

〔一般論文〕

プレガバリンOD錠の先発医薬品および後発医薬品の製剤評価

Formulation Evaluation of Brand-name and Generic Pregabalin OD Tablets

秋山 滋男^{*a}, 恩田 樹奈^a, 宮本 悦子^b, 佐藤 弘人^c, 米田 正明^d, 石田 志朗^e, 堀 祐輔^aShigeo AKIYAMA^{*a}, Juna ONDA^a, Etsuko MIYAMOTO^b, Hiroto SATO^c, Masaaki YONEDA^d, Shiro ISHIDA^e, Yusuke HORI^a^a東京薬科大学薬学部薬学実務実習教育センター,^b特定非営利活動法人健康環境教育の会 (NPO HEART),^c東京薬科大学薬学部薬学基礎実習教育センター,^d協和調剤薬局本局,^e徳島文理大学香川薬学部製剤学講座[Received May 23, 2024]
[Accepted July 12, 2024]

Summary: A total of 23 oral-disintegrating pregabalin tablet formulations (25 mg) are available as of April 2022. We identified the extrusion strength required for the press-through package (PTP) sheet and conducted formulation tests on the hardness and disintegration of tablet formulations to confirm the formulation information that pharmacists require when selecting 22 of these formulations. This included an evaluation of the push-through strength of the PTP sheets, as well as the hardness and disintegration under storage conditions of 25°C and 75% relative humidity. Finally, the formulation information published in the interview form (IF) was investigated. The results reveal differences in the push-through strength of the PTP sheets among the different formulations, emphasizing the effect of the packaging materials utilized in the sheets. Specifically, only four formulations disintegrated within 30 s of opening. Furthermore, 7-9 formulations demonstrated a >30% decrease in hardness and <2 kg during storage without packaging or in divided packages (28 days and 56 days, respectively), rendering them out of specification (the Japan Hospital Pharmaceutical Association). Only seven formulations adhered to the recommendations set by the Japanese Society of Hospital Pharmacists among the IFs analyzed, with results congruent with the recommendations for the two formulations evaluated. These results provide valuable information that will help pharmacists select formulations that facilitate easy push-through from PTP sheets and ensure good disintegration in the oral cavity. These data were not listed in the evaluated IFs, but they should be included as essential information.

Key words: pregabalin, oral disintegrating tablet, formulation testing information, patient usability

要旨: プレガバリンのOD錠25 mgは2022年4月現在、23製剤が販売されている。本研究では、薬剤師がこのうちの22製剤について選択する際に必要となる製剤情報を明らかにすることを目的に、PTP包装シートからの押し出し強度の測定、製剤の硬度や崩壊性に関する製剤試験を実施した。また、インタビューフォーム (IF) 記載の製剤情報を調査した。結果、PTP包装シートからの押し出し強度では製剤間に差が認められ、PTP包装シートの材質が一要因であると考えられた。崩壊試験では開封直後の4製剤のみが30秒以内に崩壊した。硬度試験 (25°C/75%RH) では、無包装あるいは分包での保存期間 (28日、56日) において、7~9製剤で30%以上の硬度低下かつ2 kg未満を示し、規格外と判定された (日本病院薬剤師会; 錠剤・カプセル剤の無包装状態の安定性試験について (答申))。IFでは7製剤において準拠した記載がなされていたが、今回の結果と判定が合致していたのは2製剤であった。以上、試験製剤においてPTP包装シートから押し出しやすく、口腔内で崩壊性の良い製剤を薬剤師が選択する際に有益な知見を得ることができた。このような試験データは調査したIFには記載がなかったことから、薬剤師が製剤を選択する際に必要となる情報としてIFへの掲載が望まれる。

キーワード: プレガバリン, 口腔内崩壊錠, 製剤試験情報, 患者使用性

* 〒192-0392 東京都八王子市堀之内1432-1

TEL & FAX: 042-676-5189

E-mail: sakiyama@toyaku.ac.jp

疼痛治療剤であるプレガバリンはカプセル剤（2010年6月）として上市され、次いで、患者の服薬アドヒアランス改善を目的にカプセル剤と同一の効能・効果、用法・用量の承認を受けた口腔内崩壊錠（以下、OD錠；2017年6月）の販売が開始された。このような経緯から、後発医薬品（以下、後発）はOD錠が相次いで承認され、2022年4月現在、OD錠は25 mg（23製剤）、50 mg（5製剤）、75 mg（24製剤）、150 mg（23製剤）の4規格が市場に供給されている。本剤は、抗がん剤の副作用である手足のしびれ、麻痺など神経疼痛による末梢神経障害に使用されており¹⁻³⁾、手指に障害のある患者に投薬される場合が考えられる。製剤の品質保持のためにはPTP（Press Through Package）包装シートで交付することが望ましいが、患者の服薬アドヒアランスを改善する目的のために、薬剤師は服薬状況を考慮し1回量包装（一包化）により調剤し、投薬している^{4,5)}。分包による投薬は製剤の硬度の低下、錠剤の欠けや破損（ひび、割れ、欠け）などを認めるほか、医薬品の溶出性に影響を及ぼし、製剤の安定性が保持されず、品質の低下を生じることが明らかにされている^{6,7)}。また、OD錠を分包した場合はフィルムコーティング錠やカプセル剤など他の剤形に比べて、高温・高湿などの保管条件により、硬度の低下や崩壊時間の短縮などが報告されている^{8,9)}。しかし、手指に障害のある患者が、自らPTP包装シートから医薬品を取り出すには、押し出し力が問題となる。したがって、多くの後発が上市されているプレガバリンOD錠では、先発医薬品（以下、先発）から後発や後発間での製剤の切り替えを含め、薬剤師の対応が求められる。

本研究では、市販のプレガバリンOD錠から、薬剤師が選択する際に必要となる包装も含めた製剤学的特性の情報を明らかにするために、まず、ヒト指をモデルとした治具を用いPTP包装シートからの押し出し強度を測定し、比較検討した。そして、1回量包装またはPTP包装シートによる交付後、自宅において保管（無包装）した場合などを想定し、硬度や崩壊性など製剤試験を実施した。同時に、各製剤のインタビューフォーム（以下、IF）に記載されている製剤に関連する情報について調査した。以上の結果をもとに、患者への投薬から服薬までを想定し、薬剤師が個々のプレガバリンOD錠を選択する際の参考となりうる情報について検討・評価した。

1. 処方状況の調査

協和調剤薬局本局の来局患者を対象に2022年7月1日～2022年8月31日までの2ヶ月間にプレガバリンOD錠の処方された患者数、性別、年齢および錠剤の規格、調剤方法とその件数、投与（処方）日数について調査を行った。本試験は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成26年）」を遵守して実施し、東京薬科大学研究倫理委員会の承認を得て実施した（承認番号：人医-2022-012）。

