

# 使用期限切れ処方薬が可視化可能な インテリジェント安全シートの開発

昭和薬科大学薬学部

教授 唐澤 悟

(共同研究者)

昭和薬科大学薬学部 教授 渡部 一宏

昭和薬科大学薬学部 教授 宮崎 生子

## はじめに

高齢者が多くの処方された薬を抱え込んでしまうポリファーマシーが社会的に問題となっている(厚生労働省 高齢者医薬品適正使用検討会:高齢者の医薬品適正使用の指針2018)<sup>(1)</sup>。ポリファーマシー化により、多くの薬を常時保管することになるため、飲み忘れの防止のためにかかりつけ薬局による一包化などの工夫が取り組まれているものの、使用期限は薬局に納品された箱に書かれていることや患者が複数の薬局を利用するケースなどによって、使用期限内の薬をいつ、どの薬を、どれだけ服用するかは患者自身に任されているのが現状である。このように多くの薬を抱えてしまった高齢者の多くは、薬局で調剤されたPTP (press through pack) 包装シートの処方薬には使用期限が記載されていないため、使用期限を確かめることが後回しになり、手の届くところにある薬をとりあえず服用してしまう傾向にある。また、「もったいないから古いものから飲んでおこう。」という患者思考も働き、結果として使用期限切れの薬を服用してしまう可能性にもなり、医薬品適正使用の観点から問題である。

そこで我々は、医薬品の使用期限切れの可能性を可視化し、高齢者の患者でも一目で認識可能なインテリジェント安全シートの開発を行うこととした。どの程度安全シートに対して需要があるのかについての調査研究と安全シートの開発研究についての現状を報告する。

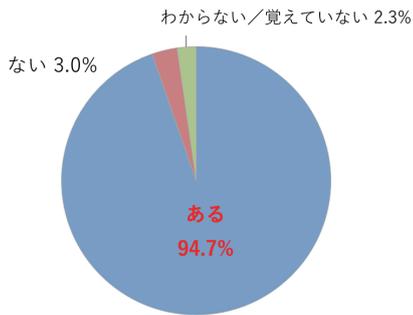
## 結 果

### **処方後の医薬品における使用期限切れの現状とインテリジェント安全シートに関するニーズ調査**

処方後の医薬品における使用期限切れの現状と安全シートに関するニーズ調査を実施した。調査は、保険薬局に勤務する薬剤師に対し、薬局の基本情報、処方後の医薬品における使用期限切れの現状と医薬品包装に関するニーズ調査を行った。保険薬局とは、保険指定を受けた薬局であり保険薬剤師が「健康保険法」に基づく療養の給付の一環として、保険調剤

業務を取り扱う薬局のことである（保険薬剤師とは保険が適用される薬を調剤する薬剤師）。調査はセルフ型アンケートシステム「Questant」を利用し、回答は全てインターネット上で行った。回答期間は2021年5月15日から6月30日とした。調査結果、有効回答数は792件であった。アンケート質問に対する結果を以下に示す(図1-2、表1-2)。

図1 保険薬局の基礎情報と医薬品の使用期限に関する相談応需経験



9割以上の薬剤師が医薬品の使用期限に関する相談応需を受けている

表1 温度、湿度、光や期限などの医薬品管理条件遵守率

	概ね(8割程度)遵守できている	半数(5割程度)遵守できている	小数(3割程度)遵守できている	わずか(1割程度)だけが遵守できている	遵守できていない
温度管理	78.0%	19.6%	2.3%	0.1%	0.0%
湿度管理	52.0%	34.5%	10.6%	2.4%	0.5%
光管理	54.5%	31.6%	11.5%	2.3%	0.1%
期限管理	40.2%	33.0%	19.3%	5.9%	1.6%
衛生管理	44.3%	30.4%	18.6%	5.3%	1.4%

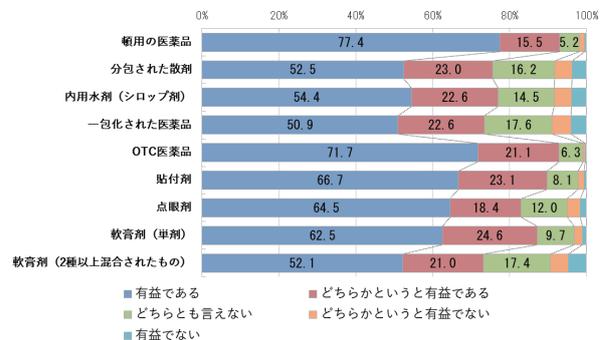
温度管理に関しては約8割が「概ね遵守できている」  
期限管理に関しては約4割が「概ね遵守できている」

