 松田芳久, 昌原麗子. 数種の光源下における固形医薬品の着色に関する比較評価. *薬学雑誌*, **100**, 953–957 (1980).
 - 27) LED 照明推進協議会編. LED 照明ハンドブック (改訂版). オーム社, p. 36–38 (2011).
 - 28) 塩野義製薬株式会社. フルイトラン®錠 2 mg 添付文書. 2013年9月改訂 (第16版).
 - 29) サノフィ株式会社. アマリール®錠 1 mg 添付文書. 2017年3月改訂 (第22版).
 - 30) 藤永製薬株式会社. フェノバール®散 10% 添付文書. 2017年9月改訂 (第12版).

- 31) 梅澤智佐江, 尾崎俊江, 吉崎博美, 新真理子, 細野恭平, 守安雅代, 藤井正美. 赤色系着色添加物の耐光性能. *生活衛生*, **34**, 23–35 (1990).
- 32) 清水弘明, 林田滋, 我妻永利. 医薬品の分解とその安定化 (第 21 報) グアイアズレンスルホン酸ナトリウムの光分解反応とその安定化. *薬学雑誌*, **108**, 1203–1208 (1988).
- 33) 久道周彦, 鎌田佐知子, 白取美幸, 後藤希久子, 菊地宏明, 中村郁子, 高橋將喜. アズレン・グルタミンの安定性について—患者保管想定時における安定性試験—. *医学と薬学*, **40**, 869–876 (1998).
- 34) 久道周彦, 高橋將喜. 一包化調剤の留意点—患者保管時における光安定性—. *日本薬剤師会雑誌*, **52**, 683–692 (2000).
- 35) JIS Z 9112 蛍光ランプ・LED の光源色及び演色性による区分. 2012 年.
- 36) 経済産業省 総合資源エネルギー調査会 省エネルギー・新エネルギー分科会 省エネルギー小委員会. 照明器具等判断基準ワーキンググループ中間取りまとめ (案).
<http://www.meti.go.jp/shingikai/enecho/shoene_shinene/sho_energy/shomei_kigu/pdf/2013_001_05_00.pdf> (2013). Accessed 3 January 2018.
- 37) ノバルティスファーマ株式会社. パーロデル[®]錠 2.5 mg インタビューフォーム. 2015 年 3 月改訂 (第 4 版).
- 38) アルフレッサ ファーマ株式会社. ニポラジン[®]錠 3 mg インタビューフォーム. 2016 年 10 月改訂 (第 16 版).
- 39) Phakinee P, Jankana B. Development and validation of a stability-indicating HPLC method for determination of bromocriptine mesylate in bulk drug and tablets. *Curr Pharm Anal*, **9**, 92–101 (2013).
- 40) Giron-Forest DA, Schoenleber WD. Bromocriptine Methanesulfonate. In:

- Florey K (ed.) *Analytical Profiles of Drug Substances*, Vol. 8, New York, p. 47–81 (1979).
- 41) 寺岡麗子, 杉本功, 柿木宏一, 松田芳久. シロップ剤および等張緩衝液中のメキタジンの光安定性—投薬容器の影響および添加剤による光安定化—. *医療薬学*, **31**, 701–706 (2005).
- 42) Kakinoki K, Yamane K, Yamamoto M, Teraoka R, Sugimoto I, Matsuda Y. Effect of titanium dioxide on photostability of solid-state mequitazine. *Chem Pharm Bull*, **53**, 1092–1096 (2005).
- 43) 山城眞. 蛍光灯とLED灯は何が違うか.
<<http://www.b-eco.com/LED.pdf>>. Accessed 10 December 2015.
- 44) 栗田真司. シリーズ・子どもとつくる ポリ袋でつくる. 大月書店, p. 19 (1992).
- 45) 高田裕子, 森博美, 山崎太, 後藤晶一, 丹羽智恵子. 各種点眼薬の光安定性試験と服薬指導への応用. *病院薬学*, **24**, 601–610 (1998).
- 46) 厚生労働省, 第十七改正日本薬局方, 平成 28 年 4 月 1 日施行.
- 47) 北原光夫, 上野文昭, 越前宏俊編. 治療薬マニュアル 2017. 医学書院, p. 331 (2017).
- 48) Maurer G, Schreier E, Delaborde S, Loosli HR, Nufer R, Shukla AP. Fate and disposition of bromocriptine in animals and man. I: Structure elucidation of the metabolites. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, **7**, 281–292 (1982).
- 49) Steven W, Anderson', Keith Y. Enhanced nucleophile selectivity in the photoaddition to styrene. Comparison with the thermal addition. *Can J Chem*, **66**, 2412–2421 (1988).
- 50) 高橋啓介. 照明の色温度と照度とが室内環境評価に及ぼす効果. *医療福祉研究*, **2**, 30–36 (2006).

略語

ICH: International conference on harmonization of technical requirements
for registration of pharmaceuticals for human use

LED: Light emitting diode

有機 EL: Organic electro luminescence

PTP: Press through package

UV: Ultra violet

JIS: Japanese industrial standards

RT: Retention time

HPLC: High performance liquid chromatography

NMR: Nuclear magnetic resonance

主論文の基礎となる公表論文

- 1) 山下修司, 野口義紘, 窪田傑文, 井口和弘, 青木慎也, 多根井重晴, 中村光浩, 寺町ひとみ, 杉山 正. LED 照明下及び蛍光灯照明下における各種医薬品の色調変化. *医療薬学*, **41**, 198–204 (2015)
- 2) 山下修司, 井口和弘, 野口義紘, 堺 千紘, 横山 聡, 伊野陽子, 林 秀樹, 寺町ひとみ, 酒向孫市, 杉山 正. 医療機関での医薬品保管における最適な照明器具の選択に関する検討. *医療薬学*, **42**, 512–517 (2016)
- 3) Yamashita S., Iguchi K., Noguchi Y., Sakai C., Yokoyama S., Ino Y., Hayashi H., Teramachi H., Sako M., Sugiyama T. Changes in the quality of medicines during storage under LED lighting and consideration of countermeasures. *J. Pharm. Health Care Sci.*, **4**:12 doi: 10.1186/s40780-018-0108-0 (2018)