2. 試験製剤の選定

2022年8月1日現在、PMDAのホームページ（以下、HP）「医療用医薬品 情報検索」サイトの一般名・販売名（医薬品の名称）に「プレガバリンOD錠」として検出される医薬品を試験製剤の対象とした。対象とした試験製剤において、医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック；o_Pregabalin_Cap-tab_01.pdf（nihs.go.jp））のプレガバリン（https://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged/bluebook/h/o_Pregabalin_Cap-tab_01.pdf）の情報（p7；注釈）の承認時における他社との共同開発の情報およびIFのAUCの数値が同一である製剤は、販売会社が異なるが同一の製剤であると判断した。なお、試験には購入可能であった市販品を用いた。

3. 試験製剤の押し出し強度の測定

PTP包装シートからの押し出し強度を、電動スタンド（MX2-500N-L）とデジタルフォースゲージ（ZTS100N、株式会社イマダ、豊橋）を用い、押し出し強度として測定した。なお、デジタルフォースゲージには、PTP包装シートを爪で押すことを

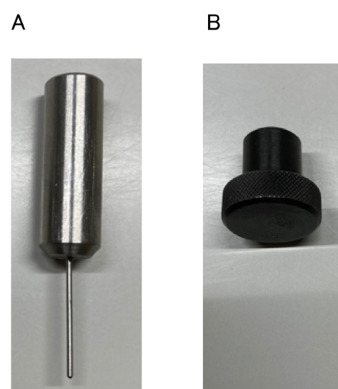


Fig. 1 押し出し治具の種類
A：爪状の治具 TP-20. B：指状の治具 A-2.

想定した治具（爪状；TP-20，2 mm）と指（親指）で押し出すことを想定した治具（指状；A-2，直径13.3 mm）の2種類を使用した（Fig. 1）. PTP包装シートを1錠毎にカットし治具に固定した後，一般健常人のPTP包装シートの開封速度に近い50 mm/minで降下させ¹⁰⁾，シートのアルミフィルムが破れた時の荷重の最大値を押し出し強度（ニュートン；N）として記録した⁶⁾.

4. 製剤の物性の測定

試験製剤の質量および硬度の変化を測定した. また，肉眼的にひび，割れ，欠けなどの外観変化を観察するとともに物理的強度の評価として摩損度試験，崩壊試験を実施し，物性の変化を検討した.

外観の観察，質量，硬度変化は，PTP包装シートからの取り出し直後（0日目）および25℃/RH75%での定温恒温器内（HFX420N，FX430N，楠本化成，東京）遮光，無包装・分包の条件下，投与（処方）日数を参考に28日目（1ヶ月），56日目（2ヶ月）において測定した. 質量は（WPE204，メトラートレド社，東京）を用いて測定し，初期質量（0日目）に対する28日目，56日目の質量比を変化率（%）として算出した. 硬度の測定はPTPからの錠剤の押し出し強度の測定で使用した電動スタンドにデジタルフォースゲージをセットし行った. また，錠剤の硬度は，錠剤を縦にしてデジタルフォースゲージで圧をかけて崩壊した時点の力（kg）とした. なお，硬度変化の評価については平成11年8月20日付「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）」日本病院薬剤師会（以下，答申）に準拠した¹¹⁾.

摩損度試験は第十八改正日本薬局方の錠剤の摩損度試験法¹²⁾に準じてPTP包装シートから取り出した直後（0日目）の錠剤について測定した（摩損度試験器：内径27 cm：萱垣医理工業，東京）.

崩壊試験は，口腔内崩壊錠試験器OD-mate（樋口商会，東京）を使用した¹³⁾. PTP包装シートからの取り出し直後の0日目，25℃/RH75%遮光，無包装条件下28日目，56日目の製剤について試験を実施

した. 底部がメッシュ状である測定部内部中央に錠剤を置き，荷重器具を錠剤上面に配置した. 次に37℃の精製水10 mLをスターラー約1000 rpmの速度で攪拌しているビーカーに錠剤を浸漬してから，錠剤が崩壊して荷重器具が落下するまでの時間を崩壊時間とした.

5. IFにおける医薬品製剤情報の調査

各試験製剤のIF（2022年10月）を対象にPTP包装シート包装の材質，錠剤の形状（厚み），無包装および分包における安定性試験の記載状況などについて調査した.

6. PTP包装シートの構造の測定

PTP包装シートの間口，天面，ポケット高さの測定は測定投影機（PJ-H30，二次元データ処理装置QM-Data200，ミットヨ，川崎）を使用した.

7. 統計的解析

測定値は，平均±標準偏差で示した. なお，統計解析は先発をcontrolとし，同一治具での製剤同士の比較はDunnett's test，同一製剤における治具の比較はStudent's *t*-testを用いて解析し，有意水準は0.05とした. また，2種類の治具間の比較，PTPの構造と押し出し強度，錠剤の硬度と崩壊時間の関連性はSpearmanの相関係数を用いて解析した. 統計解析ソフトはJMP®Pro15.10（SAS Institute Japan株式会社，東京）を用いた.

結 果

1. 処方状況の解析

プレガバリンOD錠の処方状況の調査結果をTable 1に示す. 25 mg, 50 mg, 75 mg, 150 mgはそれぞれ84名，0名，74名，9名であった. 最も処方頻度が高かった規格25 mgでは粉碎3名，PTP包装シート20名，分包は61名であり，処方状況を参考にし，規格25 mgのOD錠の市販品の先発と後発21製剤の計22製剤を試験製剤として選択した（Table 2）. な

Table 1 プレガバリンOD錠の2ヶ月間の処方状況

OD錠規格	患者数（性別）	年齢（平均値）	投与日数（平均値）	調剤方法：調剤件数（投与日数）		
25 mg	84（男：38 女：46）	48-97（75.8）	1-98（45.9）	粉碎：3（14）	PTP包装シート：20（28-98）	分包：61（1-91）
75 mg	74（男：42 女：32）	39-90（70.9）	6-90（47.3）		PTP包装シート：54（6-90）	分包：20（14-84）
150 mg	9（男：6 女：3）	39-87（69.7）	28-98（56.0）		PTP包装シート：6（28-70）	分包：3（56-98）

