

製剤の品質と医薬品適正使用

宮本悦子

Quality Evaluation for Pharmaceutical Products and Medical Supplies: Proper Use

Etsuko Miyamoto

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokuriku University; Ho-3 Kanagawa-machi, Kanazawa 920-1181, Japan.

(Received May 9, 2014)

In the proper use of medicine, the quality of medical supplies is an important factor. Use of generic products not only reduces drug costs for the patient, but also offers substantial advantages for governments in reducing medical expenses. When evaluation of the quality of generic products is centered on tablets, products with qualities that are unstable over time may be encountered. Some dosage forms require suitable pharmaceutical tests, processes, and apparatuses, such as those for evaluating orally disintegrating tablets or cutaneous preparations. For example, although simple test equipment has been proposed for patches, a unified method is required. The pharmacist plays an important role in choosing high-quality generic products; however, a substantial amount of information needs to be made available to the public in order to achieve that goal.

Key words—evaluation of pharmaceutical products; dosage form; products quality test; generic product; patch

1. はじめに

わが国は、4人に1人が65歳を超え、超高齢社会を迎えている。¹⁾医療費の抑制は、ここ十年来政府の重要な課題であり、その施策の1つには常に後発医薬品の使用促進が挙げられている。厚生労働省では、これまで後発医薬品の使用促進に向け、処方せんの記載様式の変更等医療側の改定はもちろんのこと、一般人向けに対しても、政府広報室を始め医薬品医療機器総合機構などのホームページを通じて、広く啓発活動²⁻⁵⁾を展開してきたが、その効果は十分とは言えず、昨年、更なる使用促進にむけて平成30年3月末までに数量シェア60%以上を目標に新たなロードマップを公開した。⁶⁾「後発医薬品は、先発医薬品(新薬)の特許が切れた後に販売される、先発医薬品と同じ有効成分、同じ効能・効果をもつ医薬品であり、効き目や安全性は先発医薬品と同じ(同等)です」とされているが、医薬品自体の安全

性、情報量の不足、安定供給体制などの問題点が指摘⁷⁾されている。これらの問題に対し、厚生労働省では、平成20年に国立医薬品食品衛生研究所にジェネリック医薬品品質検討会⁸⁾を設置し、学術的な検討も進め、情報提供を行ってきた。しかし、昨年の中央社会保険医療協議会薬価専門部会において、「後発医薬品をいかに使用促進していくか」は基本的認識であるものの、診療側からは有効性、品質について更なる対応を求められている。^{9,10)}

最近の後発医薬品の市場では、先発医薬品の使用状況に関する情報が豊富であること、開発の時間的余裕があること、また、その間の科学的技術の進歩による開発環境の変化の恩恵を受け、後発医薬品本来の社会的意義である「品質が確保された安価な医薬品」に、剤形の工夫など付加価値の加わった製剤が提供され始めている。

「品質」という入口で、薬剤師は医薬品適正使用において果たすべく大切な役割を担う。医薬品を科学的な視点で捉え、医薬品適正使用に貢献していくことができるのは薬剤師においてほかにない。しかし、わが国の1医薬品に対する後発医薬品数の多さ、一般名処方への対応、製薬企業の合併による情

The author declares no conflict of interest.

北陸大学薬学部 (〒920-1181 金沢市金川町ホ3 番地)
e-mail: e-miyamo@hokuriku-u.ac.jp

本総説は、平成25年度退職にあたり在職中の業績を中心に記述されたものである。

報収集等、薬の見張り番としての薬剤師業務は、責任の重さとともにますます増加している。

長年、薬剤学の領域に係わってきたが、平成3年から実務実習を20年間担当し、全国の医療機関の薬剤師の方々と交流させて頂いた。その間、様々な課題を抱えながら、多忙な日常業務に加え、数々の制約があるがために課題の検討ができない場に出くわした。平成11年、病院薬学教室（現 臨床薬学教育センター）を担当させて頂くことになったが、当時は、多くの医療機関において後発医薬品導入の検討を始めていた時期であった。医療現場では、第三者によるエビデンスを求める多くの声があり、薬剤師の方々や卒業生からの意見を参考に検討を開始した。¹¹⁾ 取組んでみて、医薬品適正使用を遂行する上で、医薬品を品質の面からみることの必要性をあらためて認識することとなった。

このたび、本誌からこれまでの研究を振り返り、認めさせて頂く機会を得たことは感謝に堪えない。ここでは内用固形製剤の先発・後発医薬品の品質評価の検討について認めさせて頂き、ついで、貼付剤の製剤評価のために検討した試験法について紹介させて頂くことにする。

2. 医薬品の適正使用と剤形

2-1. 医薬品と剤形 服薬アドヒアランスに影響する製剤側の因子として剤形は極めて重要である。医療用医薬品でみると、市場に供給されている品目数は2014年1月現在で25254品目あり、そのうち半分（12627品目）は内服薬であり、錠剤7001品目、カプセル剤931品目と両者で60%を占める。当研究室では、これまで医療過誤防止を目的に内用固形製剤について、製剤の大きさや形状の実態調査を行ってきた。その結果、円形錠剤では7-8mmが最も飲み易く摘み易い錠剤であった。当時（2004年）の市場では、大半が円形状で市販されているものの、飲み易く摘み易い大きさに該当するものは40%に留まることを報告し、形状を配慮した製剤設計が必要であることを指摘した。¹²⁻¹⁴⁾ 近年、患者QOLを配慮した口腔内崩壊錠（orally disintegrating (OD) 錠）を始めとして、内用ゼリー、口腔内崩壊フィルムが登場し、後発医薬品においても選択肢は増えてきている。また、平成24年度診療報酬改定（調剤；保医発0305号第12号、平成24年3月5日）では、後発医薬品への変更調剤にお

いて一部に別剤形での調剤が可能となったことも今後、付加価値のある後発医薬品を市場に送り出す機会を後押しするものと考えられる。このような状況の中、現在も医療者、製薬企業両者がそれぞれの立場から剤形についての調査を行い、服薬アドヒアランスの向上にむけた評価・検討を進めている。¹⁵⁻¹⁹⁾

