〔一 般 論 文〕

タムスロシン口腔内崩壊錠における製剤特性と粉砕時の評価

Evaluation of Physicochemical Property and Crushing Compounding of Tamsulosin Orally Disintegrating Tablets

井上 裕*，成澤 杏奈，荒木 淳一，村田 勇，金本 郁男
YUTAKA INOUE*，ANNA NARISAWA，JUNICHI ARAKI，ISAMU MURATA，IKUO KANAMOTO

城西大学薬学部医薬品安全性学講座

Received June 13, 2012
Accepted October 26, 2012

Summary：We examined disintegration times, hardness, friability, content uniformity and dissolution in testing to evaluate the physicochemical properties of a brand-name drug and three (3) generic drugs in the form of orally disintegrating tamsulosin tablets (formulations A, B, C and D). In addition, we evaluated the elution rate of tamsulosin after crushing to create an index using dissolution medium No.1 (pH1.2) and a phosphate buffer solution (pH7.5), because orally disintegrating tamsulosin tablets have a function enteric maintenance and sustained-release. The results of disintegration time were less than 30 seconds for all cases other than formulation B. In addition, in hardness testing, the hardness was found to be more than 40N for all formulations. Friability was less than 1% for all tablets, indicating that they were mechanically stable. All samples showed content uniformity, and the dissolution test indicated standard ranges. Such characteristics of the physicochemical properties, also affect the differences in palatability. When tamsulosin was crushed using a mortar or a vibration mill, enteric function was not maintained, but 60% or over 90% of tamsulosin was eluted, respectively. However, when the tablets were crushed using a blender, the elution rate of tamsulosin was 30% in formulation A, but in formulations B, C, and D it was 20% or less. These results suggest that pulverizing orally disintegrating tamsulosin tablets using a mortar or a vibration mill and mashing them will lose the sustained-release function of tamsulosin tablets.

Key words：tamsulosin, orally disintegrating tablet, generic drug

要旨：先発品および後発品のタムスロシン口腔内崩壊錠（以下，OD 錠）4 種類（製剤 A, B, C および D）について製剤間の特性を明らかにするために，崩壊試験，硬度試験，摩損度試験，含量均一性試験および溶出試験を行った．また，タムスロシン OD 錠は腸溶性および徐放性機能を持っているため，溶出試験第 1 液（pH1.2）およびリン酸塩緩衝液（pH7.5）を用いて，粉砕後のタムスロシンの溶出率を指標として粉砕時の評価を行った．崩壊試験の結果，製剤 B 以外は 30 秒以下の崩壊時間となった．硬度試験においては，すべての製剤で 40N 以上の硬度であった．摩損度試験の結果は，すべての製剤において，試験前後での質量変化はほとんどなく，質量減少率は 1%以下であった．含量均一試験および溶出試験は全て規格範囲内であった．このような物性の特性は，服用性の違いにも影響を与える．また，タムスロシン OD 錠を乳鉢および振動型ロッドミルを用いて粉砕した場合，腸溶性は保持されず，タムスロシンは 60%および 90%以上がそれぞれ溶出した．しかし，食品用ミキサーを用いて粉砕した場合，タムスロシンの溶出率は製剤 A では 30%であったが，製剤 B, C および D では 20%以下であった．以上の

* 〒350-0295　埼玉県坂戸市けやき台 1-1
TEL & FAX：049-271-7317
E-mail: yinoue@josai.ac.jp

無断転載禁止

ことから，タムスロシン OD 錠は乳鉢および振動型ロッドミルを用いたすり潰す粉砕では，タムスロシンの徐放性機能が失われてしまうことが示唆された．

キーワード：タムスロシン，口腔内崩壊錠，後発医薬品

諸　言

製薬業界では 2010 年問題が大きな課題となっており，医薬品のライフサイクルマネジメント（以下，LCM）対策に余念がない[1]．LCM 対策として，患者の服用性や医療現場における利便性を向上させることが大きな付加価値となるという考えから，口腔内崩壊錠（以下，OD 錠）の開発がその代表例として挙げられる[2]．OD 錠は，水無しもしくは少量の水で服用可能であることから，高齢者，小児，嚥下困難者や水分摂取の制限が必要な患者に対しても服用が簡便である．糖尿病用薬のボグリボース錠を OD 錠に切り替えることで，コンプライアンス向上と血糖コントールに有用であったとの報告もある[3]．このように，高い利便性と汎用性をもつ OD 錠は，先発医薬品（以下，先発品）メーカーの LCM 対策に用いられる一方で，後発医薬品（以下，後発品）メーカーでも開発が進んでおり，OD 錠の年次別上市品目数は，先発品および後発品を含め，経時的に増加傾向にある[4]．ただし，OD 錠は，その崩壊性やそれぞれの製剤の特徴を認識した上で調剤を行う必要があることを忘れてはならない．