調査期間：2022年7月1日～2022年8月31日

Table 2 プレガバリンOD錠25 mgの試験対象製剤

製造販売会社	製品名 「会社名・屋号等」	製剤 番号	Lot.No
ヴィアトリス製薬株式会社	リリカ	No. 1 ^{a)}	GC3370
ファイザー UPJ 合同会社	「ファイザー」	No. 2 ^{a)}	FW8487
日本ジェネリック株式会社	「JG」	No. 3	N811NW0
共和薬品工業株式会社	「アメル」	No. 4	2203
沢井製薬株式会社	「サワイ」	No. 5	422302
武田テバファーマ株式会社	「武田テバ」	No. 6	FL0807
東和薬品株式会社	「トーワ」	No. 7	A0080
日医工株式会社	「日医工」	No. 8	FA0100
全星薬品工業株式会社	「ZE」	No. 9 ^{b)}	104H
ニプロ株式会社	「ニプロ」	No. 10 ^{b)}	22H031
ダイト株式会社	「科研」	No. 11 ^{c)}	2950121
サンド株式会社	「サンド」	No. 12 ^{c)}	L0009
共創未来ファーマ株式会社	「KMP」	No. 13 ^{d)}	CY37B
大原薬品工業株式会社	「オーハラ」	No. 14 ^{d)}	CB38
キョーリンリメディオ株式会社	「杏林」	No. 15 ^{d)}	A010
辰巳化学株式会社	「TCK」	No. 16 ^{e)}	GHYA
株式会社陽進堂	「YD」	No. 17 ^{e)}	Y22F01
三笠製薬株式会社	「三笠」	No. 18 ^{e)}	10701
第一三共エスファ株式会社	「DSEP」	No. 19 ^{f)}	S4A0025
日新製薬株式会社	「明治」	No. 20 ^{f)}	00011A
日本ケミファ株式会社	「ケミファ」	No. 21 ^{f)}	800
日本薬品工業株式会社	「NPI」	No. 22 ^{f)}	0W001

a) 先発医薬品とオースライズド・ジェネリック、b)～f) 製造会社が同じ

お、ブルーブックにおける他社との共同開発の情報およびIFのAUCによる数値から、OD錠25 mgはオースライズド・ジェネリック (AG) No. 2を含む12製剤が市販されていた。

2. PTP包装シートからの押し出し強度

試験製剤の2種類の治具におけるPTP包装シートからの押し出し強度の測定結果をTable 3に示す。すべての試験製剤において、指状の治具を使用した場合の押し出し強度は爪状の治具に比べて有意に大きな値を示した ($p < 0.05$)。爪状の治具を用いた押し出し強度では、No. 1と比較した場合、No. 4が大きく、No. 6が小さかった ($p < 0.05$)。指状の治具では、No. 1 (先発) と比較してNo. 2 (AG) およびNo. 3以外の製剤は有意に押し出し強度が小さく、中でもNo. 10は 37.0 ± 2.1 (N) と小さい値を示した ($p < 0.05$) (Table 3)。なお、両者の治具による押し出し強度間には相関性は認められなかった (Spearmanの相関係数; $r = 0.13$)。また、いずれの治具を用いた場合でもすべての試験製剤において破損は認められなかった。PTP包装シートから取り出した直後における摩

損度試験では、No. 1は他の試験製剤と比べて大きい値を示したが、すべて1.0%以内であり、物理的強度に対する差は認められなかった (Table 3)。

3. 試験製剤のPTPの材質およびその構造と押し出し強度の関連性

添付文書に記載された各試験製剤の錠剤の外形において、側面の最も厚い製剤はNo. 13～No. 15の3.4 mm、最も薄い製剤はNo. 4の2.6 mmであり、最大0.8 mmの差があった (1.3倍)。また、PTP包装シートの材質は、No. 2, No. 3, No. 12がポリ塩化ビニル (PVC: poly vinyl chloride) / ポリ塩化ビニリデン (PVDC: polyvinylidene chloride)、No. 4, No. 7, No. 9, No. 10がポリプロピレン (PP: polypropylene)、No. 11がPVC/PVDC//ポリエチレン (PE: polyethylene)、それ以外の製剤の包装シートはPVCであった (Table 3)。PTP包装シートの構造 (間口、天面、ポケット高さ) についてTable 3に示す。2種の治具を用いた押し出し強度とPTP包装シート構造には相関性はなかった (Spearmanの相関係数; 間口 (爪状; $r = 0.16$, 指状; $r = -0.04$), 天面 (爪状; $r = -0.01$, 指状; $r = -0.26$), 高さ (爪状; $r = 0.03$, 指状; $r = 0.26$))。

4. 無包装・分包状態の保存下における外観変化

PTP包装シートから試験製剤を取り出した後、無包装、分包で25°C/RH75%条件下において28日目、56日目のいずれの保存期間においても、すべての試験製剤において目視によるひび、割れ、欠け、膨潤などの外観上の変化は認められなかった。

5. 無包装・分包状態の保存下における質量および硬度変化

試験製剤の質量の増加が10%を超えていた製剤は、無包装のNo. 10の56日目 (110.33 ± 3.81) のみであった (Table 4)。

PTP包装シートから取り出した直後 (0日目) の硬度 (kg) と28日、56日の保存期間における硬度の変化率 (%) をTable 5に示す。30%以上の硬度低下かつ2 kg未満の規格外¹¹⁾の製剤は、無包装の28日目の保存期間では9製剤 (No. 2, No. 3, No. 8, No. 11～No. 15, No. 22)、56日の保存期間については7製剤 (No. 2, No. 3, No. 11～No. 15) であった。また、分包28日目の保存期間では無包装のNo. 8を除いた8製剤、56

