

指装着型接触力センサーを用いた外用剤の新規製剤学的評価法

Novel Pharmaceutical Evaluation Method for Topical Medication Using Finger  
Device Type Contact Force Sensor

令和2年度 論文博士申請者 後藤美穂 (Goto, Miho)

指導教員 三田充男

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。しかし、後発品は先発医薬品（以下、先発品）とは主薬以外の基剤、添加剤、製法や容器が異なる理由から、使用感が同等とは限らない。特に、点眼剤及び皮膚外用剤では「容器からの出しやすさ」等の使用感の違いから、先発品から後発品への変更に支障をきたす例も報告されている。しかし、いずれの報告も著者あるいは所属機関と関連する後発品の1~2製品のみを選択しての限定された評価であり、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ため、後発品選択時に参考にしている情報としては不十分である。また、点眼剤の製剤学的な評価方法としては、倉本ら<sup>1)</sup>による一滴を押し出すのに必要な力についてデジタルフォースゲージ (DF) を用いたスクイズ力の測定方法が報告されているのみである。この方法は、容器を半球状のウレタン製球圧縮治具で両側から固定し、その一方をDFにより押し当てた力を測定するものであり、点眼時に実際に指にかかる力を測定する方法とは異なる。さらに測定条件により測定可能な剤形が限られている。そこで本研究では、指の指紋部を覆わず接触力を測定できる指装着型接触力センサー (Haptic Skill Logger : HapLog<sup>®</sup>) に着目した。HapLog<sup>®</sup>の測定原理は、物体に触れる際に指腹部に対して接触力が垂直に働くときに生じる指の(水平方向の)変形を計測することで、

指の接触面で生じている接触力を推定するものである(図1)。これまでに、美容技術者の施術における触動作<sup>2)</sup>や、筆を持つ動作<sup>3)</sup>を評価した研究報告があるが、医薬品評価に用いられた例は未

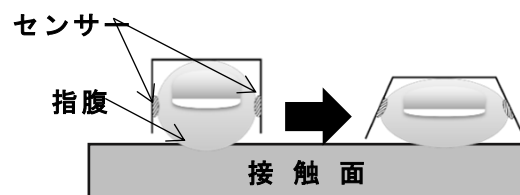


図1 HapLog<sup>®</sup>の測定原理

だ無い。そこで本研究では、HapLog<sup>®</sup>の外用医薬品使用感評価への応用を目的とし、モデル薬物としてヒアルロン酸ナトリウム含有点眼剤を用いて、HapLog<sup>®</sup>を用いたスクイズ力測定を行い、DFによるスクイズ力測定及び使用感アンケート調査の結果と比較することで、その有用性を評価した。また、テルビナフィン塩酸塩含有クリーム剤についても、HapLog<sup>®</sup>を用いたスクイズ力測定を行い、後発品を選択の際に用いることができる指標としての情報を収集した。

#### 1.ヒアルロン酸ナトリウム含有点眼剤の先発品および後発品各製剤のスクイズ力と製剤特性<sup>4)</sup>

眼科疾患の中でも特に患者数が多いドライアイの治療に汎用されているヒアルロン酸ナトリウム含有点眼剤を例にとり、先発品(ヒアレイン<sup>®</sup>点眼液 0.1%)及びその後発品 11 製剤に対し、点眼剤から一滴を押し出すのに必要な力(スクイズ力)を HapLog<sup>®</sup>及び DF を用いて測定した。HapLog<sup>®</sup>と DF のスクイズ力の関係を図 2 に示す。新たな測定法として検証した HapLog<sup>®</sup>と既存方法 DF とのスクイズ力の間には正の相関が認められた。HapLog<sup>®</sup>および DF を用いて測定したスクイズ力の平均値は、各々  $26.0 \pm 9.5$  N および  $15.8 \pm 3.7$  N であった。HapLog<sup>®</sup>の測定結果は DF と比較して有意に高値を示した ( $p < 0.01$ )。特に円柱容器が角柱容器よりも値が高くなる傾向が認められた。この結果は、スクイズ力を測定する際の接触面が、治具である DF と指である HapLog<sup>®</sup>の違いによるものと考えられた。