表2 医薬品の使用期限に関する具体的な相談内容

	%
PTP包装シートの医療用医薬品	89.2
一包装された医療用医薬品(錠剤)	41.6
分包された医療用医薬品(散剤)	48.0
その他内服の医療用医薬品(水剤など)	51.3
外用の医療用医薬品(点眼薬・皮膚外用剤など)	72.0
PTP包装シートの一般用(OTC)医薬品	13.6
その他内服の一般用(OTC)医薬品(散剤・水剤など)	10.4
外用の一般用(OTC)医薬品(点眼薬・皮膚外用剤など)	16.4
その他	0.8

「医療用医薬品」に関して相談経験があるとの回答が多い  
「PTP包装シート」や「点眼薬等の外用剤」が相談が多い  
「一般用医薬品」に関しては剤形によらず少なかった

図2 使用期限の可視化に関する対象者と医薬品のニーズ



「頓用の医薬品」「OTC医薬品」「外用剤」のニーズが高い

以上の結果をまとめると、

- 1) 回答者の約95%が医薬品の「使用期限」に関し相談応需の経験があった。
- 2) 患者は温度管理に比べ、期限管理を遵守できていないと回答した者の割合が高かった。
- 3) 応需した使用期限に関する具体的な相談内容として、7割以上の回答者がPTP包装シート及び外用の医療用医薬品に関することを挙げた。
- 4) 可視化ニーズについて、頓用の医薬品及びOTC医薬品において高かった。

## インテリジェント安全シートの開発

使用期限認識のために、高齢者でも容易に認識可能な色調変化が重要であると考え、大気

中の空気中で自然に着色するレドックスタイプ（酸化還元）と太陽光・室内光で着色が変化するフォトレスポンスタイプ（光応答）の二つの戦略で色素特性について調べた。

## 1. レドックスタイプ・・・空気中の酸素によって着色変化する色素

メチレンブルーは空気中の酸素によって着色変化する物質である<sup>(2, 3)</sup>。色素としての着色性のほか、金魚の殺菌剤としても有名な化学物質である。薬学的にはメトヘモグロビン血症治療薬としても使用されている<sup>(4)</sup>。メチレンブルー水溶液は濃い青色を呈するが塩基性溶液中グルコースなどの還元剤によって、還元型ロイコメチレンブルー（RL）となり無色となる（図3左）。一方RLは大気中の酸素などの酸化剤によって酸化型メチレンブルー（OM）となり青色を呈する（図3右）。この酸化型OMが一般的なメチレンブルーのことである。まず我々は、OMをRLに変換するための最適条件を検討した。その結果、OMを水酸化ナトリウムによる塩基性条件下、還元剤としてグルコースを加えることで大気中の酸素によって、水溶液が速やかにRLとなり青色から無色へ変化した。その最適モル比を、OM：グルコース：水酸化ナトリウム＝1：10：5とした。次にフィルムの素材となるポリマー中へRLを混合させ、無色シートの青色への呈色性について検討を行った。ポリマーとしてポリアクリル酸ナトリウムを選んだ。昨今の社会的な持続可能な開発目標(SDGs)に対する取り組みを鑑み、ペットボトルなどに使われる水への不要なポリマーではなく、水溶性のポリマーであるポリアクリル酸ナトリウムをシート材料とした。RLとポリアクリル酸ナトリウムの混合比を1：1から1：1000まで段階的に変え、着色の時間変化を追跡した。水溶液については注意深く凍結融解脱気により出来る限り酸素脱気した。その結果、RL：ナトリウムを1：100－1：300とした場合、青色への着色変化が2週間で観測された。一方、1：1000とした場合では変化が観測されなかった。しかしながら再現性のよい安定した着色変化には引続きの条件検討が必要であり、RL中の酸素脱気とシートの厚さが鍵となると考えている。