Table 3 プレガバリンOD錠25 mgのPTPからの押し出し強度と摩損度およびPTP包装シートの構造と材質

製剤番号	押し出し強度, N (n=6)		摩損度試験		PTP包装シートの構造 ^{g)}				錠剤の厚み ^{h)} ・材質 ^{h)}	
	爪状の治具 TP-20 Mean±SD	指状の治具 A-2 Mean±SD	摩損度 (%)	錠剤 (数)	間口 ^{g)} (mm)	天面 ^{g)} (mm)	ポケット 高さ ^{g)} (mm)	アルミ フィルム厚み ^{g)} (mm)	錠剤の 厚み ^{h)} (mm)	材質 ^{h)}
No. 1 ^{a)}	15.1±0.9	81.8±5.4	0.56	81	9.13	7.85	3.54	0.27	3.0	PVC
No. 2 ^{a)}	15.5±1.5	78.6±5.8	0.21	82	9.22	7.69	3.60	0.27	3.0	PVC/PVDC
No. 3	16.4±1.5	80.5±2.1	0.15	81	8.80	6.47	3.52	0.30	3.0	PVC/PVDC
No. 4	21.0±2.6*	49.5±1.8*	0.10	93	9.16	7.55	3.17	0.35	2.6	PP
No. 5	14.3±1.9	63.2±2.1*	0.13	72	8.84	6.69	4.28	0.29	3.2	PVDC
No. 6	11.8±0.7*	59.7±4.7*	0.26	72	9.23	7.51	3.30	0.24	2.9	PVC
No. 7	13.1±1.9	42.6±9.1*	0.32	81	7.71	6.13	3.21	0.29	2.9	PP
No. 8	15.2±1.3	62.3±1.0*	0.26	81	9.25	7.53	3.24	0.28	2.8	PVC
No. 9 ^{b)}	14.5±1.4	41.6±1.6*	0.04	73	9.12	7.42	3.57	0.28	3.2	PP
No. 10 ^{b)}	15.6±1.5	37.0±2.1*	0.04	73	8.86	7.66	3.67	0.29	3.2	PP
No. 11 ^{c)}	15.4±1.2	65.7±3.0*	0.24	81	8.61	6.43	3.30	0.28	3.1	PVC/PVDC/PE
No. 12 ^{c)}	14.9±0.9	64.9±1.7*	0.16	81	8.53	6.51	3.27	0.29	3.1	PVC/PVDC
No. 13 ^{d)}	16.2±0.5	68.9±3.5*	0.10	65	9.24	7.25	4.03	0.28	3.4	PVC
No. 14 ^{d)}	16.0±0.8	68.4±3.5*	0.11	65	9.29	7.35	4.04	0.28	3.4	PVC
No. 15 ^{d)}	15.3±1.5	71.3±2.4*	0.09	65	9.25	7.38	4.03	0.29	3.4	PVC
No. 16 ^{e)}	15.5±1.4	70.5±3.9*	0.26	86	7.91	6.23	3.42	0.31	2.9	PVC
No. 17 ^{e)}	15.5±1.9	68.7±2.9*	0.12	81	7.89	6.02	3.41	0.31	2.9	PVC
No. 18 ^{e)}	16.5±1.3	68.7±5.6*	0.22	87	7.90	6.07	3.41	0.31	2.9	PVC
No. 19 ^{f)}	13.8±2.4	53.5±4.3*	0.06	81	9.18	7.74	3.53	0.28	3.0	PVC
No. 20 ^{f)}	16.1±1.6	58.4±6.0*	0.21	81	9.28	7.81	3.49	0.28	3.0	PVC
No. 21 ^{f)}	14.9±1.5	53.8±3.6*	0.05	81	9.20	7.72	3.51	0.28	3.0	PVC
No. 22 ^{f)}	16.5±1.7	57.1±5.6*	0.05	81	9.25	7.82	3.43	0.27	3.0	PVC

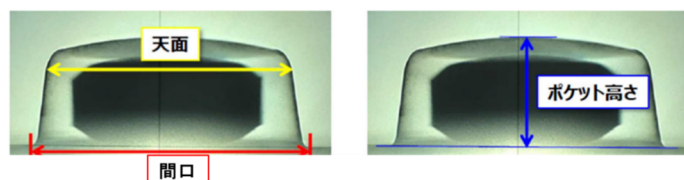
^{a)} 先発医薬品とオースライズド・ジェネリック, ^{b)-f)} 製造会社が同じ

^{g)} 測定投影機を使用し測定

^{h)} インタビューフォームより引用

PVC: ポリ塩化ビニル, PVDC: ポリ塩化ビニリデン, PE: ポリエチレン, PP: ポリプロピレン.

* $P < 0.05$ vs No. 1. Dunnett's test



日目の保存期間では無包装の7製剤に加えて2製剤 (No. 20, No. 22) の計9製剤が規格外と判定された。

6. 無包装状態の保存条件下における崩壊時間への影響

PTP包装シートから製剤を取り出した直後, 25°C/RH75%の無包装条件下で28日目および56日目の保存期間における崩壊時間をFig. 2に示す。取り出した直後(0日目)にもかかわらず, No. 4では, 15.7秒~1091秒と崩壊時間に大きな差が認められた(変動係数125%)。その他, 7製剤 (No. 9, No. 10, No. 12, No. 13, No. 15, No. 20, No. 21) に大きな変動を認めた(変動係数25%以上)。崩壊時間の平均(±標準

偏差)は, No. 1が 69.4 ± 7.4 (秒), No. 2は 32.3 ± 14.9 (秒)と異なっていた。No. 8の崩壊時間が最も短く 13.3 ± 0.8 (秒), 崩壊時間はNo. 4が最も長く 357.3 ± 441.3 (秒)と約4分を要した。両者を除いた試験製剤の平均崩壊時間は46.4秒であった。崩壊時間が最も短かったNo. 8を含めNo. 3, No. 5, No. 6の4製剤の平均崩壊時間は30秒以内と速やかであった。25°C/RH75%の条件において, 28日, 56日と保存期間の経過とともに崩壊時間は短縮する傾向を示し, No. 8ではそれぞれ 8.7 ± 1.0 秒および 7.8 ± 1.2 秒, No. 4ではそれぞれ 41.4 ± 75.0 秒および 10.4 ± 7.5 秒であった。最大, 最小値を除く平均の崩壊時間は, 保存期間28日では31.7秒, 56日では25.7秒と短縮した。一方,

Table 4 プレガバリンOD錠25 mgの無包装および分包品を保存した日数における質量変化(%)

製剤番号	無包装 (n=6)		分包品 (n=6)	
	保存28日目 Mean ± SD	56日目 Mean ± SD	保存28日目 Mean ± SD	56日目 Mean ± SD
No. 1 ^{a)}	102.08 ± 0.12	101.66 ± 0.10	102.10 ± 0.13	102.15 ± 0.22
No. 2 ^{a)}	102.02 ± 0.09	101.64 ± 0.08	101.94 ± 0.57	102.44 ± 0.24
No. 3	100.93 ± 0.65	99.88 ± 2.47	99.13 ± 4.57	101.03 ± 0.59
No. 4	103.30 ± 5.27	100.66 ± 0.44	100.69 ± 0.15	100.88 ± 0.42
No. 5	100.84 ± 0.40	100.61 ± 0.17	100.93 ± 0.14	101.04 ± 0.28
No. 6	100.70 ± 0.08	100.44 ± 0.14	100.61 ± 0.09	102.74 ± 4.47
No. 7	102.37 ± 0.22	101.90 ± 0.41	102.30 ± 0.63	102.75 ± 0.48
No. 8	101.29 ± 0.11	101.24 ± 0.11	101.32 ± 0.09	101.38 ± 0.41
No. 9 ^{b)}	101.79 ± 0.06	101.83 ± 0.05	101.93 ± 0.47	101.97 ± 0.15
No. 10 ^{b)}	101.62 ± 0.14	110.33 ± 3.81	101.77 ± 1.26	103.85 ± 3.48
No. 11 ^{c)}	101.08 ± 0.12	100.96 ± 0.27	101.17 ± 0.28	101.43 ± 0.30
No. 12 ^{c)}	100.99 ± 0.13	100.75 ± 0.15	101.02 ± 0.13	103.81 ± 5.82
No. 13 ^{d)}	101.08 ± 0.62	101.14 ± 0.07	101.13 ± 0.13	101.67 ± 0.09
No. 14 ^{d)}	100.79 ± 0.14	100.87 ± 0.17	100.94 ± 0.41	101.17 ± 0.15
No. 15 ^{d)}	101.14 ± 0.08	101.61 ± 0.13	101.10 ± 0.40	101.71 ± 0.24
No. 16 ^{e)}	100.67 ± 0.11	100.31 ± 0.68	100.73 ± 0.17	100.50 ± 0.71
No. 17 ^{e)}	100.73 ± 0.11	100.55 ± 0.22	100.85 ± 0.10	103.27 ± 5.03
No. 18 ^{e)}	100.69 ± 0.14	100.51 ± 0.09	100.18 ± 1.56	101.80 ± 1.65
No. 19 ^{f)}	101.70 ± 0.09	101.28 ± 0.31	101.80 ± 0.07	101.91 ± 0.19
No. 20 ^{f)}	101.43 ± 0.06	101.35 ± 0.23	101.60 ± 0.23	101.73 ± 0.25
No. 21 ^{f)}	101.63 ± 0.04	101.62 ± 0.10	101.90 ± 0.09	101.82 ± 0.43
No. 22 ^{f)}	103.67 ± 4.65	101.85 ± 0.36	96.32 ± 5.44	100.37 ± 3.25