当研究室でも市場の変化を鑑み、前回調査した内用固形製剤について、再調査を行うとともに新たに上市された製剤についても調査を行い、製剤への取組みについて評価を行ってきた。日本医薬品集データベース（j-set；じほう）に掲載の内服薬・錠剤の医療用医薬品添付文書（2010年4月-2011年4月）を参考に、データベースを作成（一般名、商品名、規格、上面・側面からの形状、直径、短径、厚さ、割線の有無、色、先発品・後発品の区別）し、これに2004年度に調査したデータを統合して比較検討を行った。²⁰⁾ 先の調査時に登録した錠剤4261品目に関する再調査では、製薬メーカーの合併などにより1026品目で製造・販売先の変更があり、1354品目の製造が中止されていた（Fig. 1）。また、形状変化では、大半の製剤には変更は認められなかったものの293品目（6.9%）でサイズ変更が行われており、前回調査時と比べて小型化の傾向にあった。最も多くを占める円形状の錠剤では、上面から見た直径は7.53mmから7.46mmへ、新規掲載の錠剤では平均7.42mmであった。

新たに2011品目（新規規格品含む）が上市されて

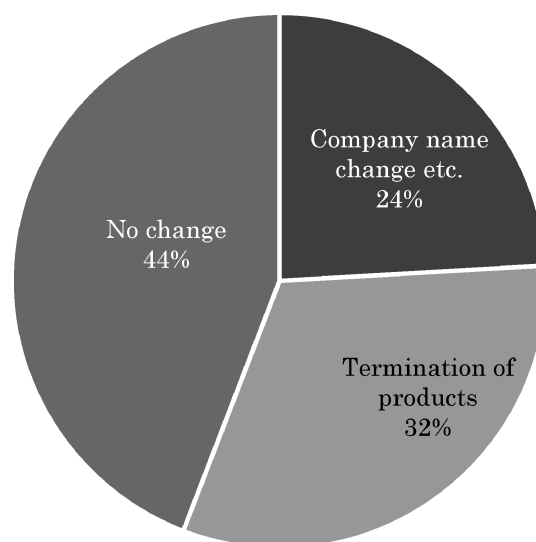


Fig. 1. Results of 2011 Trend on Marketed Tablets (2004)

Table 1. Market Trends for Orally Disintegrating Tablet and Combination Tablet in 2011

| | Total products | New products | Standard addition of medicine | Under Marketing |
|---------------------|----------------|--------------|-------------------------------|-----------------|
| OD Tablet | 224 | 204 | 5 | 15 |
| Combination Tablets | 134 | 41 | 5 | 88 |

いたが、OD錠については15品目から224品目と約15倍に増え、配合錠でも約1.5倍に増加していた (Table 1)。形状では、ティアドロップ型、卵型、ピーナツ型などが加わったことや識別コードにカタカナが印字された製剤が登場するなど、高齢者など患者QOLを配慮し、識別性や服用性において工夫がなされていた。なお、OD錠に関して言えば、その後の調査で2014年1月には488品目が市販されるに至っている。本剤形が登場した当時は普通錠と比較し、そのサイズは大きいとされたが、服用数、調剤時の取扱いの問題などが検討され、最近では普通錠とほぼ同サイズで開発されている。第十六改正日本薬局方製剤総則²¹⁾に初めて剤形として記載され、第二追補²²⁾までに4品目が局方に収載されている。口腔内での崩壊性が製剤間で異なる問題も指摘^{23,24)}されているが、今後も増加していくものと思われる。

今回の調査において、医薬品 (製剤と添付文書) として考えた場合、添付文書の公開されていないものが3品目、形状のサイズ記載のないもの78品目、形状に関する記載自体がないもの18品目など医薬品情報が不十分であると思われるものが認められた。これには、企業の合併なども影響しているものと推測されるが、添付文書は法律で定められた基本情報であり、速やかな改善が望まれる。

カプセル剤については、品目数は少ないものの、液状、油状のもの、苦味など味覚に難点があるものに対応できる利点がある。2004年の調査以降2011年までに新規に市販された硬カプセル剤239品目のうち、後発医薬品は59%であったが、軟カプセル剤では、99品目中97品目が後発医薬品 (Table 2) であり、ビタミン剤、血液・体液用薬 (脂肪酸) として供給されていた。

2-2. 製剤試験と品質評価

2-2-1. 溶出挙動における製剤間格差 「後発医

Table 2. Market Trends for Hard Capsules and Soft Capsules in 2011

| | Hard Capsule | Soft Capsule |
|-------------------------------------|--------------|--------------|
| Capsule | 665 | 223 |
| Total New products | 239 | 99 |
| New generic products | 142 | 97 |
| Total products under marketing | 426 | 124 |
| Under marketing of generic products | 231 | 100 |
| Company Name Change etc. | 164 | 67 |
| Termination of products | 198 | 51 |

薬品へ切り替えたが、効き目が悪いので別の後発医薬品に切り替えたい」、「患者から効かないと言われたが、自分で服用しても効かない (鎮痛)」の問合せの対象の1つはロキソプロフェンナトリウム含有錠に対して寄せられた。日本では、1医薬品に対して発売される後発医薬品数が多く、調査時では、ロキソプロフェンナトリウム含有錠60mgは21品目が薬価収載されていた。最近の例としてアムロジピンベシル酸塩でみると平成20年の薬価収載時で34社、品目数では70にのぼる。薬剤師が評価のためにすべてに対して製剤試験を行うことは難しく、また、添付文書やインタビューフォームの比較だけでも、評価することは困難な作業であると思われた。

わが国では、医療用医薬品製造販売承認の際には、先発医薬品では、原則、起源から始まって臨床試験までの7分類26項目に及ぶが、後発医薬品では、規格及び試験法、加速試験、生物学的同等性試験の3項目のみである。²⁵⁾ 需要の高い内用固形製剤についてみると、規格及び試験法において溶出試験 (日本薬局方一般試験法)²⁶⁾が義務付けられている。本試験は、三極の薬局方 (米国、欧州、日本) で調和合意に基づいて規定された試験法である。日本薬局方では、医薬品の品質を一定水準に保つことを目的に「併せて著しい生物学的非同等を防ぐことを目的としている」の文言を加えている。また、1995年3月以前に承認された医薬品については、この試験法は義務付けられていなかったことから、厚生労働省では、1998年から、溶出試験による品質再評価を実施し、その結果を逐次公開している。しかし、製造販売承認を受けた後は、ロット毎の資料公開は求められていない。研究室では、問題の指摘さ