図3 レドックスタイプ概要

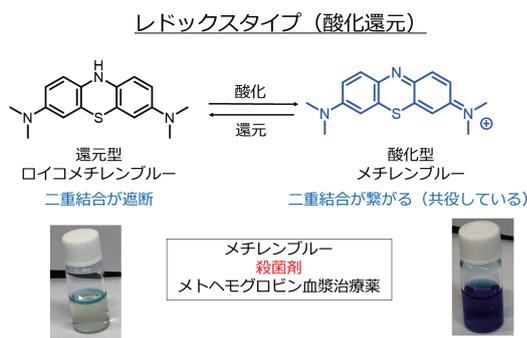
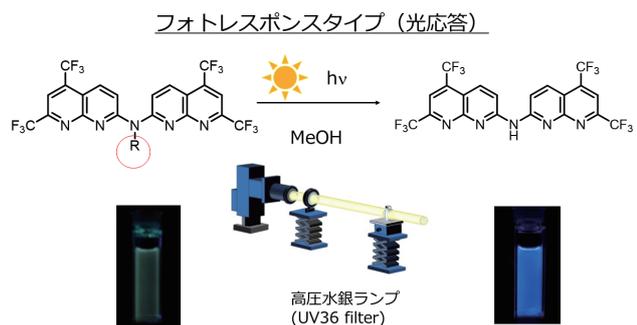


図4 フォトレスポンスタイプ



## 2. フォトレスポンスタイプ・・・光によって変化する色素

続いて、日常生活のなかの太陽光や室内光によって変化するシート開発を目指した。私たちのグループでは、外部刺激によって色素の着色（吸収）や発光（蛍光）が変化する物質について長年研究しており、例えば、pH（酸性アルカリ性）による変化、温度による変化、周辺

環境（アルコール中なのか油中なのか）による変化について報告している<sup>(5, 6)</sup>。今回、光により色調変化を引き起こす物質を検討し、シート開発への展開が可能かどうか探った。色素としてナフチリジン骨格が二つ連結したアミン(NapR)を選んだ(図4左)。この物質は溶液中弱い色調の色素で且つ弱い発光性物質である。NapRを含む溶液に高圧水銀ランプを用いて紫外線と可視線を照射した結果、色調と発光が変化した(図4右)。この変化は置換基Rの脱離によってもたらされていることを各種の機器データから確認した。光照射後色調は黄色を呈し、発光は強く青色を呈した。興味深いことにこの溶液に特定の金属イオンを添加すると色調変化は増強された。色調変化でもたらされた黄色は肉眼での認識が困難であるが、青色発光は比較的強く、今後発光変化に着目したシート展開を目指していきたい。

## 考 察

**ニーズ調査：**回答者の所属薬局における処方箋応需の状況は、特定の医療機関より応需している薬局に比べて、不特定多数の医療機関より応需している薬局に所属している回答者の割合がやや低率であった。しかし、全回答者に対する健康サポート薬局に在籍している薬剤師の割合は3割弱を占めた。この割合は全国の健康サポート薬局数から鑑みても高率であり、日頃より医薬品に関する相談応需体制を整えている薬剤師による回答が多かったものと推察する。患者における医薬品の管理条件遵守率について「温度管理」については概ね遵守できていると回答した割合が高率であったのに対し「使用期限」については4割ほどにとどまった。決められた使用期限を遵守できない理由として、薬を飲み忘れたり、多種類の薬を処方されて適切に服用できなかつたりすることが考えられる。医薬品の使用期限に関する具体的な相談内容について医療用医薬品に関する内容が全体的に高く、「PTP包装シート」に関するものが突出して高率であった。理由として、「発熱時」「疼痛時」等、頓用として処方されることが多い調剤形態であることが推察される。薬剤師を対象にした本調査から頓用の医薬品の使用期限に対する可視化ニーズは高く、患者側の有害事象となりうる服用行動をコントロールするためにも、使用期限を容易に確認できるインテリジェント安全シートの必要性は高いと示唆される。また、「外用薬」の有効期限に関する相談応需も多く、薬剤師側による可視化ニーズも内服薬より高い傾向にあった。本研究では、インテリジェント安全シートの開発にあたり、使用期限の可視化について多面的に評価し、そのニーズについて調査・検討した。今回の調査は薬剤師視点での評価であり、患者および患者家族に対するニーズ評価が低くなった可能性がある。今後、一般人向けの調査も含めニーズを精査し、インテリジェント安全シートの開発を進める必要がある。

**フィルム開発：**レドックスタイプでは大気中の酸素による酸化反応を利用した着色変化(1)、フォトレスポンスタイプでは太陽光・室内光を利用した色調変化(2)について検討を行った。(1)では効果的な酸化反応としての機能性ばかりでなく、生体と環境に優しい物質の組み合わせ