前立腺肥大症に伴う排尿障害改善薬として汎用されているタムスロシン塩酸塩は，選択的かつ強力な α_1 受容体遮断薬であり，1993 年にハルナール® カプセル（アステラス製薬株式会社）として承認され，その疾患の性質から高齢者が服用しやすい OD 錠が追加剤形として開発された[5]．タムスロシン OD 錠は，徐放性粒子を含む製剤である．この徐放性粒子は，コア粒子に薬物を被覆し，さらに徐放性被膜および腸溶性被膜が施されたものである[6]．この製剤的特性により，薬物の血中濃度上昇による副作用として起立性低血圧が生じる可能性を減少させている．先発品や後発品において，添加剤や徐放性技術の製造工程の違いにより製剤特性が異なることが予想されるが，各タムスロシン OD 錠の後発品の製剤特性についてはあまり報告されていない．また，医薬品の製剤特性の違いは味や使用感などの服用性にも影響を与える[7, 8]．そこで本研究では，先発品および後発品のタムスロシン OD 錠 4 種類について製剤間の特性を明らかにするために，物性評価として，崩壊試験，硬度試験および摩損度試験を行った．また，品質評価の指標として，含量均一性試験および溶出試験を行った．次に，タムスロシン OD 錠は，簡易懸濁法による投与では，水に崩壊させると細粒の形状が目視にて確認でき，振盪混和しても沈殿する．そのため，含量を正確に服用することが困難であり，OD 錠の粉砕調剤が困難であれば処方変更が必要となる．そこで，物性評価および品質評価に加えて，タムスロシン OD 錠の粉砕物を調製し，耐酸性試験を行い粉砕の可否について検討を行ったので併せて報告する．

方　法

1．試料

薬価収載されているタムスロシン 0.2 mg を含有する OD 錠の 4 銘柄を用いた．先発品 1 銘柄及び後発品 3 銘柄は，製剤 A：ハルナール D 錠 0.2 mg（アステラス製薬株式会社），製剤 B：ハルスロー OD 錠 0.2 mg（沢井製薬株式会社），製剤 C：タムスロシン塩酸塩 OD 錠 0.2 mg「ケミファ」（日本ケミファ株式会社），製剤 D：タムスロシン塩酸塩 OD 錠 0.2 mg「明治」（明治製菓株式会社）とした．

2．崩壊試験

崩壊試験は，日本薬局方の崩壊試験器との相関関係が示されている[9] 口腔内崩壊試験器 ODT-101（富山産業社製）[10, 11] を用いて，各製剤 10 錠の崩壊時間を測定した．また，口腔内崩壊試験器の条件は，10 g の錘を用いて，回転数 25 rpm で実施した．

無断転載禁止

3. 硬度試験

錠剤硬度は，硬度試験器モンサント硬度計（ミナトメディカル株式会社製）を用いて，直径方向で各製剤 10 錠を測定した．

4. 摩損度試験

錠剤摩損度は，第 16 改正日本薬局方（以下，日局 16）に記載されている方法に準拠して，摩損度試験器 TFT-1200（富山産業社製）を用いて実施した．各製剤とも質量が 6.5 g を超える最小の錠数を試験試料錠数とし，ドラムを 100 回転させた後に，摩損度（初期質量に対する質量百分率）を算出した．

5. 含量均一性試験

含量均一性試験は，日局 16 収載に準拠して実施した．各製剤 10 錠およびタムスロシン標準品より，2 μg/mL の試料溶液および標準溶液を調製した．これらの溶液を高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を用いて，表示量に対するタムスロシンの含有量を計算した．含量の判定として，日局 16 収載の判定値を求めた．この値が，判定基準である 15% を超えないときに適合とした．判定値の式を以下に示す．

