

製剤学的特性に基づいたジェネリック医薬品の選択および

新規製剤学的評価法に関する研究

Study on Generic Selection Criteria and New Comparative Evaluation Methods

Based on Pharmaceutical Properties

平成 28 年度 論文博士申請者 和田侑子 (Wada , Yuko)

指導教員 石井文由

近年、医療費削減の観点から後発医薬品（以下、後発品）の積極的な使用が求められている。平成24年の診療報酬改定より一般名処方が推進され、後発品の選択は調剤を行う薬剤師の判断に委ねられる部分が大きくなっている。中医協が行った調査（平成22年度調査）によると、保険薬局778施設の後発品採用基準（複数回答）として、最も回答が多かった「メーカーや卸業者が十分な在庫を確保している（59%）」に対し「患者の評価がよい（10%）」と回答した施設は少なく、後発品選択において患者の使用感や使いやすさ等のメリットは重視されていないことがわかる。しかし一方で、同調査により後発品から先発医薬品（以下、先発品）に戻した理由（単数回答, n=585）として、「後発品の使用感が合わなかった為（30%）」と回答した施設が最も多かったことから、後発品利用を促進する為には、薬剤師が患者使用感や使いやすさを重視した後発品選択を行うべきであることは明白である。多くの剤形の中でも外用剤は特に使用感に大きく影響をおよぼす剤形であり、先発品と後発品は主薬以外の基剤、添加剤、製法や容器が異なる理由から、「沁みやすさ」、「はがれやすさ」などの製剤特性、「容器からの出しやすさ」等の容器特性が同等とは限らず、利用者にとって常に先発品が後発品より優れているとは限らない。実際に先発品と後発品の使用感あるいは製剤学的特性に差が生じる例は多数報告されており、

PubMedおよび医中誌Webを用いたキーワード「後発医薬品・使用感」での原著論文検索（2016年8月24日）によれば、貼付剤に関する論文8報、点眼剤に関する論文3報、点鼻剤に関する論文2報が報告されている。しかし、いずれの報告も各著者あるいは所属機関と関連する1~2製品のみを評価しており、複数存在する後発品を漏れなく比較評価した報告は未だ無い。また、使用感に関わる製剤特性の評価方法として日本薬局方で定められている項目は、第17改正（2016年）から新しく収載された貼付剤の粘着力試験法のみであり、その他の項目は研究者により評価方法が異なる等、測定方法が確立されていない。これまで我々は、貼付剤<sup>1)</sup>、点眼剤<sup>2)</sup>、点鼻剤<sup>3)</sup>、軟膏剤<sup>4,5)</sup>、クリーム剤<sup>4,5)</sup>、ローション剤<sup>4,5)</sup> について各々使用頻度の高い医薬品を取り上げ、先発品および後発品各種の製剤学的特性を評価し、医療現場における顧客ニーズに立脚した後発品選択の為に有用な情報として報告してきた。また、その過程において、製剤学的特性の測定値と使用感との関連性を解析し、製剤特性の試験法が確立されていない項目は、適切な方法を確立することも行った。本研究では、医療の現場で特に問題視されている貼付剤<sup>1)</sup>および点眼剤<sup>2)</sup>について詳細に検討した。

### **1. ケトプロフェン含有テープ剤の先発品および後発品各製剤の製剤特性**<sup>1)</sup>

貼付剤を後発品から先発品に戻したケースにおいて最も多く報告される理由は「剥がれやすさ」、次に「貼り心地の悪さ」そして「貼りにくさ」である<sup>6)</sup>。本研究では、貼付剤の中で最も使用頻度の高いケトプロフェン含有テープ剤を例にとり、先発品（モーラス<sup>®</sup>）および後発品7製剤について粘着力（ボールタック粘着力、90度ピール剥離力）および透湿度の測定を行った。また、支持体の伸びを評価する目的で伸長度、支持体の硬さを評価する目的で剛軟度の測定方法を検討した。その結果、JIS L 1096「織物及び編物の生地試験方法」の一部を改良して製剤評価に適した方法を確立

し、この条件において測定を行った。本研究で測定した各結果をまとめて表 1 に示す。

表 1 ケトプロフェン含有テープ剤先発品および後発品各製剤の製剤学的特性

商品名	ボールタック粘着力(g)	ピール剥離力 (N)	透湿度 (g/m <sup>2</sup> ·24h)	伸長度 (倍)	剛軟度 (cm)
モーラス®テープ L40mg	2.04 ± 0.00	1.38 ± 0.14	175 ± 123	2.6 ± 0.1	1.06 ± 0.09
ケトプロフェンテープ40mg 「テイコク」	1.76 ± 0.28	1.82 ± 0.19*	215 ± 249	2.7 ± 0.1	1.10 ± 0.07
パテル®テープ 40	1.77 ± 0.28	1.77 ± 0.26*	135 ± 102*	2.8 ± 0.1*	1.01 ± 0.02
フレストル®テープ 40mg	3.52 ± 0.00**	0.43 ± 0.03**	1,125 ± 66**	3.0 ± 0.1**	1.03 ± 0.03
レイナノン®テープ 40mg	2.38 ± 0.34	0.57 ± 0.18**	1,170 ± 60**	3.5 ± 0.3**	1.03 ± 0.02
ロマール®テープ 40	2.71 ± 0.00	0.51 ± 0.10**	1,330 ± 48**	3.2 ± 0.1**	1.03 ± 0.01
タッチロン®テープ 40	3.52 ± 0.00**	0.45 ± 0.05**	1,107 ± 54**	2.9 ± 0.1**	1.00 ± 0.03*
ケトプロフェンテープ40mg 「日医工」	2.38 ± 0.34	0.50 ± 0.07**	1,186 ± 91**	3.0 ± 0.1**	1.13 ± 0.02*

