

口腔内崩壊錠の無包装での安定性と使用性に関する評価法： アムロジピンベシル酸塩製剤を用いた検討

堀 雄史,^{a,b} 吉田直子,^{b,c} 奥村友則,^d 岡村康史,^d 川上純一^{*,b}

Method for the Evaluation of the Stability and Usability after Opening Packages of Orally Disintegrating Tablets: Case of Amlodipine Besilate Products

Katsuhito HORI,^{a,b} Naoko YOSHIDA,^{b,c} Tomonori OKUMURA,^d
Yasufumi OKAMURA,^d and Junichi KAWAKAMI^{*,b}

^aCancer Education and Research Center, ^bDepartment of Hospital Pharmacy, Hamamatsu University
School of Medicine, 1-20-1 Handayama, Higashi-ku, Hamamatsu, Shizuoka 431-3192, Japan,

^cDrug Management and Policy, Faculty of Pharmacy, Institute of Medical, Pharmaceutical
and Health Sciences, Kanazawa University, Kakuma-machi, Kanazawa, Ishikawa 920-1192,

Japan, and ^dPharmaceutical Development Department, Sawai Pharmaceutical
Co., Ltd., 5-2-30 Miyahara, Yodogawa-ku, Osaka 532-0003, Japan

(Received January 22, 2010; Accepted April 5, 2010; Published online April 27, 2010)

Orally disintegrating (OD) tablets are widely used in clinical practice. However, drug information on the choice and dispensing based on their stability after opening packages and usability in patients and dispensaries is not sufficient. The aim of this study was to investigate possible evaluation methods of the stability and usability of amlodipine OD tablets. Additives of the brand were changed in April 2009, and therefore the previous and current forms and two generics, current and newly marketed (in November 2009) products of different firms, were used. OD tablets were stored at 25 °C and 75% relative humidity for 3 months after opening the packages, and their physicochemical properties were evaluated. Their weight, diameter, thickness, and color difference increased slightly from the initial state. The extent of the change in their hardness, disintegration time, and friability was different among products. These physicochemical changes were acceptable in dispensary practice. Storage after opening the packages did not affect their dissolution rate. The dissolution rate at the initial state of the current brand was slower than that of the previous one. All products used were able to be dispensed by an automatic tablet-packing machine and applied to the so-called simple suspension method for intubational administration. Sensory evaluation tests revealed no major difference in the oral disintegration time, taste, impression, and preference among products. In conclusion, the stability and usability of amlodipine OD tablets used in this study were examined using several methods, and they can be used equivalently from the stability and usability viewpoints.

Key words—oral disintegration; amlodipine; generic drug; stability; usability; automatic tablet-packing machine

緒 言

口腔内崩壊錠 (OD 錠) とは、口腔内で溶解又は崩壊させて服用できる錠剤である。¹⁾ OD 錠は適切な崩壊性を有しており、通常は口腔内で少量の水分により 30 秒程度の短い時間で崩壊し、そのまま嚥下できる製剤である。^{1,2)}

OD 錠にはいくつかの利点が挙げられる。服用す

る患者においては、外出先で飲用水がない時や、多剤服用の患者、普通錠の嚥下が困難な小児、高齢者、経管投与中の患者の場合など、様々な生活様式における使い易さ (使用性) の向上が期待できる。製薬企業においては、OD 錠の開発による剤形追加にはマーケット拡大や競合他製品との差別化を通じた PLCM (製品ライフサイクル・マネジメント) としてのメリットもあると考えられる。OD 錠の年次別上市品目数は、2007 年と 2008 年においてそれぞれ 15 品目と 17 品目であり、年により増減はあるが経年的には増加傾向にある。³⁾

OD 錠は、開発の時期、用いられている製造方

^a浜松医科大学がん教育研究センター、^b同医学部附属病院薬剤部、^c金沢大学医薬保健研究域薬学系国際保健薬学、^d沢井製薬株式会社製剤研究部

*e-mail: kawakami-ham@umin.ac.jp

法・技術，製剤上の特徴などから分類できる．具体的には，薬物の分散溶液を鋳型に充填して乾燥させた製剤（Zydis錠など），薬物と糖類の混合物を湿潤させて打錠・乾燥させた製剤（速崩錠など），一般的な乾式打錠で成形され，さらに崩壊剤等の添加や多孔質成形や錠剤強度の確保など技術的工夫を凝らした各製剤がある.^{2,4)}

OD錠には，強度，耐湿性，光安定性などを保った上で，易崩壊が可能となるという相反した製剤特性が求められる．多くのOD錠の製剤処方では，結合剤や成形性が高い糖類と，それが低い糖類（D-マンニトールなど）を組み合わせて賦形剤として使用されている.⁵⁾ また，崩壊物が口腔内や咽頭部付近に残存するため，実際の服用感も重要である．そのため，多くの製剤において苦味マスキングやフレーバー添加などの工夫やザラツキの低減が図られている.²⁾ さらに，製剤処方や粒子設計などの製剤・製法上の工夫については各製薬企業が特許を取得しているケースが多く，他社が製品開発を行う場合はそれらの回避が求められる．これらを考慮した設計を施した上で，新薬の剤形追加やジェネリック医薬品の開発においては生物学的同等性が必要である.^{4,6)} 特に，苦味マスキングや腸溶性などの目的で原薬コーティングを施している場合には，適切な消化管吸収や血中濃度を得るためには微粒子放出制御も求められる製造技術となる．

使用者の観点からは，OD錠には服用時のメリットがある一方で，デメリットも挙げられる.²⁾ 服用感（舌触り，口溶けのよさ，味，匂いなど）が当該患者には不快な場合が考えられる．また，調剤や管理の面では，開封後の保存可能な期間が短かったり，強度の観点から自動錠剤分包機を用いた一包化調剤が困難な製品がある．医療機関や調剤薬局におけるOD錠の採用や変更調剤に際しては，このような使用性は製剤選択に関する重要な情報である．

しかし，新薬の剤形追加やジェネリック医薬品の発売に際して，対照薬との同等性データは提供されても，対照薬以外の製品も含めた複合比較や，製品選択及び開封後の安定性に関する情報はほとんど提供されていない．近年においては，自動錠剤分包機の使用の可否^{7,8)} や，汎用されるファモチジン製剤を用いた服用感に関する使用性の検討⁹⁻¹²⁾ についてはいくつかの論文が公表されている．しかし，この

ようなOD錠の安定性や使用性について様々な手法で評価した研究や，多面的な評価に基づきOD錠の選択を論じた研究はわれわれが知る限りあまり報告されていない．したがって，単なる先発・ジェネリック医薬品での品質比較試験ではなく，開封後の安定性，自動錠剤分包機の使用可否，官能試験を含めてOD錠に関する様々な評価法について検討を行い，実際に複数ある製品の中からの選択を論じた新規性のある研究が必要と考えた．

本研究では，複数の製品を対象にOD錠の開封後の安定性や調剤及び服用時の使用性の評価法に関する検討を実施し，製品選択への有用性について考察することを目的とした．複合比較や製品選択を考察することが可能なモデル薬剤として，既に先発とジェネリックの製品が発売されており，2009年11月には新たな製品も発売されたアムロジピンベシル酸塩OD錠を用いた．