れたロキソプロフェンナトリウム含有錠を始め、複数の医薬品について後発医薬品と先発医薬品との比較検討を行っていたが、ロキソプロフェンナトリウム含有錠については、過去にも後発医薬品間の溶出挙動の差²⁷⁾が指摘されていた製剤であった。当時、検討した17製剤(2005年)は、すべて公的溶出規格(60 mg; 水, 30分, 85%以上)には適合したものの、経時的な溶出挙動を測定した結果、初期の溶出に有意な差が認められた製剤があった。²⁸⁾ 医療従事者からの問合せに該当した商品であったことから、その後、経年的(2008–2010年)に市販製剤を購入し、溶出試験による追跡調査を行ったところ、その溶出挙動は改善されてきていることが示された。²⁹⁾ なお、この間、すべての試験製剤において添付文書記載の添加物や製法などに対する変更は認められなかったことから製造過程の変更などが推測された。

公的溶出試験は、通常、pH 1.2, 4.0, 6.8 及び水で実施されているが、先の報告²⁸⁾でも指摘したように、適応を配慮した情報収集が必要である。ピロリ菌除菌療法(一次)では、クラリスロマイシンが使用される(公的溶出規格; pH 6.0, 30分, 80%以上)。プロトンポンプインヒビターが併用され、胃内のpHは高く維持されるとされるが、個人差は否定できない。先発医薬品を含む5社の製剤について、ガイドライン³⁰⁾を参考にpH 3.0での溶出挙動を測定したところ、製剤間で有意な差が認められた。改めて市販されている15社(2007年)の後発医薬品に対し、pH 3.0, 4.0, 6.0において、溶出試験を実施した。先発医薬品では、その溶出挙動はpH及びロットに依存することなく、試験開始から15分には90%以上を溶出した。一方、後発医薬品では、pH 3.0では1社のみが先発医薬品と同等な溶出挙動を示したすぎなかった。pH 4.0では、溶出は改善していたが、4社の製剤では十分な溶出は得られなかったことから、先発を含むすべての製剤に対してさらに1年間の期間を空けて市販製剤を購入し、溶出試験を実施した。pH 3.0ではすべての後発医薬品で、また、pH 4.0でも6社の製剤について十分な溶出は得られず、後発医薬品では、ロット間の違いによる製剤の品質の安定性が懸念された。なお、pH 6.0においては、試験製剤のすべては製造時期にかかわらず先発医薬品と同等な溶出挙

動を示し、公的溶出規格に適合していた。その後、特に溶出の低かった製剤並びに溶出挙動に変動が認められた製剤(2012年)について再度検討を行った結果、前者では溶出の改善は確認できなかった。メーカー間、製造時期も併せて品質の不安定な製剤は治療にも影響を与えることが推定される。除菌療法では、クラリスロマイシンに対する耐性菌³¹⁾の出現で治療薬剤の変更がなされてきているが、十分な溶解性が得られていなかったことが除菌効果に影響したことも否定できないと思われる。

溶出試験は生物学的同等性を示す指標ではないが、2医薬品の後発医薬品において認められたようにロット毎の差を考えた場合、製造時に当然測定されていると考えられる溶出試験データを添付することを義務付けることで、日本薬局方に明記された生物学的非同等を防ぐことになり、後発医薬品の品質に対する懸念の払拭にもつながることが期待できる。また、効能・効果の追加など、最初の承認申請時とは異なる設定が必要であることも配慮し、適宜、公的溶出規格条件の修正、追加も必要であると考えられる。

2-2-2. 半分割の調剤から見た製剤評価 医療現場では、高齢者に対する配慮から、複数の医薬品を服用時間毎に一包化調剤するケースが増えており、半分割を指示される場合も多い。市販されている錠剤のおよそ3割に割線があるが、実際には、割線がない場合でも分割を求められることがある。³²⁾ 多くは調剤者(薬剤師)が分割することになるが、薬用量が適切に確保できるかは薬物療法上、重要な問題である。³³⁾ なお、割線はかならずしも分割を目的としたものではないことから、添付文書の確認が必要である。

研究室では、運よく製剤の形状変更を検討するための臨床試験に参加する機会に恵まれ、服用者、調剤者の立場からプラセボ錠(割線入り楕円錠、円形錠)による検討を行った。調剤者の立場からの検討結果では、調剤時間の短縮のみならず、分割後の質量のバラつき、廃棄錠数(期待値 $\pm 15\%$ 以上)のいずれにおいても割線入り楕円錠が優れていることが示された。³⁴⁾

市販される後発医薬品数は多いが、分割後のバラつきなどに関する情報は少ない。Table 3にテモカプリル含有錠2 mg(14社)について3名が半分割

Table 3. Variations in Mass, and Number of Discarded Tablets

| | S1 | | S2 | | S3 | |
|---|-------|-----------|-------|-----------|-------|-----------|
| | CV(%) | Discarded | CV(%) | Discarded | CV(%) | Discarded |
| A | 6.1 | 0 | 7.6 | 0 | 5.7 | 1 |
| B | 6.5 | 0 | 6.8 | 0 | 4.8 | 0 |
| C | 2.5 | 0 | 3.6 | 0 | 4.7 | 0 |
| D | 11.0 | 3 | 9.1 | 1 | 7.6 | 0 |
| E | 13.8 | 1 | 7.7 | 1 | 6.5 | 0 |
| F | 11.7 | 6 | 21.3 | 5 | 10.9 | 3 |
| G | 10.1 | 2 | 10.3 | 3 | 8.7 | 1 |
| H | 8.0 | 1 | 11.0 | 5 | 9.7 | 2 |
| I | 7.8 | 0 | 8.2 | 1 | 6.7 | 1 |
| J | 5.3 | 0 | 7.5 | 0 | 10.3 | 2 |
| K | 10.8 | 2 | 9.0 | 1 | 6.1 | 0 |
| L | 6.3 | 0 | 11.5 | 2 | 6.5 | 0 |
| M | 9.2 | 1 | 12.7 | 4 | 13.7 | 2 |
| N | 7.3 | 1 | 14.9 | 2 | 10.3 | 2 |

The temocapril hydrochloride tablet 2 mg is divided in half with a tool (Daido Kako, Osaka, Japan), $n=20$.