Mean ± S.D., \*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$  (先発品 vs 各種後発品 ; Dunnett の多重比較検定)

表 1 より、各後発品の製剤学的特性は必ずしも先発品と同等ではないことが明らかとなった。ピール剥離力測定結果より、先発品の 1.38N に対して約 1/3 の力で剥離する後発品が 5 製剤存在し、より軽い力で剥がすことが可能である一方で、剥がれやすいと考察された。また、これらの製剤は粘着剤としてメタクリル酸コポリマーを用いている共通点があった。透湿度測定結果より、モーラス®とテイコクおよびパテル®は他 5 製品と比較して 1/6 以下の低値を示した。蒸れにくい製剤を好む場合には、透湿度の高い製品を選ぶことができる。また、伸長度測定結果より、モーラス®は最も低い値を示し、一番高い値を示したのはレイナノン®であった。患部が関節等の場合には伸長度の高い製剤を選択することにより剥がれにくいと考えられる。さらに表 1 において、ボールタック粘着力とピール剥離力の測定値は負の相関傾向 ( $r = -0.81$ ) を示した。この理由として、粘着剤は半固形状であり粘弾特性を有しており、粘着過程のうち初期粘着においては

粘着面（皮膚）への濡れという粘性特性、粘着後の剥離に対する抵抗には弾性特性の影響を強く受けることに起因すると考えられた。

さらにこれらの測定値と使用感との関連性を調べる目的で、植松ら<sup>7)</sup>が同製剤群について調査した使用感アンケート調査による各使用感スコアとの相関係数  $r$  を算出した。その結果を表 2 に示す。

表 2 ケトプロフェン含有テープ剤の先発品および後発品各製剤の製剤学的特性と使用感アンケートスコアとの関係

相関係数( $r$ )	使用感アンケートによるスコア <sup>7)</sup>			
	伸縮性 スコア (貼付中の動きやすさ)	粘着性 スコア (貼付中の剥がれやすさ)	貼り心地 スコア (効き目を含む)	剥離性 スコア (剥離時の剥がしやすさ)
ボールタック 粘着力	-0.72	<b>0.83</b>	-0.67	0.01
ピール剥離力	0.44	<b>-0.69</b>	<b>0.84</b>	0.12
透湿度	-0.55	0.73	-0.89	-0.13
伸長度	-0.25	0.58	-0.75	-0.43
剛軟度	0.09	-0.27	0.07	<b>0.79</b>

表 2 より、貼付剤における使用感差の中でも最も問題となる「貼付中の剥がれやすさ」はボールタック粘着力と正の相関、ピール剥離力と負の相関傾向が見られた。さらに「貼り心地」には、ピール剥離力と正の相関傾向が認められた。この他に、剛軟度と「剥離時の剥がしやすさ」を示す剥離性スコアに正の相関傾向があった。以上の解析結果から、貼付剤における使用感は各測定値から予想できる可能性が示唆された。

## 2. チモロールマレイン酸塩含有点眼剤における先発品および後発品各製剤の製剤特性<sup>2)</sup>

点眼剤を先発品から後発品に変更した患者のうち約 18%が「点眼しにくい」「眼に沁みるようになった」等の理由で、再び先発品へ切り替えたことが報告されている<sup>8)</sup>。本研究では、使用感が問題となりやすい高齢者に処方されることが多い緑内障用点眼剤の中で後発品数が最も多いチモロ

ールマレイン酸塩含有点眼剤を例にとり、先発品（チモプトール®）およびその後発品 7 剤、徐放性 DDS 製剤であるチモプトール®XE およびリズモン®TG に対し、内容液の pH、浸透圧比、表面張力および点眼剤から一滴を押し出すのに必要な力（スクイズ力）を測定した。さらにアンケート調査（n = 36）により点眼のしやすさについて 6 段階評価を行い、スクイズ力との相関を調べた。各内容液の物性測定結果は製剤によって異なり、pH 6.7~7.5、浸透圧比 1.0~1.5、表面張力 41~71 dyn/cm であった。いずれの製剤も pH あるいは浸透圧の差により刺激を感じる可能性は低いと考えられたが、表面張力が低い製剤は眼表面を乾燥させるとの報告があることから、乾燥を感じる可能性があるかと推察された。また、スクイズ力とアンケートによる点眼のしやすさを示すスコアは負の強い相関性（ $r = -0.90$ ）を示し（図 1）、滴下に必要な力が小さい程、点眼しやすいと感じることが明らかとなった。