方 法

1. 試験薬剤 アムロジピンベシル酸塩OD錠2.5 mgと5 mgをモデル薬剤とした．先発医薬品であるアムロジン[®]OD錠（大日本住友製薬㈱，大阪）においては，2009年4月に製剤処方を大幅に変更しており，添加物としてメタクリル酸コポリマーLD，タルク，クロスカルメロースナトリウム，ポリソルベート80，水酸化ナトリウム，ヒプロメロース，クロスポビドン，ヒドロキシプロピルセルロース及びタウマチンを追加している.^{13,14)} そこで本研究では，アムロジン[®]OD錠2.5 mgと5 mgの旧製品（薬剤AとB）並びに現行品（薬剤CとD），既発売のアムロジピンOD錠「トーワ」2.5 mgと5 mg（薬剤EとF；東和薬品㈱，大阪），そして2009年11月に新発売されたアムロジピン製品の中からはアムロジピンOD錠「サワイ」2.5 mgと5 mg（薬剤GとH；沢井製薬㈱，大阪）を検討対象とした．薬剤A，B，C，D，E及びFは購入し，薬剤GとHは沢井製薬より提供されたものを使用した．使用した薬剤A，B，C，D，E，F，G及びHのロット(Lot.)はそれぞれ1008C，1008C，2004F，2005C，A013，A030，6170101及び6170101であった．

2. 無包装での安定性 PTPシートより取り出した錠剤を恒温恒湿器（温度25°C，相対湿度75%，アドバンテック東洋㈱，東京）内で保管した．

開封直後である保管前（イニシャル）と保管 1, 2 及び 3 ヶ月後の錠剤を用いて以下の項目について検討した。なお、溶出試験にはイニシャルと 2 ヶ月間保存後の錠剤を用いた。

2-1. 性状試験（色調・重量・形状） 錠剤の色調は、約 500 ルクスの蛍光灯下において目視により観察するとともに、分光式色差計（SE-2000, 日本電色工業㈱, 東京）を用いて測定した。以下の Eq. (1) に従って各薬剤のイニシャルを基準に色差（color difference, ΔE ）を算出した。試験数（ n ）については $n=5$ とした。

$$\Delta E = [(\Delta L)^2 + (\Delta a)^2 + (\Delta b)^2]^{1/2} \quad (1)$$

ただし、 L は明度、 a は色度（+：赤色度、-：緑色度）、 b は色度（+：黄色度、-：青色度）を示す。

錠剤の重量は電子天秤（AUW220D, ㈱島津製作所, 京都）を用いて測定した。 $n=20$ とした。形状として、刻印・割線の有無や錠剤全形を目視により観察するとともに、薬剤の直径と中央部の厚みをダイヤルシクネスゲージ（G 型, 尾崎製作所, 東京）を用いて測定した。 $n=5$ とした。

2-2. 理化学試験（硬度・崩壊・摩損度） 錠剤の硬度は、シュロイニゲル錠剤硬度計（MODEL6D, Dr. Schleuniger Pharmatron AG, Solothurn, Switzerland）を用いて測定した。 $n=5$ とした。

錠剤の崩壊性は、第 15 改正日本薬局方の崩壊試験法に準じて検討した。¹⁵⁾ 崩壊試験器（HM-4D, 宮本理研工業㈱, 大阪）を用いて、水を試験液とし、温度 $37 \pm 2^\circ\text{C}$ 、補助盤なしの条件で各錠剤の崩壊時間を測定した。 $n=6$ とした。

摩損度については、はじめに錠剤 20 個の重量を精密に測定した。そして、摩損度試験器（TFT-120, 富山産業㈱, 大阪）を用いて、ドラムを 25 rpm で 20 min 回転（計 500 回転）させた後に再び錠剤の重量を測定した。この摩損操作による重量差を操作前の重量で除することにより、摩損度（%）を算出した。

2-3. 溶出試験 日本薬局方外医薬品規格第 3 部（厚生労働省医薬食品局長, 日本薬局方外医薬品規格第三部の一部改正について, 薬食発第 1228001 号, 平成 18 年 12 月 28 日）のアムロジピンベシル酸塩錠に係る溶出試験の方法に従った。¹⁶⁾ なお、この試験法の溶出規格（アムロジピンとして表示量

2.5 mg では規定時間 15 min で溶出率 75% 以上、表示量 5 mg では規定時間 30 min で溶出率 75% 以上）は普通錠に適用されるものであるため、OD 錠について検討した本研究では公的規格に対する適否ではなく参考として本試験法を使用した。溶出試験器（NTR-6100A, 富山産業㈱, 大阪）を用いて、水を試験液とし、回転数 75 rpm、試験液 900 ml、温度 $37.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ の条件で試験を実施した。 $n=6$ とした。

3. 全自動錠剤分包機を用いた調剤 イニシャルの錠剤と、PTP シートより取り出して恒温恒湿器（温度 25°C 、相対湿度 75%）内で 14 日間保管した錠剤を使用した。全自動錠剤分包機（YS-TR-330/260FDS II, 湯山製作所, 豊中）を用いて錠剤をセロポリ紙（レンゴー㈱, 大阪）に分包（1 錠/包）した。

3-1. 錠剤落下の影響 全自動錠剤分包機の最上段（5 段目）と最下段（1 段目）のカセットから錠剤をそれぞれ 30 錠落下させて分包した。この際の落下距離は、それぞれ約 100 cm と約 15 cm で、落下後の接触部位の材料は ABS 樹脂であった。分包された錠剤について目視検査により破損の有無を確認した。分包紙内と全自動錠剤分包機の観察可能な落下経路についても破片の有無を確認した。

3-2. 分包後の安定性 イニシャルの錠剤を分包し、恒温恒湿器（温度 25°C 、相対湿度 75%）内で保管した。保管 7, 14 及び 28 日後に分包紙より錠剤を取り出して、先に記した性状試験（色調・重量・厚さ）と理化学試験（硬度のみ）を実施した。 $n=5$ とした。

4. 官能試験 健康成人 21 名（男性 13 名、女性 8 名；年齢分布は 20, 30, 40, 50 及び 60 歳代がそれぞれ 4, 5, 6, 5 及び 1 名）を対象とした。本試験にはイニシャルの錠剤を用いた。2.5 mg 錠（薬剤 A, C, E 及び G）と 5 mg 錠（薬剤 B, D, F 及び H）を各群として、群内における薬剤の服用順は被験者の自由とした。被験者には試験薬がアムロジピン OD 錠であることは説明したが、使用した製品の名称や製造販売会社名は伝えなかった（なお、製品毎に色調や形状は異なるので厳密には被験者に対して盲検化はされていない）。同一日には 1 つの群（4 薬剤分）について試験を 1 回実施し、試験の間隔は 1 時間以上空けた。

錠剤を 1 錠舌の上に置いて舌と上顎で挟んだ（こ

の時点を口腔内崩壊の開始とした)。唾液を含ませて錠剤を舐めながら崩壊させた。その際に唾液は飲み込まず、口中に溜めるようにした。錠剤が徐々に崩壊して塊が潰れた時点が口腔内崩壊の終了とした。被験者自身にストップウォッチを持たせて口腔内崩壊の開始から終了までの時間を計測した。崩壊時間の計測後は直ちに崩壊した顆粒や粉末を含む口腔内の唾液を吐き出し、多量の水で口腔内をすすいだ。その後、服用した薬剤とその味（清涼感、甘さ、苦味）、服用感（ザラツキ、粉っぽさ）及び嗜好性について無記名アンケートにより直ちに評価した。味と服用感は以下のようにスコア化した：清涼感：1. 強すぎる、2. やや強い、3. ちょうどよい、4. 特に強さを感じない。甘さ：1. 甘すぎる、2. やや甘い、3. ちょうどよい、4. 特に甘さを感じない。苦味：1. 強い苦味を感じる、2. やや苦味を感じるが服用に問題ない、3. 苦味を感じない。ザラツキ：1. ザラツキを感じる、2. ややザラツキを感じる、3. ザラツキをほとんど感じない。粉っぽさ：1. 粉っぽさを感じる、2. やや粉っぽさを感じる、3. 粉っぽさをほとんど感じない。嗜好性については「服用するとしたら、どのサンプルを服用したいですか」の問に対して、各群の4つの薬剤と「どれを服用してもよい」及び「どれも服用したくない」の6つの選択肢から複数回答可として回答を選択した。