の調剤を実施した事例を示す。分割後の質量の変動係数にバラつきはあるが、廃棄錠として処理した数は、3者ともにF社で最も多く観察された。調剤者個々の技術や使用する分割用機器だけでなく、添加物や形状など製剤側の要因もあることが推察される。低規格の製剤が市場に供給されている場合でも医師や患者の要望などで半分分割が求められることもあると考えられる。的確な情報収集・共有・提供が必要である。

2-2-3. 簡易懸濁法から見た製剤評価 近年、経管栄養施行患者が増加し、薬物投与も栄養チューブを介して投与されるケースが増えている。すべての製剤において液剤が市販されているわけではなく、また、コストや保管など使い勝手から、多くの場合では錠剤の粉碎、カプセル剤の開封により対応されてきたが、これらの調剤方法に加えて、倉田らが提唱する簡易懸濁法³⁵⁾が、急速に医療現場に導入されている。錠剤やカプセル剤を温湯(55°C)で崩壊・懸濁させ、栄養チューブを介して投与する手法は、粉碎や開封時の医薬品のロス、調剤時間、誤薬投与、チューブ閉塞などの問題を解消できる。医薬品自体の安定性や配合変化などについて十分な配慮が必要ではあるものの有用な方法である。粉碎、開封とも剤形本来の使用法ではないが、在宅医療が推進される中、簡易懸濁法は、ますます普及するも

のと考えられる。³⁶⁾

各製剤の簡易懸濁法の可否情報は、正しい手法の実施とともに必須要件であるが、先発医薬品の情報がすべて当てはまるわけではない。^{28,37)} 製剤は、通常、原薬、医薬品添加物(以下、添加剤)、包装容器までを含むことになる。添加剤³⁸⁾については、日本薬局方において、有効成分の治療効果を妨げることがあってはならないと規定されている。添付文書には使用されている添加剤が記載されているが、メーカー間で含量やその組合せが異なり、簡易懸濁法の適否については個々に検討することが必要である。ロキソプロフェンナトリウム含有錠では、最初の検討では先発を含め18社のうち2社のみが簡易懸濁法の適用が可であり、他は錠剤を半分分割することで適用できるに留まった。²⁸⁾ しかし、適用が可能であった2社の製剤についても他医療機関で購入した製剤では不可であった。そこで改めて2010年に購入が可能であった製剤16社について簡易懸濁試験を実施した結果、先発を含む7社の製剤において簡易懸濁法が適用でき、うち4社は室温(22°C)でも適用できるなどメーカー間のみならず、ロットによる違いが認められた。これらの結果は、購入毎に可否の確認の必要性を示唆するものである。²⁹⁾ 最近では、製薬企業自らが簡易懸濁法に関する製剤情報をホームページやインタビューフォームに記載されるようになってきたが、製薬企業として情報提供する場合には、安定性なども含めた情報提供が望まれる。しかし、剤形本来の使用法が優先され、品質が確保されるべきであることは言うまでもない。

ところで、テオフィリン含有錠のように市販製剤がすべて徐放錠である場合がある。簡易懸濁法では、粉碎調剤と同様に原則として徐放性製剤には適用すべきではないが、市販錠のうち、テオロング錠は徐放性顆粒を圧縮し、製剤化している。検討の結果、2分以内には崩壊・懸濁し、その後も徐放性が維持されていることが示された。³⁹⁾ なお、それ以外の製剤(100 mg/200 mg)については、添付文書上、半分分割までは使用可能であるが、適切に分割できるかという点で疑問が残る。薬剤師は、製剤設計の違いなど製剤個々の特性を理解し、的確な情報を提供していくことが必要である。

近年、がん治療の進歩により、外来化学療法を受ける場合が増加しており、患者、介護者が抗悪性腫

瘍薬などリスクの高い医薬品を取扱う機会も増えている。薬剤師は、医療従事者だけでなく、患者・介護者に対して、適正使用に向け、安全性を十分に配慮した情報提供をしていくことが求められる。⁴⁰⁾ 2007年に発足した簡易懸濁法研究会では、安全で有効な投薬法として簡易懸濁法が普及することを目的に情報の更新や提供を行うとともに、啓発活動を展開している。⁴¹⁾

2-2-4. 製剤と医薬品添加物 医薬品は、製剤とそれを安全に使用するための情報（添付文書）からなる。また、製剤には、原薬、添加剤、容器・包装が含まれる。このうち添加剤は、本来、有効成分や製剤の有用性を高めること、製剤化を容易にすること、品質の安定化を図ること、使用性を向上させること、等の目的で添加されている。²¹⁾ これまでに紹介した結果には、製剤の製造法、添加剤の配合後の変化なども影響しているものと考えられるが、後発医薬品において、品質を懸念する理由の中には、原薬や添加剤の調達の問題がある。平成24年度の厚生労働省による後発医薬品の原薬の調達状況調査では、31カ国から原薬が輸入されている。⁴²⁾ 各社の原薬の調達基準として、全工程が国内との回答は6%未満であり、日本の品質管理基準に適合する、安定供給される、生産性コストが低い、が上位を占めている。大半の調達先は1カ所であるが、複数国、複数カ所も認められている。わが国における医薬品の製造は、GMPに適合していることを考えた場合、リスクは低いと思われるが、平成20年のヘパリン製剤回収などの例がある。厚生労働省では、後発医薬品促進に向け、原薬等登録原簿（マスターファイル；MF）制度⁴³⁾を設け、承認審査の効率化、迅速化を図る一方、原薬の安定供給、品質確保に向け、対応を重ねている。この制度は今のところ義務要件ではないが、後発医薬品に対する信頼性のみならず、品質確保という意味で重要であると考えられる。