a) 先発医薬品とオンスライズド・ジェネリック、b)-f) 製造会社が同じ
質量変化(%): 保存した錠剤質量/PTPから取り出した直後(0日目)
の錠剤質量×100

取り出した直後(0日目)と比較し、崩壊時間が延長した製剤は、28日目と56日目のそれぞれ5製剤 (No. 8, No. 11, No. 14, No. 15, No. 19)、2製剤 (No. 15, No. 19) であった。なお、無包装条件下での錠剤の硬度と崩壊時間については、28日目、56日目で負の相関が認められた (Spearmanの相関係数; 0日目: $r=0.14$, 28日目: $r=-0.26^*$, 56日目: $r=-0.24^*$, *: $P<0.05$)。

7. IFにおける試験製剤の安定性に関する記載状況

各試験製剤のIFに記載されている製剤の安定性に関する記載状況をTable 6に示す。16製剤には25°C/RH75%における無包装の保存条件下での試験結果の記載があり、そのうち、7製剤は「錠剤・カプセル剤の無包装状態の安定性試験について(答申)」に準拠していた¹¹⁾。これら7製剤のうち2ヶ月(56日目相当)の試験結果が記載されていたのは2製剤 (No. 1, No. 2) のみで、いずれも本試験の結果と合

致していた。一方、3製剤 (No. 11, No. 17, No. 18) は硬度の記載はなく、3製剤 (No. 20, No. 21, No. 22) は試験条件が30°C/RH75%であった。以上のように、IFでの各種条件下安定性試験に関する試験の記載が、すべての製剤において、同一の条件での試験結果の記載ではなく、硬度のみ記載された製剤や「規格内」と記載があるものの判定基準の記載がない製剤も認められた。

考 察

PTP包装シートから錠剤を取り出す際に問題となる押し出し強度の測定において、患者の手指のモデルとして爪状と指状の2種類の治具を用いて評価した。その結果、指状の治具の方が爪状の治具に比べて有意に押し出し強度が大きく、強い押し出し力が必要であり (Table 3)、この結果は、山谷らの報告と同様であった¹⁰⁾。押し出し強度において、親指による場合には平均41.1 Nであることが報告されている¹⁴⁾。本試験結果から、爪状の治具を用いた場合には、すべての製剤において押し出し強度は41.1 N以下であり、試験製剤のPTP包装シートから錠剤を押し出す場合には、爪で押し出す方が取り出しやすいことが示唆された。しかし、今回の試験では製剤の破損は認めなかったが、錠剤によっては破損や欠けなどが生じる可能性があるため¹⁵⁾、爪による押し出しについては薬剤を考慮する必要がある。一方、指状の治具を用いた場合であっても4製剤 (No. 4, No. 7, No. 9, No. 10) の押し出し強度が50 N以下であり、試験製剤のなかでは比較的押し出しやすい製剤であると考えられた。この理由として、PTP包装シートの材質が薬剤の押し出しやすさに影響を及ぼすと考えられた¹⁶⁾。

本試験製剤の物理的強度の目安として実施した摩損度試験では、すべての試験製剤は第十八改正日本薬局方の「錠剤の摩損度試験法」¹²⁾の1.0%以下に適合していた (Table 3)。質量試験では25°C/RH75%の56日目の保存条件下、無包装の1製剤のみが10%以上の質量増加を示した。今回は分包紙の種類については検討しなかったが、多くの試験製剤において質量は増加傾向にあった。要因として吸湿によることが示唆され、一回量包装による交付ならびに患者の保存状況により、製剤の品質低下が懸念された。硬度試験の結果から、25°C/RH75%における無包装28日目が9製剤、56日目では7製剤、分包28日目では8

Table 5 プレガバリンOD錠25 mgを無包装または分包して保存した日数での錠剤硬度 (kg) とその低下率 (%)