官能試験は、ヘルシンキ宣言の精神を遵守し、浜松医科大学「臨床研究に関する倫理指針」に従い、「医の倫理委員会」の承認を受けて実施した。被験者には本研究の実施計画、研究の意義、考えられる有害反応及び試験への参加中止の自由について口頭と文書で説明し、自由意志に基づく参加への同意を文書で得た。

ヒトにおいて測定した口腔内崩壊時間の参考として吸水速度試験も行った。水 10 ml で濡らした直径 90 mm の濾紙（東洋濾紙㈱、東京）上に錠剤を静置し、目視により錠剤全体が湿潤するまでの吸水時間を測定した。n=6 とした。

5. 簡易懸濁法 簡易懸濁法とは、錠剤粉砕やカプセル開封をせずに錠剤・カプセル剤をそのまま温湯に崩壊懸濁させて経管投与する方法である。¹⁷⁾ 本試験にはイニシャルの錠剤を用いた。錠剤 1 錠をシリンジ（テルモカテーテルチップシリンジ；テル

モ㈱、東京）に入れ、約 55°C のぬるま湯 20 ml を吸い取り、数回転倒混和した。目視により錠剤が崩壊するまでの時間を測定し、懸濁状態を観察した。薬物の経管投与に使用されるチューブ（8 Fr.、外径 2.7 mm、フィーディングチューブ；テルモ㈱、東京）を用いた。懸濁液の通過性に基き経管投与の可能性を評価した。n=6 とした。

6. 統計解析 複数回の試行により得られた数値結果は、吸水時間と崩壊度を除いて平均値±標準偏差（mean±S.D.）で示した。吸水時間は最小値から最大値までの区間で、崩壊度についてはイニシャルの結果は最小値から最大値までの区間、保管の影響は中央値の変化で示した。統計解析では、重量、形状及び硬度に関する保管の影響と、官能試験での口腔内崩壊時間の薬剤間比較について、Bonferroni 法による多重比較を行い統計的有意性の有無を危険率（*p*）5%及び1%以下によって検定した。

結 果

1. 無包装での安定性 イニシャル時点における色調（目視）は、薬剤 A と B 及び薬剤 C と D ではともに薄い淡黄色、薬剤 E と F では淡黄色、薬剤 G と H では淡橙色であった。保管 1, 2 及び 3 ヶ月後における色調（目視）に変化はなかった。

形状（目視）については、識別コードがすべての錠剤に付与されており、薬剤 A と B 及び薬剤 C と D にはそれぞれ DS/571 と DS/572、薬剤 E と F にはそれぞれ Tw/510 と Tw/513、薬剤 G と H はそれぞれ SW/A1 と SW/A2 の文字が刻まれていた。すべての 5 mg 錠（薬剤 B, D, F 及び H）において、割線が識別コードのある面に刻まれていた。すべての 5 mg 錠ではその裏面に 5 が刻まれていたが、2.5 mg 錠では薬剤 E と G には 2.5 が刻まれている一方で薬剤 A と C にはなかった。錠剤全形として、横から見ると中央が厚くて周辺が薄く、正面からは円形な錠剤であった（カラテ錠のような形状ではなかった）。保管 1, 2 及び 3 ヶ月後において形状（目視）はほとんど変化がなかった。

イニシャルにおける 2.5 mg 錠（薬剤 A, C, E 及び G）と 5 mg 錠（薬剤 B, D, F 及び H）の重量、直径、厚み、硬度、崩壊時間及び摩損度をまとめて Table 1 に示す。同一製品の現行品（薬剤 C と D）を旧製品（薬剤 A と B）と比較すると、重量や形

Table 1. Initial Physicochemical Properties and Conditions of Amlodipine OD-tablets

OD tablets	A	C	E	G	B	D	F	H
Amlodipine (mg)	2.5	2.5	2.5	2.5	5	5	5	5
Weight (mg)	85.0±0.4	79.9±0.6	150.2±0.7	84.2±0.4	120.0±0.7	119.6±0.6	204.8±0.7	119.6±0.5
Diameter (mm)	6.05±0.00	6.04±0.00	7.57±0.00	6.04±0.00	7.05±0.01	7.04±0.00	8.56±0.01	7.05±0.00
Thickness (mm)	2.84±0.01	2.72±0.01	3.24±0.01	2.84±0.00	3.01±0.01	3.03±0.00	3.47±0.01	3.00±0.01
Hardness (kg)	3.4±0.3	4.4±0.3	4.7±0.2	4.5±0.2	3.5±0.1	5.1±0.2	7.9±0.3	5.9±0.5
Disintegration time (s)	20–23	26–31	26–32	21–25	20–22	26–34	24–31	23–27
Friability (%)	0.45	0.38	0.00	0.27	0.88	0.55	0.15	0.35

状（直径・厚み）はほとんど変わらないが、薬剤 C と D では薬剤 A と B よりも硬度が上昇しており（それぞれ 3.4 から 4.4 kg, 3.5 から 5.1 kg に）、崩壊時間が長くなる傾向にあった（それぞれ 20–23 から 26–31 s, 20–22 から 26–34 s に）。各規格（2.5 mg と 5 mg）毎に薬剤を比較すると、薬剤 E と F は、それぞれ薬剤 C と G 及び D と H よりも重量や形状が大きく摩損度は小さかった。崩壊時間は、薬剤間で多少の差はあるものの概して 20 s から 30 s 前後であり、著しい違いはなかった。

保管 1, 2 及び 3 ヶ月後における 2.5 mg 錠（薬剤 A, C, E 及び G）と 5 mg 錠（薬剤 B, D, F 及び H）の色調、重量、直径、厚み、硬度、崩壊時間及び摩損度のイニシャルからの変化をそれぞれ Table 2 (A) と 2 (B) に示す。色調に関して、すべての薬剤でイニシャルとの色差は 1 前後の値であり、経日的な増加はなかった。重量、直径及び厚みは、すべての薬剤でわずかに増加（最大で薬剤 C の約 105%）したものの、経日的な増加はなかった。硬度は、薬剤 A と B 及び C と D ではそれぞれイニシャルから 37–50% 及び 35–41% 低下したが、薬剤 E では低下はみられず、薬剤 F 及び G と H でもそれぞれ 10–18% 及び 16–24% 低下とその割合は小さかった。硬度の経日的な低下はなかった。崩壊時間は、すべての薬剤で短くなったが、薬剤 G と H ではイニシャルの 68–78% と短縮の程度は小さい傾向にあった。摩損度について、薬剤 A と B, 薬剤 C と D, 薬剤 E と F 及び薬剤 G と H のイニシャルからの摩損度の差はそれぞれ約 1.1–1.4%, 0.9–1.2%, 0.3–0.6% 及び 0.7–0.9% であり、すべての薬剤でわずかに上昇した。摩損度の経日的な増加はなかった。