わせにも注目し、色素としてメチレンブルー、還元剤としてグルコース、ポリマーとしてアクリル酸ナトリウムを用いた。溶液中の酸素を凍結融解脱気により取り除き、様々な条件でフィルム化を実施した。その結果、時間経過によってシート中の無色還元型ロイコメチレンブルーが酸化された着色酸化型メチレンブルーが生成し、徐々に青色を呈するシートの作成に至った。しかしながら混合する物質の混合比を様々変えて検討を行ったものの、色素変化の時間制御の再現性と安定性に課題が残った。現在のところ、凍結融解脱気で調整する最初の還元型ロイコメチレンブルー溶液中に混合している酸素濃度とフィルムの厚みが、着色時間に極めて重要であることが分かった。今後はこれらの観点に基づき詳細な検討を行い、時間制御可能なインテリジェントシート開発につなげていきたい。(2)では太陽光と室内光による着色変化に着目し、紫外線と可視線を照射することによって色調が変化する物質の開発を行った。ナフチリジン骨格を有するアミン誘導体の着色と発光変化を調べた結果、光照射によって着色変化は確認されたが、無色から黄色への変化のため、肉眼での認識し難さがあった。一方、発光では強い青色を呈するため肉眼での十分な認識が可能であった。フォトレ spons タイプについては今後、着色だけでなく蛍光での認識も視野に入れインテリジェントシートの開発へ展開させる。

## 要 約

高齢者の多くは、多剤処方や飲み忘れなどもあり、結果的に多くの薬を個人で抱えてしまっている現状がある。そのためいつ処方されたのか、いつまでに服用すべきかの認識が疎かになってしまいがちである。今回、使用期限切れの医薬品についての社会的な認識を確認するため、保険薬局の薬剤師に対してアンケートを行い、その結果患者からの期限切れについての相談応需が極めて多いこと、期限切れを認識できるシートのニーズが高いことが明らかとなった。次に高齢者へ期限切れを認識させるためのインテリジェントシート作成を行った。時間経過とともに着色変化が生じる戦略により開発を進め、大気中の酸素により青色を呈する還元型メチレンブルーを色素とし、ポリアクリル酸ナトリウムをフィルム基盤材料として混合することで、時間経過とともに青色を呈するフィルムの開発に至った。アンケートより期限切れ認識のためのシート開発が喫緊の課題であることが認識されたため、今後はシート開発の問題点である酸素濃度とシートの厚みについて集中的に取り組んでいきたい。

## 文 献

1. 厚生労働省 高齢者医薬品適正使用検討会：高齢者の医薬品適正使用の指針(2018)  
[https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/kourei-tekisei\\_web.pdf](https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/kourei-tekisei_web.pdf)
2. Olga Impert, Anna Katafias, Przemysław Kita, Andrew Mills, Aleksandra Pietkiewicz-Graczyka and Grzegorz Wrzeszcz aKinetics and mechanism of a fast leuco-Methylene Blue oxidation by copper(II)

- halide species in acidic aqueous media Dalton Trans: 348-353, (2003)
3. Makoto Sumitani, Shinsuke Takagi, Yoshihiko Tanamura, Haruo Inoue, Kinetics and mechanism of a fast leuco-Methylene Blue oxidation by copper (II) -halide species in acidic aqueous media Kinetics and mechanism of a fast leuco-Methylene Blue oxidation by copper (II) -halide species in acidic aqueous media Analytical Sciences :20, 1153-1157 (2004)
  4. 松尾美央子 メトヘモグロビン血症 耳鼻：65、70-72 (2019)
  5. Ryusuke Hagihara, Tomohiro Umeno, Shoji Ueki, Daisuke Yoshihara, Yasufumi Fuchi, Kazuteru Usui, Masaomi Sakuma, Ken-ichi Yamada, Satoru Karasawa Push-Pull Bisnaphthyridylamine Supramolecular Nanoparticles: Polarity-Induced Aggregation and Crystallization-Induced Emission Enhancement and Fluorescence Resonance Energy Transfer Chem Eur J.: 27, 3039-3046 (2021)
  6. Ryusuke Hagihara, Naomi Harada, Satoru Karasawa Crystalline transformations of dinaphthyridinylamine derivatives with alteration of solid-state emission in response to external stimuli CrystEngComm: 17, 8825-8834 (2015)