製剤番号	錠剤硬度 (n=6)	無包装 (n=6)		分包品 (n=6)	
	保存0日目 Mean ± SD	28日目 Mean ± SD (低下率)	56日目 Mean ± SD (低下率)	28日目 Mean ± SD (低下率)	56日目 Mean ± SD (低下率)
No. 1 ^{a)}	3.62 ± 0.23	2.17 ± 0.27 (40.0)	2.45 ± 0.17 (32.2)	2.41 ± 0.07 (33.4)	2.14 ± 0.27 (41.0)
No. 2 ^{a)}	2.91 ± 0.32	1.85 ± 0.15 (36.4)	1.94 ± 0.33 (33.4)	1.68 ± 0.28 (42.3)	1.70 ± 0.35 (41.7)
No. 3	2.85 ± 0.18	1.40 ± 0.05 (50.7)	1.49 ± 0.10 (47.8)	1.31 ± 0.09 (54.2)	1.25 ± 0.05 (56.1)
No. 4	3.53 ± 0.21	2.17 ± 0.21 (38.5)	2.36 ± 0.19 (33.0)	2.33 ± 0.18 (33.8)	2.06 ± 0.19 (41.7)
No. 5	5.89 ± 0.31	4.24 ± 0.42 (27.9)	4.73 ± 0.40 (19.7)	3.79 ± 0.33 (35.6)	3.46 ± 0.36 (41.3)
No. 6	4.21 ± 0.57	3.03 ± 0.53 (27.9)	2.63 ± 0.23 (37.5)	3.20 ± 0.54 (24.0)	2.38 ± 0.73 (43.5)
No. 7	3.35 ± 0.23	2.70 ± 0.38 (19.5)	2.48 ± 0.21 (25.9)	2.60 ± 0.18 (22.5)	2.59 ± 0.04 (22.7)
No. 8	3.45 ± 0.25	1.95 ± 0.23 (43.5)	2.04 ± 0.36 (40.9)	2.07 ± 0.25 (39.9)	2.03 ± 0.25 (41.2)
No. 9 ^{b)}	5.06 ± 0.23	4.83 ± 0.23 (4.7)	4.89 ± 0.25 (3.5)	4.86 ± 0.17 (4.1)	4.29 ± 0.34 (15.2)
No. 10 ^{b)}	4.78 ± 0.33	4.17 ± 0.18 (12.8)	4.50 ± 0.16 (6.0)	4.35 ± 0.40 (8.9)	4.44 ± 0.39 (7.2)
No. 11 ^{c)}	2.60 ± 0.13	0.74 ± 0.05 (71.7)	0.75 ± 0.06 (71.1)	0.85 ± 0.12 (67.3)	0.71 ± 0.07 (72.6)
No. 12 ^{c)}	2.75 ± 0.15	0.88 ± 0.05 (68.6)	0.91 ± 0.10 (66.8)	0.89 ± 0.10 (67.5)	0.82 ± 0.03 (70.2)
No. 13 ^{d)}	2.37 ± 0.30	1.21 ± 0.07 (49.0)	0.98 ± 0.11 (58.8)	1.26 ± 0.08 (46.7)	1.03 ± 0.09 (56.6)
No. 14 ^{d)}	2.38 ± 0.14	1.41 ± 0.23 (40.7)	1.60 ± 0.17 (32.8)	1.29 ± 0.10 (45.9)	1.22 ± 0.21 (49.0)
No. 15 ^{d)}	2.95 ± 0.12	1.55 ± 0.04 (47.6)	1.59 ± 0.21 (46.2)	1.53 ± 0.13 (48.3)	1.28 ± 0.13 (56.8)
No. 16 ^{e)}	3.52 ± 0.44	2.33 ± 0.43 (33.7)	2.74 ± 0.21 (22.0)	3.29 ± 0.26 (6.4)	2.15 ± 0.34 (38.8)
No. 17 ^{e)}	4.49 ± 0.53	4.25 ± 0.27 (5.2)	4.83 ± 0.14 (-7.7)	4.12 ± 0.20 (8.1)	3.65 ± 0.27 (18.5)
No. 18 ^{e)}	3.20 ± 0.33	3.29 ± 0.57 (-2.8)	3.15 ± 0.40 (1.5)	2.69 ± 0.22 (15.8)	2.40 ± 0.43 (24.9)
No. 19 ^{f)}	6.06 ± 0.30	2.06 ± 0.10 (66.0)	2.74 ± 0.16 (54.8)	2.14 ± 0.08 (64.7)	2.16 ± 0.20 (64.3)
No. 20 ^{f)}	4.84 ± 0.57	2.36 ± 0.10 (51.3)	2.55 ± 0.10 (47.3)	2.57 ± 0.33 (46.9)	1.94 ± 0.18 (60.0)
No. 21 ^{f)}	5.73 ± 0.14	2.49 ± 0.04 (56.5)	2.95 ± 0.31 (48.6)	2.26 ± 0.17 (60.6)	2.25 ± 0.30 (60.8)
No. 22 ^{f)}	5.24 ± 0.23	1.64 ± 0.11 (68.8)	2.25 ± 0.24 (57.2)	1.64 ± 0.11 (68.7)	1.55 ± 0.16 (70.5)

^{a)} 先発医薬品とオーソライズド・ジェネリック, ^{b)-f)} 製造会社が同じ

保存0日目: PTP包装から錠剤を取り出した直後

低下率(%): 保存0日に対する各保存日数での硬度低下率

数値下線: 硬度2 kg未満 硬度低下率30%以上

数値太字: 硬度2 kg未満かつ硬度低下率30%以上

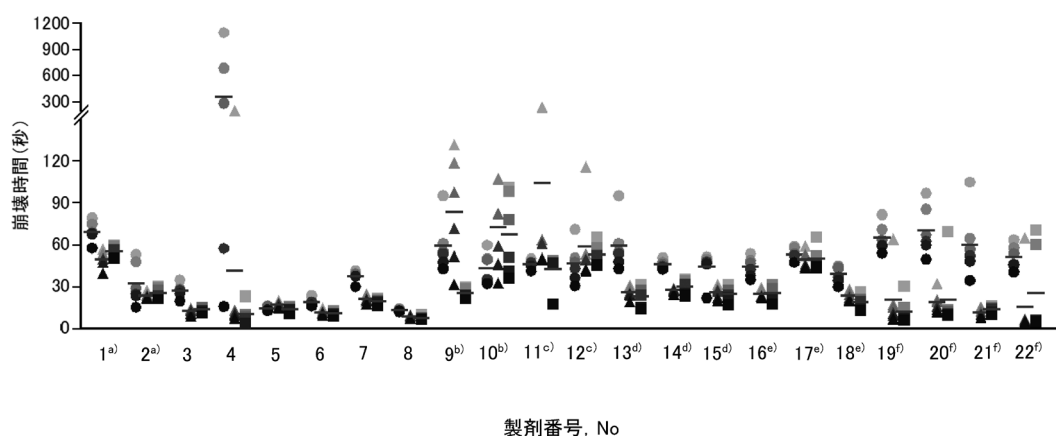


Fig. 2 プレガバリンOD錠25 mgの無包装での保存期間における崩壊時間

保存は、25°C/RH75%、遮光下にて保存。崩壊試験器は、OD-mateを使用。

^{a)} 先発品とオーソライズド・ジェネリック, ^{b)-f)} 製造会社は同じ

●● 0日目 ▲▲ 28日目 ■■ 56日目 個々の実験値を示している。

— 平均値 (n=6)