イニシャルにおける 2.5 mg 錠（薬剤 A, C, E 及び G）と 5 mg 錠（薬剤 B, D, F 及び H）の溶出率-時間曲線をそれぞれ Fig. 1 (A) と 1 (B) に示す。図

中の破線は参考値（75%以上）として普通錠での溶出規格（2.5 mg 錠では 15 min, 5 mg 錠では 30 min）を示す。薬剤 A と B では、15 min の溶出率はそれぞれ 64% と 72% であったが、30 min までに 75% 以上の溶出率が得られた。薬剤 C と D では、15 min の溶出率はそれぞれ 49% と 52% であり、30 min の溶出率はそれぞれ 53% と 55% であった。薬剤 E と G では 15 min の溶出率は 75% 以上（それぞれ 78% と 77%）、薬剤 F と H では 30 min の溶出率は 75% 以上（それぞれ 87% と 86%）であった。

次に、各薬剤 A–H のイニシャルと保管 2 ヶ月後での溶出率-時間曲線を Figs. 2 (A)–(H) に示す。図中の破線は Fig. 1 と同様である。薬剤 A と C では 2 ヶ月後の方がイニシャルよりも溶出率がわずかに高くなる傾向（薬剤 A の 15 min : 64% が 72%, 薬剤 C の 30 min : 53% が 57%）にあったが、その他の薬剤 B, D, E, F, G 及び H ではイニシャルと 2 ヶ月後との間で溶出率はほとんど変わらず、イニシャルで検討した普通錠の溶出規格との関係も同様であった。

2. 全自動錠剤分包機を用いた調剤 錠剤落下の影響については、分包されたすべての薬剤 A–H において目視確認できる破損は認められなかった。また、検討に用いた分包紙内と全自動錠剤分包機内にも目視確認できる破片はなかった。

分包後の安定性として、保管 7, 14 及び 28 日後における 2.5 mg 錠（薬剤 A, C, E 及び G）と 5 mg 錠（薬剤 B, D, F 及び H）の色調、重量、厚み及び硬度のイニシャルからの変化をそれぞれ Table 3 (A) と 3 (B) に示す。色調に関して、すべての薬剤でイニシャルとの色差は 1 又はそれ以下の値であった。重量については、保管 7, 14 及び 28 日後の薬剤 A, 保管 7 日と 14 日後の C, 保管 14 日と 28 日後の薬剤 B, 保管 14 日後の薬剤 H では変化はなか

Table 2A. Changes in Physicochemical Properties and Conditions of Amlodipine OD-tablets of 2.5 mg

OD tablets	A			C		
	30	60	90	30	60	90
Color difference (ΔE)	1.25	1.04	1.28	1.33	1.34	1.41
Weight (%)	101.1 \pm 0.6**	101.3 \pm 0.5**	101.4 \pm 0.6**	101.4 \pm 0.6**	101.3 \pm 0.5**	101.4 \pm 0.8**
Diameter (%)	101.2 \pm 0.1**	101.2 \pm 0.1**	101.3 \pm 0.1**	101.2 \pm 0.1**	101.3 \pm 0.1**	101.3 \pm 0.1**
Thickness (%)	102.8 \pm 0.5**	102.8 \pm 0.2**	103.2 \pm 0.8**	104.8 \pm 0.4**	104.4 \pm 0.3**	104.8 \pm 0.4**
Hardness (%)	50.0 \pm 3.6**	50.0 \pm 2.9**	52.9 \pm 4.2**	61.4 \pm 4.1**	59.1 \pm 3.4**	56.8 \pm 3.7**
Disintegration (% to the initial)	58.1	60.5	58.1	45.6	43.9	42.1
Friability (difference from the initial; %)	1.35	1.17	1.14	1.21	0.92	0.97

OD tablets	E			G		
	30	60	90	30	60	90
Color difference (ΔE)	1.11	1.26	1.04	0.84	1.07	0.80
Weight (%)	102.5 \pm 0.5**	102.5 \pm 0.5**	102.2 \pm 0.5**	101.8 \pm 0.4**	101.7 \pm 0.5**	101.5 \pm 0.6**
Diameter (%)	101.1 \pm 0.0**	101.1 \pm 0.1**	101.2 \pm 0.1**	100.5 \pm 0.0**	100.5 \pm 0.1**	100.5 \pm 0.1**
Thickness (%)	104.0 \pm 0.3**	103.7 \pm 0.3**	104.0 \pm 0.3**	102.1 \pm 0.4**	101.8 \pm 0.0**	102.1 \pm 0.4**
Hardness (%)	97.9 \pm 2.8	102.1 \pm 2.8	104.3 \pm 1.8	80.0 \pm 3.7**	77.8 \pm 7.5**	84.4 \pm 4.0**
Disintegration (% to the initial)	53.4	56.9	55.2	67.4	78.3	76.1
Friability (difference from the initial; %)	0.55	0.43	0.45	0.90	0.73	0.87

** , $p < 0.01$ vs. the initial.

Table 2B. Changes in Physicochemical Properties and Conditions of Amlodipine OD-tablets of 5 mg

OD tablets	B			D		
	30	60	90	30	60	90
Color difference (ΔE)	1.28	1.03	0.78	1.30	1.19	1.18
Weight (%)	101.3 \pm 0.4**	101.3 \pm 0.5**	101.0 \pm 0.5**	101.7 \pm 0.5**	101.8 \pm 0.6**	101.8 \pm 0.7**
Diameter (%)	101.0 \pm 0.1**	101.3 \pm 0.2**	101.0 \pm 0.1**	101.3 \pm 0.1**	101.3 \pm 0.1**	101.3 \pm 0.1**
Thickness (%)	103.0 \pm 0.3**	102.7 \pm 0.1**	103.0 \pm 0.4**	104.0 \pm 0.3**	103.6 \pm 0.3**	104.0 \pm 0.3**
Hardness (%)	57.1 \pm 3.1**	57.1 \pm 3.1**	62.9 \pm 1.3**	62.7 \pm 3.9**	64.7 \pm 2.2**	62.7 \pm 4.5**
Disintegration (% to the initial)	69.0	66.7	57.1	48.3	66.7	55.0
Friability (difference from the initial; %)	1.32	1.26	1.36	1.06	0.89	0.95

OD tablets	F			H		
	30	60	90	30	60	90
Color difference (ΔE)	0.98	0.73	1.41	1.01	0.94	0.77
Weight (%)	101.7 \pm 0.5**	101.5 \pm 0.4**	101.8 \pm 0.4**	101.5 \pm 0.4**	101.4 \pm 0.4**	101.5 \pm 0.4**
Diameter (%)	100.8 \pm 0.1**	100.9 \pm 0.2**	100.8 \pm 0.1**	100.4 \pm 0.1**	100.4 \pm 0.0**	100.4 \pm 0.1**
Thickness (%)	103.2 \pm 0.2**	102.9 \pm 0.2**	103.2 \pm 0.3**	101.7 \pm 0.4**	101.7 \pm 0.2**	102.0 \pm 0.1**
Hardness (%)	82.3 \pm 3.3**	89.9 \pm 3.3**	87.3 \pm 6.4**	76.3 \pm 4.9**	79.7 \pm 5.2**	83.1 \pm 4.4**
Disintegration (% to the initial)	43.6	61.8	56.4	72.0	76.0	74.0
Friability (difference from the initial; %)	0.39	0.34	0.38	0.87	0.73	0.74