3. 医薬品と製剤試験

第十六改正日本薬局方において、製剤は、主に投与経路と適用部位別に分類され、さらに製剤の形状、機能、特性から細分類された。製剤は各条において定義され、その特性を確認する試験が規定されている。局方の製剤各条の前文では、「(1)製剤各条は、剤形の定義、製法、試験法、容器・包装及び貯

法を示すものである、(2)製剤各条における試験法及び容器・包装に関する記述は基本的な要求事項であり、また、製法は一般的な製法を示したものである」と認めている。製剤試験は局方一般試験法に準拠して実施すべきであるが、製剤機能の特徴づけ、その有用性を保証するために必要となる試験項目がある場合は追加設定が必要とされる。²¹⁾

先述したが、第十六改正日本薬局方から新たに収載されたOD錠では、剤形の分類、定義はされたものの、製剤の試験については「本剤は、適切な崩壊性を有する」に留められている。適切な崩壊性を有することを保証することが求められるが、日本薬局方に収載済みの4品目のうち、最初に収載されたエバスチンOD錠を例にインタビューフォーム16社（併売を除く）を参照すると、日本薬局方崩壊試験（補助盤）を使用し、即放性錠剤に準拠し、時間のみを1分間として測定した場合など測定法の記載があったのは3社のみであった。ちなみにアメリカ食品医薬品局（U.S. Food and Drug Administration; FDA）・医薬品評価研究センター（Center for Drug Evaluation and Research; CDER）では、OD錠の企業向け手引きの中で、米国薬局方（United States Pharmacopeia; USP）の崩壊試験法を用いておよそ30秒あるいはそれ以下の時間で、速やかに口腔内で崩壊する製剤としている。⁴⁴⁾ 試験法については、口腔内崩壊錠試験器とともに提案⁴⁵⁾され、市販されているが、今後の対応が待たれるところである。

後発医薬品の使用促進においては、基本的な試験条件の設定も必須要件であると考えられる。本項では、皮膚に適用する製剤評価のための製剤試験についてのこれまでの取組みを紹介する。

3-1. 皮膚に適用する製剤の薬物放出試験 患者QOLを配慮した製剤として全身作用を目的とした貼付剤がその市場を広げてきた。使用が簡便であること、苦痛・負担が少ないこと、初回通過効果の回避が可能であること、投与の中断が可能であること、など多くの利点が挙げられている。本剤形は、患者QOLだけでなく、介護者、医療従事者にも使い易いとされており、近年、アルツハイマー型認知症やパーキンソン病などの治療薬にも経口剤からの剤形変更がみられるなど、需要は高くなっている。製剤としては、最初の局方収載（貼付剤；日本薬局方第十三改正第一追補；平成9年）から、第十五改

正日本薬局方において、いったん、全身作用を目的とした剤形は「経皮吸収型製剤」の名称で独立して収載されたが、第十六改正日本薬局方では、再び「11. 皮膚などに適用する製剤, 11.7 貼付剤」の項目に含まれることになった。皮膚に適用する製剤には、皮膚を通して有効成分を全身循環血流に送達することを目的とした経皮吸収型製剤も含まれること、製剤からの有効成分の放出速度は適切に調節されるものであると定義されており、経皮吸収型製剤に対しては、製剤均一性試験法に適合することを課している。また、医薬品製造承認指針²⁵⁾において、硬膏剤などの経皮吸収剤には、設定の検討が必要な試験として粘着性試験と放出試験を挙げ、粘着性試験にはボールタック試験法が例示されている。一方、放出試験については、放出調整製剤には放出調整機能を保証する根拠の記載が求められることを明記しているものの試験方法についての記載はない。これまでも試験法の検討⁴⁶⁾はされているが、局方一般試験法の収載にまでは至っておらず、米国薬局方 (USP) の Paddle over disk 法⁴⁷⁾などに準拠し、測定されている。

研究室では、貼付剤だけでなく、軟膏などの各種の形状に応用でき、放出速度などの品質評価とともに処方法の検討が可能な回転セル型の装置 (Fig. 2, Left) の試作⁴⁸⁾を行い、製剤評価を試みてきた。試験器は円筒形の外セル (放出相)、半円形の内セル (製剤適用部)、外セルを回転させるための電動ローラーから構成 (160×330×160 mm²) され、孵卵器内 (32±0.5°C) に設置し、使用できるタイプのものである (Fig. 2, Right)。外セル自体を回転させることで放出液の攪拌も兼ねることができ、貼付部位から放出する薬物を測定する。ホクナリテープ

3規格 (0.5 mg: 2.5 cm², 1 mg: 5 cm², 2 mg: 10 cm²)⁴⁹⁾を試験製剤として用いて検討した結果、製剤からの有効成分であるツロブテロールの累積放出量は時間に対して直線性を示し、24時間までに含有量のほぼ80%を放出した。また、時間に対する単位面積当たりの薬物放出量は、製剤の規格にかかわらず、一定であることが示された (Fig. 3)。なお、薬物放出には、外セルの回転数 (5–20 rpm)、放出液の容積 (100–175 mL) の影響は認められず、24時間までの測定も可能であった。現在、15社 (併売を除く) から後発医薬品が市販されているが、比較検討した製剤には先発品に比較し、初期の放出速度が速く、中には12時間までに含有量の60%以上を放出した製剤も認められた。先発医薬品の薬物

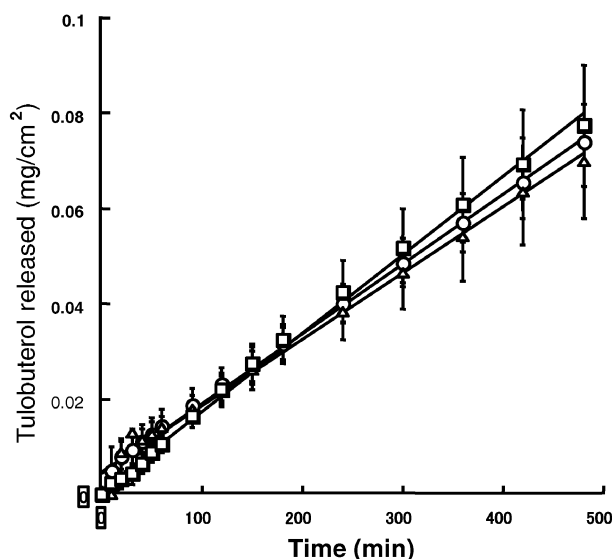


Fig. 3. Release Profile of Tulobuterol Delivered from Hokenalin Tape through IPS Phase Separator Paper
□: 2 mg; △: 1 mg; ○: 0.5 mg, $n=3$, 32±0.5°C.