製剤, 56日目では9製剤が規格に適合せず, 硬度低下が認められた。したがって, 無包装の場合には患者へ投与後の保存方法の指導が必要であるほか, 服

薬アドヒアランスへの配慮から行われている1回量包装による投薬では, 服薬指導時に吸湿性を考慮した保存方法の情報提供を行うとともに, 処方日数の

Table 6 プレガバリンOD錠25 mgのインタビューフォームにおける製剤の安定性に関する情報と本試験による評価

製剤番号	インタビューフォームにおける製剤の安定性情報					本試験の評価
	温度, 湿度	保存形態	試験期間	評価	56日目	
No. 1 ^{a)}	25℃, 75%	遮光	開栓	2ヶ月	1.8 kg 変化有り (規格外) ^{g)}	規格内
No. 2 ^{a)}	25℃, 75%	遮光	開栓	2ヶ月	変化有り (規格外) ^{g)}	規格外
No. 3	25℃, 75%	遮光	開放	3ヶ月	変化有り (規格外) ^{g)}	規格外
No. 4	25℃, 75%	遮光	開放	90 日	19.4 N 硬度低下 (判定記載なし)	規格内
No. 5	25℃, 75%	遮光	開放	3ヶ月	変化なし ^{g)}	規格内
No. 6	25℃, 75%	遮光	開放	3ヶ月	17 N (判定記載なし)	規格内
No. 7	25℃, 75%			3ヶ月	問題なし ^{g)}	規格内
No. 8	25℃, 75%	遮光	開放	2ヶ月	13～22 N (判定記載なし)	規格内
No. 9 ^{b)}	25℃, 75%	遮光	開放	3ヶ月	規格内 (判定記載なし)	規格内
No. 10 ^{b)}	25℃, 75%	遮光	開放	3ヶ月	変化無し ^{g)}	規格内
No. 11 ^{c)}			試験データなし			規格外
No. 12 ^{c)}	25℃, 75%	遮光	開放	2ヶ月	7N (判定記載なし)	規格外
No. 13 ^{d)}	25℃, 75%	褐色ガラス瓶	開放	6ヶ月	硬度：やや変化あり (判定記載なし)	規格外
No. 14 ^{d)}	25℃, 75%	遮光	開放	6ヶ月	硬度低下 (規格内) (判定記載なし)	規格外
No. 15 ^{d)}	25℃, 75%	褐色ガラス瓶	開放	6ヶ月	変化あり (規格内) ^{g)}	規格外
No. 16 ^{e)}	25℃, 75%	遮光	開放	2ヶ月	3 kg (判定記載なし)	規格内
No. 17 ^{e)}			試験データなし			規格内
No. 18 ^{e)}			試験データなし			規格内
No. 19 ^{f)}	25℃, 75%	褐色ガラス瓶	開栓	2ヶ月	硬度低下 (判定記載なし)	規格内
No. 20 ^{f)}	30℃, 75%	遮光	開栓	2ヶ月	19 N (判定記載なし)	規格外
No. 21 ^{f)}	30℃, 75%	褐色ガラス瓶	開栓	3ヶ月	硬度低下 (規格外) (判定記載なし)	規格内
No. 22 ^{f)}	30℃, 75%	褐色ガラス瓶	開栓	3ヶ月	硬度低下 (判定記載なし)	規格内

a) 先発医薬品とオースライズド・ジェネリック, b)-f) 製造会社が同じ
g) 評価基準は, (社)日本病院薬剤師会による答申に従った

検討の必要性も示唆された。

プレガバリンOD錠は, 服薬アドヒアランスの向上を目的に開発された製剤である。OD錠は内服に水を必要としないため, 嚥下障害患者に有用である¹⁷⁾。さらに, 服薬アドヒアランス向上に対する評価では, 錠剤からOD錠への変更により「服薬忘れを改善する」との報告からOD錠の評価は高い¹⁸⁾。OD錠は舌の上にのせて唾液を湿潤させると崩壊すると記載 (水での服用可併記) されており, 崩壊時間の延長はOD錠の特性が活かされないことになる。米国医薬品局のOD錠に関するガイダンスでは, 米国薬局方で規定されている崩壊時間が30秒以内を目標値として推奨している¹⁹⁾。本邦の場合では, 日本薬局方第十八改正の製剤総則に「口腔内崩壊錠は, 口腔内で速やかに溶解または崩壊させて服用できる」と記載されているのみで, 具体的な崩壊時間に関する規定はない。本剤のように服薬アドヒアランスの面からOD錠が開発され, 製剤として上市されていることから, 試験方法に時間の設定が期待される。今回, 崩壊試験で使用したOD-mate

は, 口腔内における上顎と舌間の加重および唾液による崩壊機構を再現した評価手段として有用である^{20, 21)}。本結果では, 平均崩壊時間が30秒以内の製剤は4製剤あった。また, 変動係数が最大125%の製剤もあったことから, 製剤によっては服薬アドヒアランスに影響を及ぼす可能性がある。大半の試験製剤において, 無包装の条件下では保存期間が長くなることにより, 崩壊時間は短縮されることが明らかとなった (Fig. 2)。この要因として, 錠剤が吸水することにより, 錠剤表面付近の崩壊剤の膨張が速まったためと考えられる。

試験製剤のなかで, 崩壊時間が30秒以内の製剤であるNo. 3, No. 5, No. 8の3製剤はクロスポビドン含有していた。添加剤であるクロスポビドンはスーパー崩壊剤としてOD錠に汎用されており, 水と接触し膨潤して錠剤の空隙率を増加させ, その部分に水が浸透することによって速やかに崩壊する²²⁾。一方, No. 4もクロスポビドンが添加されているものの, 崩壊時間が長く観察された。この要因には結合剤や特に錠剤の硬度を高めるための目的に使用

されるケイ酸カルシウム²³⁾が添加されていることや添加剤の配合割合、製造方法などの違いが推測された。吸湿が錠剤の崩壊性に及ぼす影響は、製剤によって異なるが^{24, 25)}、本研究では、明確な要因を見出すことができなかった。試験製剤の形状では、錠剤の厚みが最も薄かったNo. 4の崩壊時間が最も長かったことから、錠剤の厚みは崩壊時間に影響しないことが示唆された。一方、無包装の条件下での硬度と崩壊時間については、28日目と56日目で錠剤の硬度低下が崩壊時間に影響を及ぼすことが示唆された。錠剤の硬度の低下が崩壊時間の短縮に影響しないことが報告されていることから、錠剤の硬さと水に濡れたときの崩壊は異なる物性であることが要因として考えられた²⁶⁾。

以上の検討結果から、薬剤師がプレガバリンOD錠を選択する際、取り出しやすさや硬度、崩壊時間などを総合的に判断してNo. 5, No. 6が服薬アドヒアランスにおいて取扱いやすい製剤であると考えられた。

IFに記載のある試験データの硬度の数値は、本試験で得られた実測値と判定結果が異なっていたほか、硬度のみの記載や判定基準が不明な製剤も認められた。また、IFには口腔内崩壊試験機器による崩壊試験のデータの記載はない。IFは添付文書情報を補完する学術資料と位置付けられており、日常業務の医薬品の品質管理や適正使用のための情報、薬学的患者ケアのための集約された情報として日本病院薬剤師会では記載要領を公表するとともに審査・検討も行っている²⁷⁾。したがって、薬剤師が服薬アドヒアランスを考慮して薬剤の選択をするためには、IFへの記載内容は不十分であり、これらの情報が記載されることが望まれる。

近年、医療用医薬品において、他社製品の影響による限定出荷および供給停止の割合が20%を超えており、先発から後発、後発間での切り替えが必要になっている。本結果により、同一の製造所での製剤では、硬度や崩壊性などの物性が類似しており、加えて、後発の物性や使用性の特徴や明らかにすることができた。したがって、今回、得られた情報は、薬剤師がプレガバリンOD錠25 mgの選択の際、有用な情報であると考えられる。一方、IFから得られる安定性試験の情報については、試験条件やその判定方法は同一ではなく直接比較ができない場合や無包装の記載のみであることも明らかになった。安定