** , $p < 0.01$ vs. the initial.

った。その他の保管日数や薬剤ではわずかな重量の増加（最大で薬剤 E と D の約 102%）があった。厚みについては、薬剤 A 以外のすべての薬剤においてわずかな増加（最大で薬剤 C の約 104%）があ

った。検討した色調、重量及び厚みの項目の増減に経日的な変化はなかった。

硬度については、薬剤 E において保管 7 日と 14 日後に約 12% 低下したが、28 日後には有為な低下

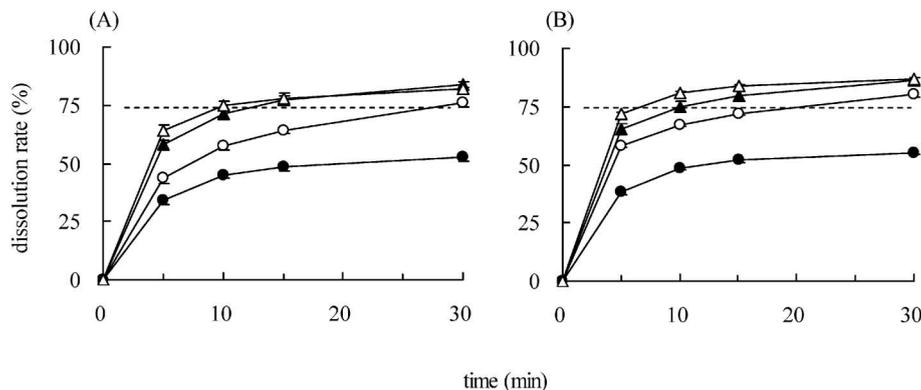


Fig. 1. Dissolution Rate-time Profiles of Amlodipine OD-tablets of 2.5 mg (A) and 5 mg (B)

In panel (A): product A, open circle; product C, closed circle; product E, open triangle; and product G, closed triangle. In panel (B): product B, open circle; product D, closed circle; product F, open triangle; and product H, closed triangle. Dissolution tests were performed with a paddle method (75 rpm) in 900 ml of water as an eluate. Data present mean \pm S.D. of 6 experiments.

はなかった。薬剤 A と B, 薬剤 C と D, 薬剤 F 及び薬剤 G と H においては, それぞれ約 19–29%, 23–32%, 14–25% 及び 16–26% 低下した。硬度の経日的な低下はなく, 薬剤全体を通じて保管 28 日後の方が 14 日後よりも低下の割合が小さい傾向にあった (薬剤 B を除く)。

3. 官能試験 薬剤 A, B, C, D, E, F, G 及び H の口腔内崩壊時間は, それぞれ 31.1 ± 11.9 s, 23.4 ± 8.5 s, 24.1 ± 6.0 s, 30.0 ± 9.9 s, 31.4 ± 9.6 s, 31.5 ± 10.7 s, 24.1 ± 7.9 s 及び 26.3 ± 6.7 s であり, 薬剤間で有意な差はみられなかった。別に検討した薬剤 A, B, C, D, E, F, G 及び H の吸水時間は, それぞれ 71–83 s, 99–110 s, 151–176 s, 225–260 s, 100–108 s, 58–66 s, 33–41 s 及び 56–62 s であった。

服用後の味 (清涼感, 甘さ, 苦味) と服用感 (ザラツキ, 粉っぽさ) に関する回答を Table 4 に示す。清涼感については, 薬剤 A, B 及び D では「特に強さを感じない」の回答が多かったが, 薬剤 C, E, F, G 及び H では「ちょうどよい」の回答が多かった。また, 薬剤 A と B, C と D, E と F 及び G と H の各製品内で比較すると, 小型の 2.5 mg 錠 (薬剤 A, C, E 及び G) の方が「やや強い」の回答が多かった。甘さについては, 薬剤 A では「特に甘さを感じない」の回答が多かったが, その他の薬剤では「ちょうどよい」の回答が多かった。苦味については, 薬剤 A, B, E, F, G 及び H では「やや苦味を感じるが服用に問題ない」の回答が多かったが, 薬剤 C と D では「苦味を感じない」の回答が多かった。ザラツキと粉っぽさについては, 薬剤 E と

F ではそれらを「やや感じる」の回答が多かったが, その他の薬剤ではそれらを「ほとんど感じない」の回答が多い傾向であった。

嗜好性について, 2.5 mg 錠では「薬剤 A」「薬剤 C」「薬剤 E」「薬剤 G」「どれを服用してもよい」及び「どれも服用したくない」の回答数は, それぞれ 5, 10, 3, 8, 4 及び 0 であった。5 mg 錠では「薬剤 B」「薬剤 D」「薬剤 F」「薬剤 H」「どれを服用してもよい」及び「どれも服用したくない」の回答数は, それぞれ 3, 9, 5, 6, 4 及び 0 であった。

4. 簡易懸濁法 イニシャルにおける薬剤 A, B, C, D, E, F, G 及び H の崩壊時間は, それぞれ約 30, 30, 30, 30, 60, 60, 20 及び 20 s であった。すべての薬剤 A–H において, 均一な懸濁状態が観察され, チューブの通過性は良好であり経管投与は可能と評価された。

考 察

本研究では, 4 種類のアムロジピンベシル酸塩 OD 錠を用い, 無包装での安定性と調剤及び服用時の使用性について様々な評価方法で検討を行った。安定性については, 色調・重量・形状に係る性状試験, 硬度・崩壊・摩損度に係る理化学試験及び溶出試験を実施した。使用性については, 全自動錠剤分包機を用いた調剤, 簡易懸濁の可否, OD 錠の服用性に関する官能試験及び吸水速度に関する検討を行った。なお原薬自体の安定性はインタビューフォーム¹⁴⁾に記載されているが, 原薬が製剤化により不安定になることは想定しづらいためその安定性について