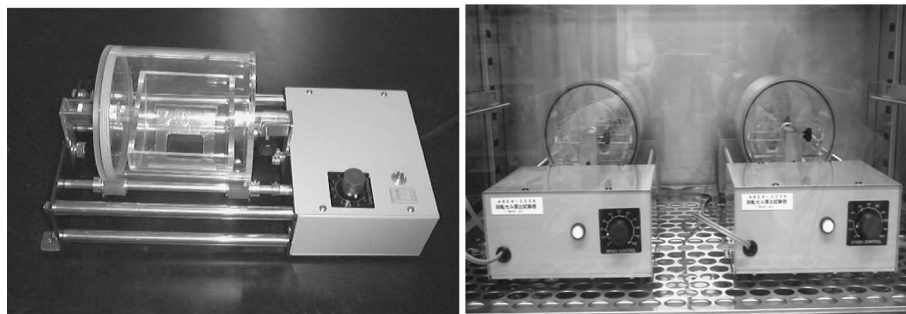


Fig. 2. Apparatus for *in Vitro* Drug Release Test on Cutaneous Preparations (PAT No. 3612011 in Japan; left)⁴⁸⁾ and Two Sets Installed in an Oven (right)

放出システム（結晶レジポアシステム）⁵⁰⁾との違いによるものと推察された。試作した試験器は使用方法が簡便であり、製剤の貼付面積によらず放出速度を評価することができ、品質評価のみならず処方検討にも応用し得ることが示唆された。本試験器では、軟膏剤（試験製剤：Sector Gel）に適用する場合は、市販の各種サイズのOリングを製剤のガード（貼付面積）として秤量した製剤を塗布することで使用でき、一方、パップ剤（試験製剤：Miltax）では製剤をカット（0 mm～35×35 mm）して貼付することで、容易に貼付面積を変更して検討でき、薬物放出速度を測定し得ることが確認された。また、製剤からの切出し部位を自由に決定できることで、製剤の均一性も評価できるものと考えられる。試験には放出膜として、入手の容易なWhatman液相分離紙IPSを使用した。更なる検討が必要であると思われる。

貼付剤には、皮膚に貼付し使用するという性質上、十分な薬効を得るためには粘着性も重要な因子であるため、粘着力試験が必要となる。製剤の粘着性が弱く、皮膚と密着できない場合は、十分な治療効果を得ることができない。一方で製剤の粘着性が必要以上に強いと皮膚に対する物理的刺激によって痒みの発生、剥離時の角質層の損傷などの問題が生ずることが報告⁵¹⁾され、患者のアドヒアランス低下の原因になることが指摘されている。当研究室でも医療機関の協力を得て、貼付剤の適正使用に関するアンケート調査を行い、製剤の装着性が、患者のアドヒアランスに大きく影響することを明らかにしてきた。⁵²⁾ このように製剤の粘着力は、適正使用において重要な因子であるが、その試験方法についての規定はない。粘着の主な特性としては、タック（初期粘着力）、粘着力（剥離力）、保持力（凝集力）の三要素が挙げられる。このうち、タックは、粘着剤の主要性質の1つで、軽い力で短時間に被着体に粘着する力であると定義（日本工業規格）され、他の2つの特性にも大きく関与していることから医療用粘着製品においてもタックが特に重要な要求特性として考えられている。ツロブテロール含有製剤のインタビューフォームにおいて粘着力試験として記載のあった8社についてみると、7社が剥離試験であり、測定条件の詳細な記載は2社のみであった。また、表示単位はg（グラム）又はN（ニュートン）

で示されていた。

医薬品製造販売指針には、古くから傾斜式ボールタック試験が例示されている。斜面上で停止する最大のボールナンバー（No. 1-9）をもって粘着力とするため、測定値に連続性がなく定性的であり、製剤間比較には不向きであるとの指摘もある。実際に、パップ剤、テープ剤の24製剤について、測定を行った結果、指針記載のボールの範囲では測定できない製剤（3社）が存在し、日本工業規格を参考にボールを追加して測定する一方で、10製剤では粘着力不良（<No. 4）と判定された。また、測定値がインタビューフォーム等の記載値と異なる製剤も認められた。本試験法では、用いられるボールのサイズは直径で5倍、質量では100倍近く変化するため、試験製剤とボールの接触面積と荷重が変動することになる。この試験法が医薬品製造指針に記載された当時はNSAIDs含有パップ剤が急速に流通し始めた1980年代であり、その後、貼付剤の調製には様々な改良が加えられている。新たに加わった全身作用型製剤では、製剤の構造や適用時間等でも大きく異なるなど、現在に至るまでの製剤技術の進歩を考慮すると、試験法の適否についても再度見直しが必要であると考えられる。

研究室では、米国で汎用されているローリングボールタック試験に準拠した測定装置（Fig. 4）の検討を行った。ローリングボールタック試験は、一定の位置からボールを転がし、製剤を装置下端に固定し、その製剤上の走行距離を測定する方法である。市販の機器は、初期高さが一定に固定されていることから、すべての製剤について測定することは

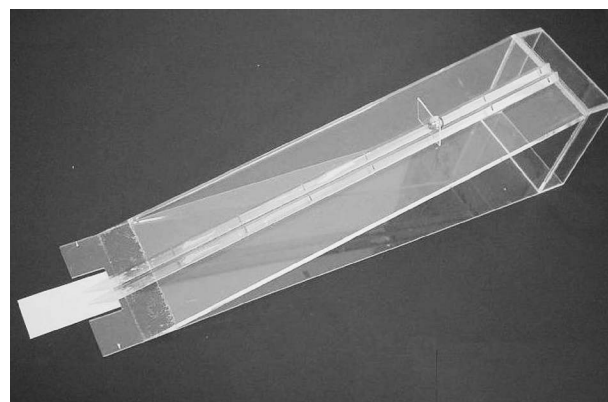


Fig. 4. Apparatus for *in Vitro* Adhesive Test for Cutaneous Preparation

Table 4. Comparison of Adhesiveness between *in Vitro* Tack Tests and Human Skin

| Product | Adhesiveness ⁵³⁾ | Ball No. | Tack value |
|---------|-----------------------------|----------|------------|
| A | NS | 6 | 29.5±3.1 |
| B | NS | 4 | 26.4±1.0 |
| C | NS | 4 | 28.9±1.8 |
| D | NS | 2 | 36.3±1.2 |
| E | NS | 2 | 36.3±1.1 |
| F | $p<0.05$ | 1 | 11.1±0.8 |

Room temperature, 23±2°C; relative humidity, 50±5%, $n=6$.