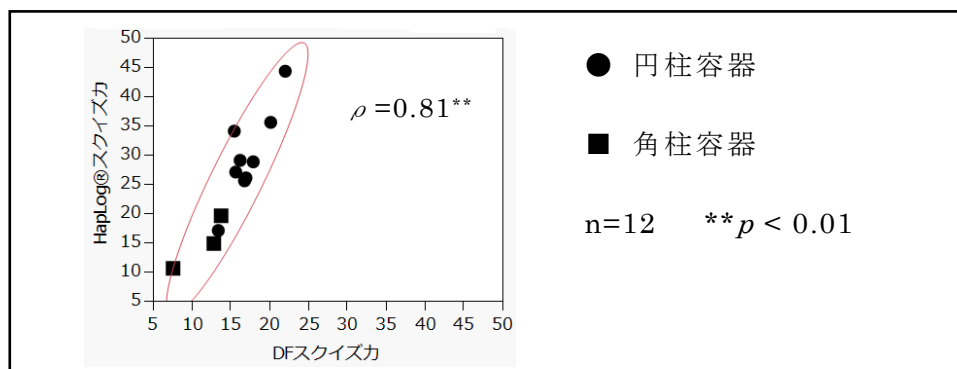


図2 HapLog®とDFのスクイズ力

すなわち、治具では容器との接触面が小さいため効率よく力が加わるが、指では容器との接触面が大きく、中心部から離れるほど力が加わる効率が悪い。そのため、指を使用した HapLog®のスクイズ力測定値が DF と比較して大きな値を示したと考えられる。また、スクイズ力の測定法と容器の形状の関係を、二元配置分散分析を用い解析した。その結果、角柱容器においては HapLog®とDFの間のスクイズ力に有意差を認めなかった。一方、円柱容器の場合は、HapLog®による測定値が DF と比較して有意に高値を示した ( $p < 0.01$ )。さらに、点眼のしやすさについて、視覚的アナログスケール (Visual Analogue Scale : VAS) を用いて、アンケート調査を実施し、その結果とスクイズ力測定における HapLog®および DF との関係について Spearman の相関係数 ( $\rho$ ) を用いて解析した結果を図3に示す。

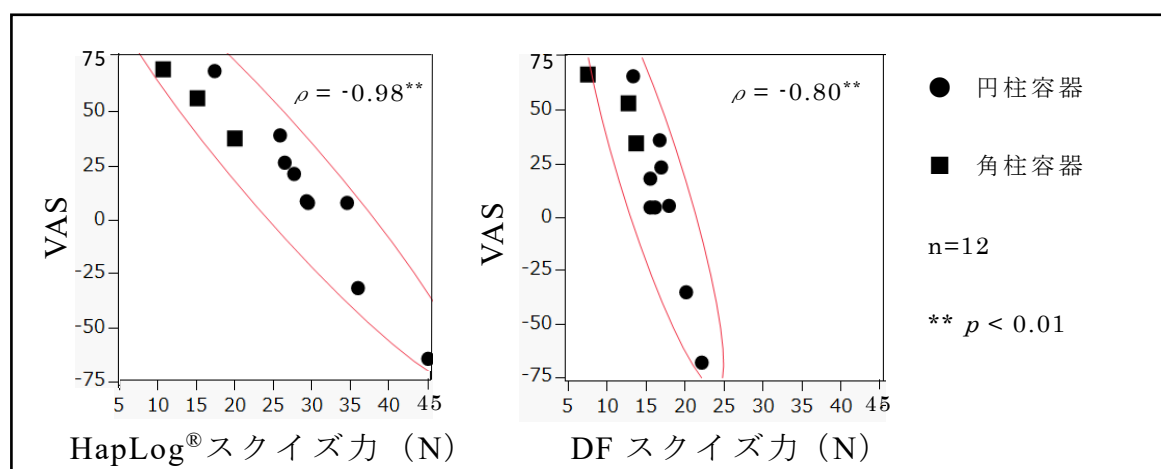


図3 スクイズ力測定方法の違いと使用感との関係

VAS に対して HapLog<sup>®</sup>および DF は共に負の相関を示し、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。さらに、HapLog<sup>®</sup>の方が DF に比べ強い相関関係が認められた。容器の形状による HapLog<sup>®</sup>と DF によるスクイズ力と、使用感を示す VAS との相関を表 1 に示す。円柱容器においては、HapLog<sup>®</sup>は DF と比較して VAS との強い相関が認められたことから、よりヒトの感覚と相関した測定値が得られることが明らかとなった。

表 1. 容器の形状による HapLog<sup>®</sup>と DF のスクイズ力と使用感との相関

容器の形状	HapLog <sup>®</sup>			DF		
	n	$\rho$	$p$	n	$\rho$	$p$
円柱容器	9	-0.98	<0.01**	9	-0.60	0.09
角柱容器	3	-1.0	<0.01**	3	-1.0	<0.01**

さらに、HapLog<sup>®</sup>によるスクイズ力に影響する製剤特性の因子について検討した結果、容器の材質に関してポリプロピレンはポリエチレンよりもスクイズ力が高かった ( $p<0.01$ )。一方、スクイズ力とノズル内径の間に正の相関 ( $\rho = 0.67; p<0.05$ )、容器の厚さとの間には負の相関傾向 ( $\rho = -0.57$ ) が認められ、スクイズ力は容器の材質、厚さ、ノズル内径に影響を受けていることが明らかとなった。