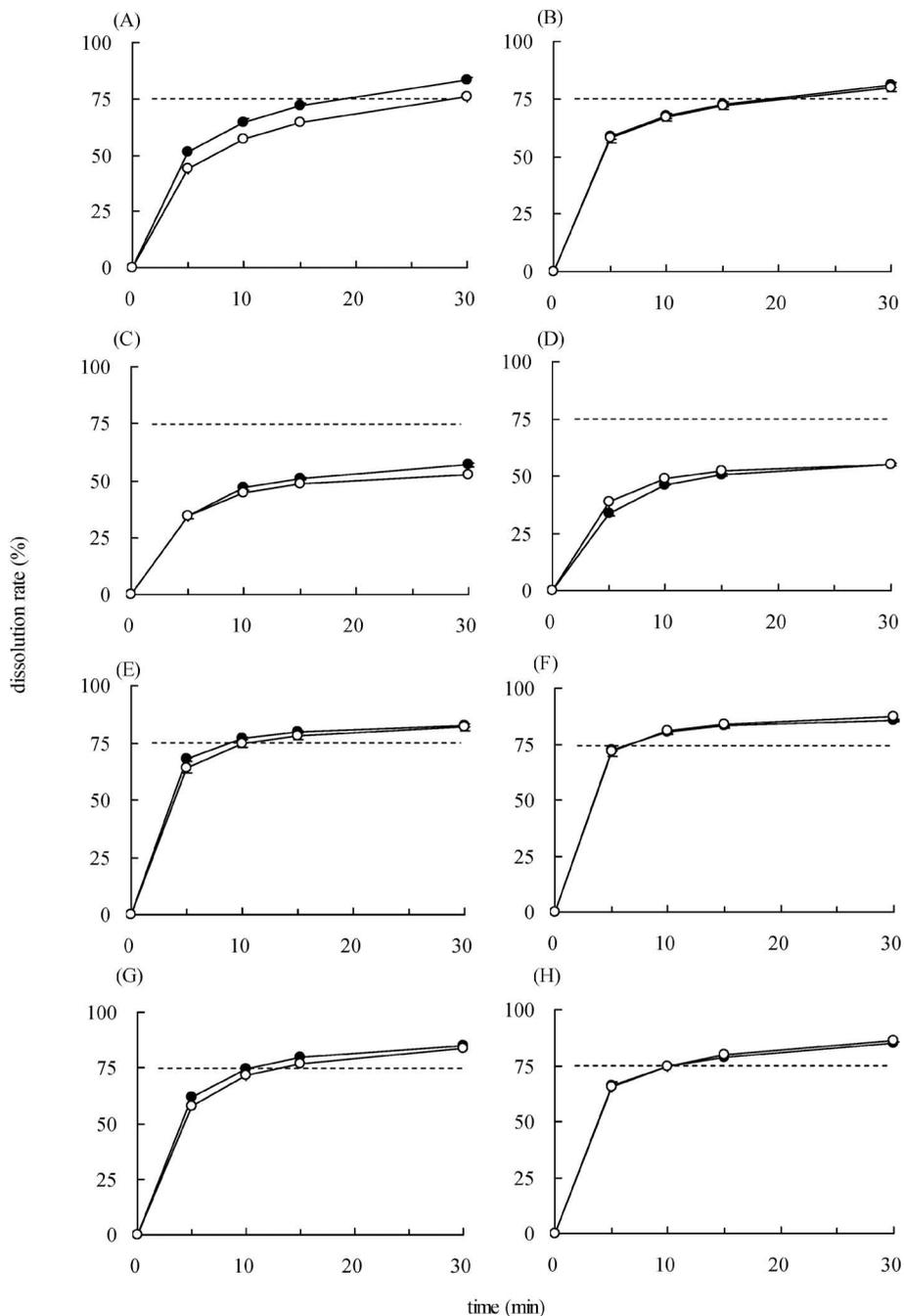


Fig. 2. Dissolution Rate-time Profiles of Amlodipine OD-tablets

The initial stage (open circles) and two-month after the opening packages (closed circles). Panels (A) to (H) illustrate the dissolution data of product A to H, respectively. Dissolution tests were performed with a paddle method (75 rpm) in 900 ml of water as an eluate. Data present mean \pm S.D. of 6 experiments.

は検討しなかった。

色調について、本研究では目視による観察に加えて分光式色差計を用いた。 ΔE と色の違いの許容範囲との関係については、その値が0.8以下では目視でほとんど差が感じられない、0.8から1.6でわずかに差を感じる、1.6から3.2では容易に差を感じる程度（一般的な標準色見本と試料色との目視判定による許容色差範囲）とされている。¹⁸⁾ 本研究では

無包装での安定性と自動錠剤分包後の安定性に関して得られた色差はともに1.6未満であったため、目視と同様に保管により色調の変化はなかったと考えられる。

重量、直径及び厚みに及ぼす保管の影響については、一部の保管日数や薬剤では影響はみられなかったが、その他の日数や薬剤ではわずかにこれらが増加した。保管後の経日的な変化はなかったことか

Table 3A. Changes in Physicochemical Properties and Conditions of Amlodipine OD-tablets of 2.5 mg after Automatical Packing

OD tablets	A			C		
	7	14	28	7	14	28
Color difference (ΔE)	0.84	0.62	0.87	0.81	0.86	0.88
Weight (%)	100.6 \pm 0.3	100.4 \pm 0.4	100.5 \pm 0.2	100.6 \pm 0.7	100.5 \pm 0.4	101.2 \pm 1.0*
Thickness (%)	101.4 \pm 0.4	101.7 \pm 0.4	101.7 \pm 0.3	103.3 \pm 0.3**	103.6 \pm 0.4**	103.6 \pm 0.5**
Hardness (%)	76.9 \pm 3.8**	76.9 \pm 5.7**	80.8 \pm 1.7**	69.2 \pm 4.7**	74.4 \pm 4.7**	76.9 \pm 3.3**

OD tablets	E			G		
	7	14	28	7	14	28
Color difference (ΔE)	0.74	0.85	0.98	0.70	0.84	0.86
Weight (%)	102.1 \pm 0.5**	101.9 \pm 0.2**	101.5 \pm 0.4**	101.4 \pm 0.4**	101.1 \pm 0.5**	101.2 \pm 0.3**
Thickness (%)	102.8 \pm 0.3**	103.1 \pm 0.3**	103.1 \pm 0.3**	101.4 \pm 0.2**	101.0 \pm 0.2**	101.4 \pm 0.2**
Hardness (%)	88.5 \pm 4.2**	88.5 \pm 1.7**	94.2 \pm 4.4	82.2 \pm 2.5**	80.0 \pm 4.3**	84.4 \pm 3.0**

*, $p < 0.05$ vs. the initial; and **, $p < 0.01$ vs. the initial.

Table 3B. Changes in Physicochemical Properties and Conditions of Amlodipine OD-tablets of 5 mg after Automatical Packing

OD tablets	B			D		
	7	14	28	7	14	28
Color difference (ΔE)	0.62	0.75	0.72	0.57	0.53	0.43
Weight (%)	101.1 \pm 0.5*	100.6 \pm 0.7	100.7 \pm 0.5	101.6 \pm 0.7**	101.5 \pm 0.6**	102.1 \pm 0.4**
Thickness (%)	101.3 \pm 0.3**	101.0 \pm 0.4**	101.3 \pm 0.3**	103.0 \pm 0.1**	103.3 \pm 0.4**	103.3 \pm 0.2**
Hardness (%)	77.4 \pm 4.2**	77.4 \pm 3.5**	71.0 \pm 2.7**	68.1 \pm 2.3**	68.1 \pm 3.9**	72.3 \pm 2.9**

OD tablets	F			H		
	7	14	28	7	14	28
Color difference (ΔE)	0.78	1.00	0.82	0.87	0.95	0.77
Weight (%)	101.4 \pm 0.4**	101.6 \pm 0.3**	101.2 \pm 0.4**	100.7 \pm 0.4*	100.4 \pm 0.4	100.7 \pm 0.4*
Thickness (%)	102.3 \pm 0.3**	102.6 \pm 0.3**	102.6 \pm 0.4**	101.3 \pm 0.2**	101.0 \pm 0.3**	101.0 \pm 0.2**
Hardness (%)	75.3 \pm 2.3**	76.6 \pm 3.6**	85.7 \pm 2.5**	74.2 \pm 1.6**	74.2 \pm 2.4**	80.6 \pm 4.1**

*, $p < 0.05$ vs. the initial; and **, $p < 0.01$ vs. the initial.