困難であると考えられ、ラベルなどの測定に開発された簡易転球式粘着力試験器 (BANSEI-LTS・57: (有)バンセイ)⁵³⁾を参考に斜面の傾斜角度の検討とともにボールを転がす初期高さを容易に変更できるような3から6段階とした改良型ローリングボールタック試験器を作製した。この方法で算出されるタック値 (g) は、近似的にボールの初期の高さ (H) と質量 (M) と製剤上の走行距離 (R) で表すことができる ($H(\text{mm}) \times M(\text{g}) / R(\text{mm})$)⁵⁴⁾ 算出されたタック値と初期高さには良好な直線関係が認められたことから、ボールの位置を変更できることで、幅広い製剤に対応できるものと考えられた。Table 4には、ケトプロフェン含有パップ剤6種について測定した傾斜式ボールタック試験結果を医療機関との共同研究として実施した官能試験結果とともに示すが、改良した試験方法と良好な相関関係が示唆された。⁵⁵⁾ 検討した試験器のタック値は相対的な値であり、今後、基準材料などの検討が必要であると考えている。

4. おわりに

これまで紹介してきたように、製剤技術の進歩は優秀な医薬品を市場に提供してきているが、製剤の品質評価が十分になされてきているとは言えない。情報公開のあり方や試験条件の設定次第では、解決できると考えられるものも見受けられる。また、課せられる試験については、製造承認後も製品毎に必要な試験結果の添付あるいはホームページに公開することの義務付けも必要であると思われる。医薬品の動向は速く、OD錠では、第十六改正時の2倍を超える医薬品が市販され、剤形として記載のない口腔内崩壊フィルム製剤も後発医薬品として登場しており、必要な製剤試験の整備も十分とは言えない状況にある。現在、平成28年3月告示(予定)に向

けて第十七改正日本薬局方の原案作成が進められている⁵⁶⁾が、三極のいずれかの薬局方の中に既に記載されている場合には、導入も検討すべきであると考えられる。

厚生労働省は、この4月から後発医薬品品質情報⁵⁷⁾の発行を開始した。後発医薬品使用促進は、医療費抑制からではなく、患者側のメリットが優先されるべきものである。薬物療法のスタートラインにおいて品質確保は極めて重要な事柄である。的確な情報提供が結果として使用促進につながると考えられる。

謝辞 紹介させて頂いた研究は、北陸大学において多くの学生、教員の協力の下に支えられてきたものであり、心より感謝いたします。また、様々なご助言を頂いた薬剤師の方々、卒業生の皆様に深謝いたします。

REFERENCES

- 1) Statistics Bureau, Ministry of Internal Affairs and Communications, "Current Population Estimates as of October 1, 2013.": (<http://www.stat.go.jp/english/data/jinsui/2013np/index.htm>), cited 8 May, 2014.
- 2) Ministry of Health, Labour and Welfare: (<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002z7fr.html>), cited 8 May, 2014.
- 3) Ministry of Health, Labour and Welfare: (<http://www.mhlw.go.jp/seisaku/2012/03/01.html>), cited 8 May, 2014.
- 4) Public Relations Office of the Government of Japan: (<http://www.gov-online.go.jp/useful/article/201309/4.html>), cited 8 May, 2014.
- 5) Public Relations Office of the Government of Japan: (<http://nettv.gov-online.go.jp/prg/prg4155.html>), cited 8 May, 2014.
- 6) Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: (http://www.info.pmda.go.jp/medsqa/generic_q1.html), cited 8 May, 2014.
- 7) Tateishi K., *Nihon University GSSC Journal: the bulletin of the Graduate School of Social and Cultural Studies, Nihon University*, **8**, 367-378 (2007).
- 8) First Section/Division of Drugs, National Institute of Health Sciences: (<http://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged.html>), cited 8 May, 2014.