## 2. テルビナフィン塩酸塩含有クリームにおける先発品および後発品各製剤のスクイズ力と製剤特性<sup>5)</sup>

皮膚科疾患の中で最も患者数が多い皮膚真菌症の治療薬の中で、後発品数が最も多いテルビナフィン塩酸塩含有クリーム剤を例にとり、先発品(ラミシール<sup>®</sup>クリーム1% (ラミシール)) 及びその後発品12製剤について、HapLog<sup>®</sup>を用いてチューブ容器から1FTU (finger-tip unit) にあたる量 (約 0.5 g) のクリーム剤を絞り出すのに必要な力 (スクイズ力) を測定した。

また、各製剤を評価するために製剤特性としてスプレッドメーターによる展延性を測定した。各製剤のスクイズ力及びスプレッドメーターの測定結果を表2に示す。これらの結果から、スクイズ力は各製剤により大きく異なることが示された。

表2 各製剤のスクイズ力及びスプレッドメーターの測定結果

商品名 (略語)	スクイズ力 (N) n=7	傾き (延び: $\tan \alpha$ ) n=8	流動性 (y切片: cm) n=8	降伏値 (dyn/cm <sup>2</sup> ) n=8
ラミシール	12.9±0.5	0.21±0.03	3.11±0.20	128±14
VR	15.4±0.1**	0.05±0.03**	2.35±0.19**	1764±436**
MY	8.6±0.0**	0.14±0.04**	3.32±0.20	185±33**
FF	11.9±1.4	0.26±0.03	2.76±0.12**	131±34
SA	13.7±0.4	0.15±0.04	3.19±0.14	198±44**
TB	9.0±0.8**	0.19±0.04	2.98±0.11	174±51
NI	11.4±0.6	0.10±0.05**	3.14±0.27	290±57**
RM	12.0±0.4	0.15±0.03	2.93±0.18	255±21**
TN	10.3±1.2**	0.25±0.03	3.13±0.10	95±13
ME	11.1±0.4	0.17±0.04	2.89±0.22	230±39**
KR	8.0±1.3**	0.24±0.04	3.30±0.13	89±19
TI	9.9±0.3**	0.56±0.11**	2.84±0.17**	20±11**
JG	11.3±0.3	0.19±0.03	2.96±0.19	180±25**

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)

容器の素材が同じ金属である 12 製剤 (TB を除外) において、スクイズ力と降伏値 (半固形物が流動するために必要な力 (ずり応力)) は正の相関傾向 ( $\rho = 0.59$ ;  $p < 0.05$ ) を示した。降伏値は試料の容積を広がり直径で除することにより算出している ( $S_0 = 48PVG / \pi^2 \times D^5$ ;  $S_0$ : 降伏値,  $P$ : ガラス板の質量,  $V$ : 試料容量,  $G$ : 重力加速度,  $D$ : 200 秒の試料直径) ため、チューブから押し出し始める値を反映していると考えられ、スクイズ力と相関していることが示された。また、このスクイズ力は、製剤のレオロジー特性に影響を受けることが示唆された。以上のことより、これまでチューブからクリーム剤を出すのに必要な力を評価する方法は無かったが、本研究

により HapLog<sup>®</sup>を使用することにより評価可能であることが示された。

## **総括**

使用感に関する新規製剤学的試験法として HapLog<sup>®</sup>を検討した結果、既報のスクイズ力測定方法である DF と比較して、ヒトの使用感により近似した指標が得られることを見出し、今後試験法としての有用性が期待できる。また、今まで評価することができなかったクリーム剤のチューブから製剤を出すのに必要な力について HapLog<sup>®</sup>を用いて測定可能であることを示し、新たな評価法として初めて確立することができた。さらに、各物理化学的測定値とスクイズ力との関係性を解析し、点眼剤は容器の材質及び厚さとノズル内径に、クリーム剤では内容物のレオロジー特性に影響を受けていることを明らかにした。

本研究で選択したモデル製剤については、スクイズ力測定結果の他に、使用感に関わると考えられる物理化学的測定結果も含めて、先発品と比較した各後発品の製剤学的特性についての情報を集約することができた。今後、新たな製剤学的試験法として HapLog<sup>®</sup>を用いた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。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思われる。

## **《参考文献》**

1. 倉本美佳, 樋上智子, 高橋佳子, 檜垣文子, 山下典子, 合田昌子, 足立亜紀子, 室 親明, 橋本 肇, 濱口常男, 門林宗男, 医療薬学 **30**, 13-19 (2004).
2. Kakizawa M., IFSCC Magazine **2**, 101-105(2013).
3. Sugisaki T., Shoka-Shodo Education Reserch **29**, 69-78 (2015).
4. Goto M., Nozawa M., Wada Y., Shimokawa K., Ishii F., *Drug Discov Ther.* **14**, 14-20 (2020).
5. Nozawa M., Goto M., Wada Y., Kumazawa M., Shimokawa K., Ishii F., *Drug Discov Ther.* **12**, 16-20 (2018).