ら、これらの変化は開封後早い時期の吸湿による可能性が考えられる。本研究ではこのような開封後の保管による影響をさらに硬度と摩損度を用いて評価した。硬度は、薬剤 A, B, C 及び D ではイニシャルから 40% 程度低下し、薬剤 E, F, G 及び H ではほとんど低下しない又は 20% 程度の低下であった。同じ製品内の規格間において硬度の低下を比較すると、薬剤 A と B, 薬剤 C と D 及び薬剤 G と H では規格間での硬度低下は同程度であるが、薬剤 E と F では薬剤 E の硬度は変化しなかったのに対して薬剤 F の硬度は 20% 程度低下した。その正確な理由は不明であるが、イニシャルでの薬剤 E と F の硬度がそれぞれ 4.7 kg と 7.9 kg であり、この違いが保管後の変化の違いにも影響した可能性が

あるかもしれない。

摩損度については、薬剤間でのわずかな違いはあるがイニシャルから 1% 程度かそれ以下の上昇が認められた。ただし、現行製品である薬剤 C-H については、これらの硬度はイニシャルの時点で 4.4–7.9 kg であり摩損度も 1% 未満であるため、保管による影響を考慮しても実用上は問題とならない程度の変化であると考えられる。

崩壊時間に及ぼす保管の影響については、薬剤間で程度の差はあるものの、すべての薬剤で短くなった。薬剤 A と C あるいは薬剤 B と D のように同一製品で比較すると、現行品である薬剤 C と D は硬度の低下が少なくなる一方で崩壊時間も短くなり、一定の関係がみられた。しかし、硬度が変化しな

Table 4. Sensory Evaluation of Amlodipine OD-tablets

OD tablets			A	B	C	D	E	F	G	H
Amlodipine (mg)			2.5	5	2.5	5	2.5	5	2.5	5
Taste	mentholated taste	too strong	0	0	0	0	0	1	0	1
		strong	1	0	4	1	9	5	7	1
		adequate	10	11	11	10	10	13	14	14
		not strong	10	10	6	10	2	2	0	5
	sweetness	too sweet	0	0	0	0	0	0	0	0
		sweet	3	2	2	0	5	5	1	4
		adequate	7	9	13	12	12	11	14	12
		no sweetness	11	8	6	9	4	5	6	5
	bitterness	strong	0	2	1	0	1	0	1	4
		weak (no influence on taking)	15	17	5	3	12	15	12	13
		no bitterness	6	2	15	18	8	6	8	4
	Impression /Feeling	granular/rough	yes	0	0	0	1	0	2	0
slight			2	6	6	8	12	11	3	7
no			19	15	15	12	9	8	18	13
powdery		yes	0	0	1	1	2	1	1	3
		slight	4	7	10	8	11	12	6	2
		no	17	14	10	12	8	7	14	16

Numerical data present the number of subjects who chose the answer.

った薬剤 E の崩壊時間はイニシャルの 50–60%程度に対して、硬度が 80%程度に低下した薬剤 G や H の崩壊時間は 70–80%であり、崩壊時間の短縮は硬度の変化とかならずしも対応するものではなかった。乾燥状態での硬さと水分に触れた際の崩れ易さはそれぞれ異なる物性に起因するものと考えられる。検討目的は異なるがシリンジ内で転倒混和により錠剤を崩壊させる簡易懸濁法における崩壊時間は、薬剤 E と F で他の薬剤よりも 2–3 倍長く約 60 s であった。これについては、薬剤 E と F は同じ規格の他の薬剤よりも形状が大きいことも一因であるかもしれない。

溶出試験では、溶出速度に及ぼす保管の影響はほとんどなかったが、イニシャルの時点で参考に用いた普通錠の溶出規格から大きく外れた薬剤があった。具体的には、薬剤 C と D ではそれぞれ 15 min と 30 min の溶出率は 50%以下と 55%であり、それらの旧製品である薬剤 A と B よりも低かった。現行品の薬剤 C と D の溶出率が旧製品の薬剤 A と B よりも低下した理由としては、方法の項に記した添加剤の追加と苦味マスキングなどによる製剤処方の変更による影響が考えられる。ヒトにおける薬物動態に及ぼすこの製剤処方の変更の影響について、

PubMed と医中誌 WEB を用いた調査ではそのような検討を行った論文は検索できなかったが、医薬品インタビューフォーム¹⁴⁾の改訂より処方変更品は変更前の製剤と生物学的に同等であることが確認された。アムロジピンはバイオアベイラビリティが比較的高く血中からの消失速度も遅い 1 日 1 回投与の薬物であるため、ヒトにおける血中濃度推移に及ぼす 30 min までの溶出率低下の影響はあまり大きくないのかもしれない。

全自動錠剤分包機を用いた調剤についての検討では、錠剤の破損や破片は生じることはなく、色調、重量、厚み及び硬度に及ぼす保管 28 日後までの保管の影響も先の無包装での安定性に関する検討結果とほぼ同様であった。錠剤の硬度と自動錠剤分包機への適応性について一般化は困難であるが、2003 年に並木らが目安として単位重量あたりの硬度（硬度/重量）が 0.022 kg/mg 以上で調剤許容範囲、0.030 kg/mg 以上で調剤に問題ないと予測できることを示唆している。¹⁹⁾ 本研究で得た結果を用いて算出される薬剤 A, B, C, D, E, F, G 及び H の硬度/重量の最小値（保管 1, 2 及び 3 ヶ月後）は、それぞれ 0.020, 0.016, 0.031, 0.026, 0.030, 0.031, 0.041 及び 0.037 kg/mg であった。すなわち、現行製品（薬

剤 C-H) については、薬剤 D の硬度はやや低いものの、すべての薬剤で自動錠剤分包機による調剤許容範囲にある。最近では若林らが旧製品である薬剤 A と B (投稿日 2007 年 1 月 12 日より推定) について行った自動錠剤分包機の適否に関する論文において公表値を用いて硬度/重量を 0.037-0.039 kg/mg と試算している。⁸⁾ 本研究では、薬剤 A と B のインシヤルでの硬度/重量はそれぞれ 0.040 kg/mg と 0.029 kg/mg とほぼ同程度であり、さらに開封保管後の硬度/重量も上述のように実測値に基づいて評価した。

口腔内崩壊時間を測定する際に、本研究では錠剤を舌の上に置いて舌と上顎で挟み、唾液を含ませて錠剤を舐めながら崩壊させる方法を用いた。この方法は通常、多くの患者が OD 錠を服用する際に行っている行為と考えている。なお、星野らはこの方法と舌を動かさない方法の両方を用いて検討しており、後者は唾液分泌低下や脳梗塞後遺症による舌の運動障害を想定した場合とのことである。¹⁰⁾ 舌を動かさない場合は口腔内崩壊時間が長くなることから、苦味マスキングが外れて苦味に関する結果が変わってくる可能性も考えられる。本研究では舌を動かさない方法を想定した検討として、濡れた濾紙上に OD 錠を静置して吸水時間を測定した。しかし、薬剤間においてヒトで測定した口腔内崩壊時間に大きな違いはなかったが、吸水時間は 3 倍程度異なっており実際の口腔内崩壊と対応しなかった。吸水速度は錠剤の濡れ易さや水分のしみ込み易さを主に反映したものであり、服用時の上顎による加圧や舌の運動が加わった際の崩壊とは異なると考えられる。吸水時間の検討は、それだけで OD 錠の口腔内崩壊性を評価できるわけではないが、硬度、摩損度、崩壊性、口腔内崩壊時間などの他の試験と合わせて用いることで、OD 錠の多面的な評価法の 1 つになる得るものと考えられる。最近では、口腔内(速)崩壊錠試験装置(トリコープテスタ; 岡田精工㈱, 東京)なども市販されているため、今後は機器での測定結果も必要に応じて参照することが可能になる。