- 9) Central Social Insurance Medical Council, Ministry of Health, Labour and Welfare: <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200000346gr.html>, cited 8 May, 2014.
- 10) Central Social Insurance Medical Council, Ministry of Health, Labour and Welfare: <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000013429.html>, cited 8 May, 2014.
- 11) Maida C., Nakano O., Gunji K., Ohkawa M., Oshima T., Miyamoto E., *Medicine and Drug Journal*, **41**, 127–131 (2005).
- 12) Oshima T., Hori S., Maida C., Miyamoto E., *PHARM TECH JAPAN*, **22**, 253–285 (2006).
- 13) Oshima T., Hori S., Maida C., Miyamoto E., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **32**, 842–848 (2006).
- 14) Oshima T., Hori S., Maida C., Miyamoto E., *Journal of the Japan Pharmaceutical Association*, **59**, 1619–1621 (2007).
- 15) Kurata N., Enomoto A., Kato H., Kataoka S., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **36**, 397–405 (2010).
- 16) Ohya Y., Sakima A., *The Journal of the Japanese Society of Internal Medicine*, **100**, 426–431 (2011).
- 17) Tsuboi K., Teramachi H., Kuzuya Y., Mizui T., Goto C., Tsuchiya T., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **38**, 522–533 (2012).
- 18) Koga Y., *JPMA News Letter*, No. 160, 28–31 March 2014.
- 19) Ohnishi K., Katoh M., Nadai M., *Prog. Med.*, **33**, 1265–1269 (2013).
- 20) Miyamoto E., Hori S., Zenmei S., Tanaka E., Maida C., Okimura K., Oshima T., Abstracts of papers, the 15th Annual Meeting of the Japanese Society of Drug Informatics, Osaka, July 2012, F-82-1.
- 21) Monograph for preparations, The Japanese Pharmacopoeia, Sixteenth Edition, 2011.
- 22) Supplement II to the the Japanese Pharmacopoeia, Sixteenth Edition, 2013.
- 23) Umaki Y., Nozaki S., Sugishita S., Shiimoto K., Hashiguchi S., Inui T., Adachi K., *CLINICA NEUROL*, **49**, 90–95 (2009).
- 24) Kurata N., Murayama N., Nakamura A., *The Showa University Journal of Pharmaceutical Sciences*, **4**, 55–64 (2013).
- 25) “Drug Approval and Licensing Procedured in Japan 2012,” Jiho, Inc., Tokyo, 2013.
- 26) Dissolution Test in General Tests, Processes and Apparatus, The Japanese Pharmacopoeia, Sixteenth Edition, 2011.
- 27) Takai T., Higuchi R., Oguma K., Sakai H., *Annual Report of Niigata Prefectural Institute of Public Health and Environmental Sciences*, **18**, 97–103 (2003).
- 28) Miyamoto E., Kawaguchi A., Hamaguchi N., Oshima T., Maida C., Saito K., Wakiya Y., Mutoh K., Kanamori K., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **33**, 942–947 (2007).
- 29) Okimura K., Maida C., Ikeda R., Kasuga A., Tabata H., Miyamoto E., Abstracts of papers, the 132nd Annual Meeting of the Pharmaceutical Society of Japan, Sapporo, March 2012, No. 4, p. 171.
- 30) Pharmaceutical and Food Safty Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare, Notification 0229 No. 10, “Guideline for Bioequivalence Studies of Generic Products,” February 29, 2012.
- 31) Sasaki M., Ogasawara N., Utsumi K., Kawamura N., Kamiya T., Kataoka H., Tanida S., Mizoshita T., Kasugai K., Joh T., *J. Clin. Biochem. Nutr.*, **47**, 53–58 (2010).
- 32) Tanaka M., *Rx Info*, **18**, 1055–1061 (2012).
- 33) Yoshii N., Matsumura H., Hayase N., Ohtaki K., Hara C., Awaya T., Matsuno Y., Fujisawa Y., Matsubara K., *Prog. Med.*, **29**, 3061–3066 (2009).
- 34) Ogiwara T., Morimoto K., Kanoh T., Maida C., Miyamoto E., *Medical Consultation & New Remedies*, **45**, 999–1006 (2008).
- 35) Kurata N., Komatsu C., Heito A., Mori Y., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **27**, 461–472 (2001).
- 36) Furusawa Y., *Rx Info*, **19**, 188–193 (2013).
- 37) Miyamoto E., *The Pharmaceuticals Monthly*, **48**, 583–588 (2006).
- 38) “Japanese Pharmaceutical Excipients Directory,” ed. by International Pharmaceutical Excipients Council Japan, YAKUJI NIPPO LIMITED, Tokyo, 2007.
- 39) Maida C., Miyamoto E., *Yakkyoku*, **60**, 2961–2964 (2009).
- 40) Amano M., Hichiya H., An C., Kiyohara Y., Zamami Y., Seto M., Inoue T., Tanaka K., Kurata N., Komada F., *Jpn. J. Soc. Pharm.*, **32**, 43–47 (2013).

- 41) The Japanese Association for Simple Suspension Method: <http://plaza.umin.ac.jp/~kendaku/index.html>, cited 8 May, 2014.
- 42) Ministry of Health, Labour and Welfare: http://www.mhlw.go.jp/bunya/iryoku/kouhatsu-iyaku/dl/h24-02_3.pdf, cited 8 May, 2014.
- 43) Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Drug Master File: <http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/mf.html>, cited 8 May, 2014.
- 44) U. S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, "Guidance for Industry Orally Disintegrating Tablets," 2008.
- 45) Harada T., Narazaki R., Nagira S., Ohwaki T., Aoki S., Iwamoto K., *Chem. Pharm. Bull.*, **54**, 1072–1075 (2006).
- 46) Yomota C., Hotate H., Izutsu K., Aoyagi N., *Pharmaceutical Regulatory Science*, **38**, 235–241 (2007).
- 47) U.S. Pharmacopeial Convention: http://www.usp.org/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/transdermalGenChapter725.pdf, *Pharmacopeial Forum*, **35** (3), 1–28, 2009, cited 27 May, 2014.
- 48) Miyamoto E., Maida C., Japan. Patent 3612011 (2004).
- 49) Package insert, Hokunalin® Tape, Abbott Japan Co., Ltd.
- 50) Kato H., Nagata O., Yamazaki M., Suzuki T., Nakano Y., *Yakugaku Zasshi*, **122**, 57–69 (2002).
- 51) Morii M., Ueno K., Akai H., Tsuji M., Takada M., Shibakawa M., *Jpn. J. Hosp. Pharm.*, **25**, 495–501 (1999).
- 52) Yamamoto Y., Nagai N., Yamatani A., Miyakawa K., Mishima N., Maida C., Oshima T., Miyamoto E., *Jpn. J. Drug Inform.*, **10**, 255–260 (2009).
- 53) Bansei com. nakama box: <http://www.bansei.com/bansei/311siken.html>, cited 8 May, 2014.
- 54) Mizumachi H., *Nitto Technical Report*, **38**, 1–9 (2000).
- 55) Yamamoto Y., Yamatani A., Nomura R., Miyakawa K., Funaki H., Horibe C., Mizoguchi M., Maida C., Oshima T., Miyamoto E., *Jpn. J. Drug Inform.*, **9**, 255–260 (2008).
- 56) Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: <http://www.pmda.go.jp/kyokuhou.html>, cited 8 May, 2014.
- 57) Ministry of Health, Labour and Welfare: http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/iyakuhin/kouhatsu_iyakuhin/dl/h2604_01.pdf, cited 8 May, 2014.