性試験は製剤の有効期間、貯蔵条件の設定に必要な情報を得るために行われる試験であり、必ずしもガイドラインに拘束されるものではないが²⁸⁾、医薬品製剤の場合、製剤間での比較を評価できることが望ましい。そのため、安定性試験での規定が必要であるほか、試験データは臨床での使用条件に応じた情報の記載の在り方についての検討が必要であると考えられる。日本病院薬剤師会では薬剤師が医薬品適正使用にむけてIF記載要領を継続して改訂すること、薬剤師自らも内容の充実に関わることを求めている（日本病院薬剤師会；医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要2020年4月改訂）。医療従事者側、企業側相互に意思の疎通を図り、迅速に服薬アドヒアランスに関する情報が取得できるよう、IFの記載要領への改訂が望まれる。

利益相反（COI）の開示

本稿作成に際し、開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Salehifar E, Janbabaei G, Hendouei N, et al. Comparison of the efficacy and safety of pregabalin and duloxetine in taxane-induced sensory neuropathy: A randomized controlled trial. *Clin Drug Investig*, 2020; 40: 249–57.
- 2) Saif MW, Syrigos K, Kaley K, et al. Role of pregabalin in treatment of oxaliplatin-induced sensory neuropathy. *Anticancer Res*, 2010; 30: 2927–33.
- 3) 日本ペインクリニック学会神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂版作成ワーキンググループ編. 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂第2版, 日本ペインクリニック学会. 東京：真興交易医書出版部；2016. p. 48–58.
- 4) 秋下雅弘. 高齢者の安全な薬物療法. 処方薬の一包化によりアドヒアランスが改善した症例. *Geriatr Med*, 2011; 49: 933–5.
- 5) 長谷川浩平, 栗谷良孝, 足立充司ほか. 服薬コンプライアンスのさらなる向上と薬剤管理指導業務患者の好む薬とは. *医療薬学*, 2008; 34: 800–4.
- 6) 秋山滋男, 毎田千恵子, 宮本悦子ほか. プラミペキソール徐放錠の先発・後発医薬品におけるPTP包装シート包装シートの使用性及び製剤特性の比較検討. *Yakugaku Zasshi*, 2019; 139: 1185–93.
- 7) 中島孝則, 伊藤創馬, 菊池蘭ほか. 一包化調剤したスボレキサン錠の保存方法に関する検討. *日本病院薬剤師会雑誌*, 2021; 57: 875–80.
- 8) 廣谷芳彦, 池田賢二, 瀬名波宏昌ほか. ランソプラゾール口腔内崩壊錠（ランソプランOD錠15 mgおよびタケプロンOD錠15）の自動錠剤分包機による調剤後の安定性に関する研究. *Prog Med*, 2010; 30: 1361–8.
- 9) Yamazaki N, Iizuka R, Miyazawa S, et al. Selection of generic preparations of famotidine orally disintegrating

- tablets for use in unit-dose packages. *Drug Discov Ther*, 2020; 40: 263–8.
- 10) 山谷明正, 福島信一郎, 林誠ほか. PTP包装シート包装の押し出し強度測定と開封性に関する検討. *医療薬学*, 2001; 27: 576–82.
- 11) 西岡豊, 大坪健司, 木平健治ほか. 錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報 改訂6版. 大阪: 医薬ジャーナル社; 2011. p. 1–462.
- 12) 第十八改正日本薬局方. 東京: 廣川書店; 2021. p. 6548–9.
- 13) 鈴木豊史, 藏野匠, 金沢貴憲ほか. 動的接触角及びサーモグラフィックアプローチを組み合わせた水浸透速度の新規評価法の確立 口腔内崩壊錠における崩壊特性の重要性. *Yakugaku Zasshi*, 2020; 140: 1071–80.
- 14) 一般社団法人人間生活工学研究センター. HQLデータベースサイト, 2016. [https://www.hql.jp/database/cat/etc/nite_h13-14_funcdb/計測データ/5%EF%BC%8E上肢操作力計測/指で押す操作力%E3%80%80\(参照2023-09-08\)](https://www.hql.jp/database/cat/etc/nite_h13-14_funcdb/計測データ/5%EF%BC%8E上肢操作力計測/指で押す操作力%E3%80%80(参照2023-09-08)).
- 15) タケブロンOD錠患者説明書. <https://www.med.takeda-teva.com/di-net/takedateva/shidosen/TKP-P01A-TPTP包装シート.pdf> (参照2023-11-08).
- 16) 竹下治範, 伊藤祐来, 重松理紗ほか. 高齢者の使用性に配慮したPTP包装シート包装からの錠剤の押し出し力に及ぼすフィルム素材および厚みの影響. *医療薬学*, 2022; 48: 331–9.
- 17) 藤島一郎. 嚥下患者における薬剤投与. *Pharm Med*, 2007; 25: 125–8.
- 18) 菅原秀樹, 清野弘明, 高橋正晃. ミグリトール普通錠をOD錠に変更することによる糖尿病患者の服薬アドヒアランスと血糖コントロールへの影響. *Ther Res*, 2017; 38: 1127–34.
- 19) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry: Orally Disintegrating Tablets, December 2008.
- 20) 角谷亮, 酒井寛, 室博之ほか. 崩壊性評価技術—口腔内崩壊錠試験器OD-mateの開発. *PHARM TECH JPN*, 2012; 28: 381–4.
- 21) Uchida T, Yoshida M, Hazekawa M, et al. Evaluation of palatability of 10 commercial amlodipine orally disintegrating tablets by gustatory sensation testing, OD-mate as a new disintegration apparatus and the artificial taste sensor. *J Pharm Pharmacol*, 2013; 65: 1312–20.
- 22) Onuki Y, Kosugi K, Hamaguchi M, et al. A comparative study of disintegration actions of various disintegrants using Kohonen's self-organizing maps. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2018; 43: 141–8.
- 23) 小西興. 製剤技術 製剤と粒子設計 多孔性ケイ酸カルシウムの製剤化応用について. *PHARM TECH JPN*, 2017; 33: 2197–202.
- 24) Oka R, Uwai K, Toyoguchi T, et al. Stability of magnesium oxide products stored in single-dose package. *Jpn J Pharm Care Sci*, 2007; 33: 1013–9.
- 25) 並木徳之. 次世代型口腔内崩壊錠に求められる臨床的機能性とは?. *Yakugaku Zasshi*, 2015; 135: 237–43.
- 26) 堀雄史, 吉田直子, 奥村友則ほか. 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. *Yakugaku Zasshi*, 2010, 130, 1029–40.
- 27) 日本製薬工業協会, 医薬品評価委員会. 医薬品インタビューフォーム作成の手引き (改訂版). https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/lofurc000000b7ke-att/medicine_interview_form.pdf (参照2023-11-08).
- 28) 安定性試験ガイドラインの改定について 医薬審発第0603001号 平成15年6月3日. <https://www.pmda.go.jp/files/000156844.pdf> (参照2024-6-22).