官能試験では、概してどの薬剤も服用上、問題となるような結果は得られなかった。あえて薬剤間での違いを挙げるなら、現行品の薬剤 C と D は苦味マスキングの効果がよく得られているためか「苦味

を感じない」の回答が多かったが、薬剤 E, F, G 及び H でも服用に問題ない程度であった。薬剤 E と F は形状が大きくて不溶性成分などが多いためか「ザラツキ」と「粉っぽさ」を「やや感じる」の回答が多かったが、ついで「ほとんど感じない」の回答数も多かったため服用上の支障にはならないと考えられる。嗜好性については、薬剤間で多少の差はあるものの、「どれを服用してもよい」も含めて分かれた回答であった一方で、「どれも服用したくない」の回答は 2.5 mg と 5 mg 錠ともに 0 であった。実際の患者が服用する際にいくつかの製品を舐めて比べることは想定しづらいため、本研究で得られた結果を総合的に鑑みて現行製品(薬剤 C-H)の服用性はどれも良好であると考えられる。

本研究においてアムロジピンベシル酸塩 OD 錠を用いた理由として、日本で最も売上高の高い医薬品であり(2008 年 1-12 月, 薬価ベース)、先発医薬品のノルバスク[®]錠とアムロジン[®]錠の売上げはそれぞれ 124664 百万円と 68645 百万円で、両剤を合わせるとカルシウム拮抗薬全体での 343481 百万円の約 56%に相当する。²⁰⁾ 本研究開始時に、OD 錠として先発医薬品 2 品目(ノルバスク[®]OD 錠, アムロジン[®]OD 錠)とジェネリック医薬品 1 品目(アムロジピン OD 錠「トーワ」)が発売されており、2009 年 11 月には本研究で用いたアムロジピン OD 錠「サワイ」を含めてジェネリック医薬品の OD 錠 20 品目と OD フィルム剤 1 品目が薬価収載された。^{4,21)} 先発医薬品においても 2009 年 4 月に添加剤を大幅に追加したため、^{14,22)} 検討に際しては変更前後の 2 種類を用いることができた。したがって、本研究では汎用されており多様な製品(変更前の先発医薬品, 変更後の先発医薬品, 既発売のジェネリック医薬品, 新発売のジェネリック医薬品)が使用できるアムロジピンベシル酸塩をモデル薬剤とすることで有用性の高い知見が得られたと考えられる。

本研究の限界として以下の 3 点を考察した。(1) アムロジピンベシル酸塩製剤として市販されているすべての OD 錠を用いて検討を行っていない。しかし、本研究の主たる目的は OD 錠の開封保管後の安定性と調剤及び服用時の使用性の評価法に関する検討であり、全製品の比較や評価ではないため、2009 年 11 月に薬価基準に追加収載されたすべてのジェネリック医薬品が入手できる時期を待たずに検

討を行った。(2) 製品の選択性を論じる上で経口投与後の血中濃度時間推移を評価していない。しかし、これらは検討に用いた各製品が規制当局から製造承認を受ける上で生物学的同等性試験が既に実施されており、本研究の性状試験、理化学試験及び溶出試験の結果より重複して再現する必要はないと考えた。ただし、現行品の薬剤 C と D については溶出率がそれらの旧製品の薬剤 A と B よりも低い、ヒトにおける血中濃度推移に及ぼす製剤処方変更の影響を検討され、生物学的に同等であることが確認されている。(3) 安定性や使用性の検討を限られた設定条件や試験項目についてしか行っていない。しかし、用いた条件は医療機関や調剤薬局の標準かそれよりも厳しい環境で、検討項目も必要とされる調剤情報や患者の服用状況も全般的に含めた内容であり、本研究での手法や得られた内容は妥当なものであると考える。

まとめとして、本研究において OD 錠の包装開封後の安定性と調剤及び服用時の使用性を様々な手法で評価することが可能であった。検討に用いた先発医薬品と 2 種類のジェネリック医薬品のアムロジピン OD 錠については安定性と使用性の観点からどの製品も同等に取り扱えることが示唆された。

REFERENCES

- 1) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), "Guidance for Industry Orally Disintegrating Tablets", December 2008, <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceCompliance-RegulatoryInformation/Guidances/ucm070578.pdf>, cited 25 May, 2010.
- 2) Namiki N., *Pharmaceuticals Monthly*, **50**, 1735–1743 (2008).
- 3) Tsushima Y., *Pharm Tech Japan*, **25**, 1533–1542 (2009).
- 4) Okimoto K., *Farumashia*, **45**, 1125–1127 (2009).
- 5) Nishiura M., *Pharmaceuticals Monthly*, **50**, 1677–1681 (2008).
- 6) Shimizu T., *Pharmaceuticals Monthly*, **50**, 11683–1689 (2008).
- 7) Wakabayashi S., Sakurai K., Shinohara T., Nagai S., *Jpn. J. Hosp. Pharm.*, **42**, 679–681 (2006).
- 8) Wakabayashi S., Shinohara T., Nagai S., *Jpn. J. Drug Inform.*, **9**, 31–36 (2007).
- 9) Kashima A., Kobayashi T., Tanaka E., Fukumoto K., Ueno K., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **32**, 511–516 (2006).
- 10) Hoshino T., Nagata M., Tokunaga M., Oga-wa H., Uekama K., *Jpn. J. Hosp. Pharm.*, **43**, 391–394 (2007).
- 11) Otori K., Nishino T., Taguchi Y., Yago K., *Jpn. J. Hosp. Pharm.*, **44**, 1259–1263 (2008).
- 12) Tokuyama E., Matsunaga C., Yoshida K., Mifsud J.-C., Irie T., Yoshida M., Uchida T., *Chem. Pharm. Bull.*, **57**, 382–387 (2009).
- 13) Ochiai Y., *Pharm Stage*, **8**(11), 19–23 (2009).
- 14) Amlodine® Tablets and OD Tablets, Interview Form, Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd., May 2009.
- 15) Ministry of Health, Labour and Welfare, "The Japanese Pharmacopoeia," 15th ed., 2006, pp. 104–105.
- 16) Ministry of Health, Labour and Welfare, Notification No. 1228001.: <http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/190111-d00.pdf>, cited 25 May, 2010.
- 17) Kurata N., "Naifukuyaku Keikan-toyo Handbook," 2nd ed., ed. by Fujishima I., Jiho, Inc., Tokyo, 2006, pp. 2–47.
- 18) Nippon Denshoku Industries, Co., Ltd.: http://www.nippondenshoku.co.jp/web/english/colorstory/01_preface.htm, Color Story, cited 24 December, 2009.
- 19) Namiki N., Negishi T., Katou J., Kaneko M., Sakakura M., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **29**, 367–374 (2003).
- 20) IMS Japan K. K., "Japan Pharmaceutical Market Sales—2008," : http://www.ims-japan.co.jp/docs/top_line_08YEj.pdf, cited 25 May, 2010.
- 21) Ministry of Health, Labour and Welfare, Health Insurance Bureau, Notification No. 477, 13 November, 2009.
- 22) Norvasc® Tablets and OD Tablets, Package Insert 12th ed., Pfizer Japan Inc., September 2009.