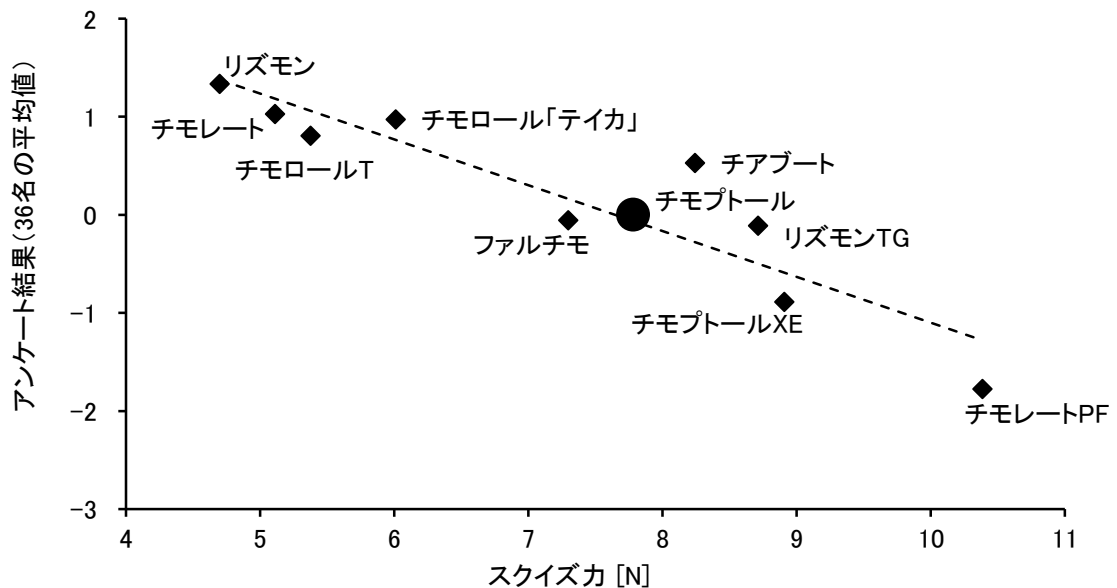


図 1 チモロールマレイン酸塩含有点眼剤の品および後発品各製剤の「点眼しやすさ」アンケート調査結果とスクイズ力との相関

以上の研究結果より、先発品あるいは後発品各製剤の製剤学的評価と実際の使用感との関連性を明らかにした。すなわち、貼付剤における「剥が

れやすさ」はピール粘着力、「貼り心地」はピール粘着力、「剥がしやすさ」は剛軟度、点眼剤における「点眼しやすさ」はスクイズ力との相関関係が明らかとなり、各測定値から使用感を予想できる可能性が示唆された。また、新規製剤評価法として貼付剤の伸長度および剛軟度測定方法を確立することができた。これらの評価方法は再現性、簡便性が高いことから、今後の研究や日本薬局方における製剤試験法としての活用が期待される。さらに、ケトプロフェン含有テープ剤、チモロールマレイン酸塩含有点眼剤については、先発品および全ての後発品の製剤特性を明らかにした。この情報を医療現場で活用することにより、後発品使用時に問題となる使用感に対する不満や不信感を防ぐことが可能になるだけでなく、先発品の使用感に対する不満を解消する後発品選択が可能であると考えられる。患者によって使用状況、使用感の好み、求める条件の優先事項は異なることから、薬剤師が各製剤の特性を把握することが重要である。その結果、患者一人一人に適した製剤を選択することが可能となり、アドヒアランスの向上につながると思われる。

本研究により得られた成果は、薬物治療における患者満足度の向上を叶えることができ、医療の質の向上に寄与できるものと考えられる。

## 【参考文献】

1. Wada Y., Kihara M., Nozawa M., Shimokawa K., Ishii F., *Drug Discov Ther.*, **9**, 229-233(2015).
2. 和田侑子, 野澤 充, 後藤美穂, 下川健一, 石井文由, *医療薬学*, **41**, 394-403(2015).
3. Wada Y., Ami S., Nozawa M., Goto M., Shimokawa K., Ishii F., *Drug Discov Ther.*, **10**, 88-92 (2016).
4. 和田侑子, 野澤 充, 後藤美穂, 下川健一, 石井文由, *薬局薬学*, **6**, 97-105 (2014).
5. 野澤 充, 和田侑子, 山崎紀子, 下川健一, 石井文由, *日本地域薬局薬学会誌*, **2**, 37-47 (2014).
6. 藤野圭司, *新薬と臨牀*, **62**, 2148-2158(2013).
7. 植松卓也, 小林淳司, 芹澤健一, 木下史一, 松浦 亨, 南雲昭人, 垣沼智之, 菅尾高裕, *日本病院薬剤師会雑誌*, **52**, 513-517(2016).
8. 菅原仁, 島森美光, 吉町昌子, 後藤輝明, 早瀬幸俊, *医薬品情報学*, **14**, 62-68 (2012).