判定値 = $|M - \bar{X}| + ks$

M：基準値

$\bar{X}$：$X_1, X_2 \cdots X_n$ の平均値

$X_1, X_2 \cdots X_n$：試験した個々の試料に含まれる主薬含量（表示量に対する %）

n：試験した試料の全個数

k：判定係数，k = 2.4 とした

s：試料の標準偏差

6. 溶出試験

溶出試験は，後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン[12]（以下，ガイドライン）および日局 16 収載のパドル法に準拠して実施した．溶出試験は，溶出試験器 NTR-593（富山産業社製）を使用し，試験液には 0.03 mol/L リン酸塩緩衝液（pH7.5，リン酸二水素カリウム 4.083 g を水 800 mL に溶かし，0.2 mol/mL 水酸化ナトリウム試液を加えて pH7.5 に調整した後，水を加えて 1000 mL とした．以下，pH7.5 液），pH7.5 液に 1.0% (w/v) ポリソルベート 80 を添加した液（以下，ポリソルベート添加液）および精製水をそれぞれ 900 mL 用い，測定温度 37.0 ± 0.5℃，パドル回転数 50 rpm の条件下にて行った．試験時間は，pH7.5 液およびポリソルベート添加液では 360 分，精製水では 1440 分とした．各試料溶液中のタムスロシン含量は HPLC にて測定した．溶出性の評価は，ガイドラインに基づき，標準製剤を製剤 A として，pH7.5 液およびポリソルベート添加液については，標準製剤との平均溶出率の差により，精製水については f2 関数により評価した．f2 関数の式を以下に示す．

$$f_2 = 50\log\left[\frac{100}{\sqrt{1+\frac{\sum_{i=1}^{n}(Ti-Ri)^2}{n}}}\right]$$

Ti：標準製剤以外のタムスロシン製剤の平均溶出率

Ri：標準製剤の平均溶出率

n：平均溶出率を比較する時点の数

7. 耐酸性試験

粉砕物の腸溶性が保持されているか否かを確かめるために，吉田らの方法[13]に準拠して実施した．粉砕物の調製には，食品用ミキサー IFM-720G-W/Y（岩谷産業社製），乳鉢・乳棒および振動型ロッドミル TI-500ET（CMT 社製）を用い，得られた粉砕物は 500 μm のふるいで篩過したものを用いた．

試験方法の概略を Fig. 1 に示した．胃内を想定し，溶出試験第 1 液（以下，pH1.2 液）に OD 錠および各粉砕物を浸し，測定温度 37.0 ± 0.5℃，回転数 50 rpm の条件下で 60 分間振盪した後，遠心分離し，上清を試料溶液とした．さらに，残渣に腸内を想定した pH7.5 液を加え，測定温度 37.0 ± 0.5℃，回転数 50 rpm の条件下で 60 分間振盪した後，遠心分離し，上清を試料溶液とした．また，OD 錠および各粉砕物を pH7.5 液に浸し，測定温度 37.0 ± 0.5℃にて 60 分間振盪した後に得られた試料溶液をコントロールとした．各試料溶液のタムスロシン含量は HPLC にて測定した．

無断転載禁止

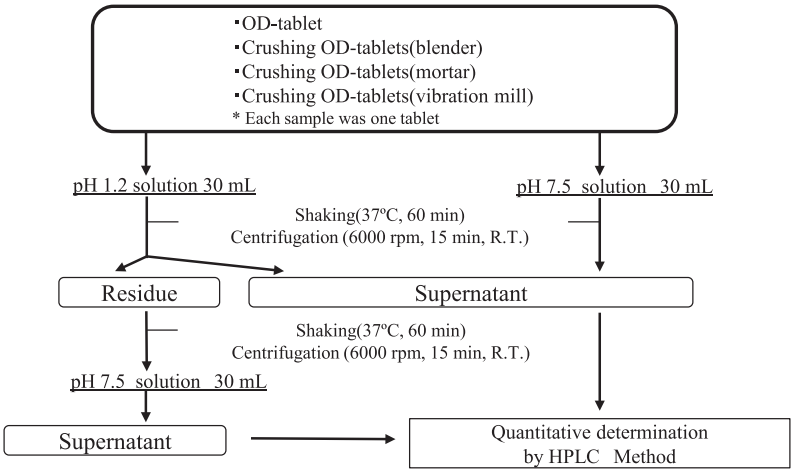

Fig. 1　Method of Solubility Test

8. HPLC 条件

日本薬局方外医薬品規格第三部（以下，局外規第三部）のタムスロシン塩酸塩カプセルの溶出試験に準拠した．検出器に紫外吸光光度計を用いて，測定波長を 225 nm とした．カラムは，Inertsil® ODS-3（ϕ 5 μm, 150 mm × 4 mm）を使用し，温度は 40℃とした．移動相は，A 液（過塩素酸 4.4 mL および水酸化ナトリウム 1.5 g を水 950 mL に溶かし，0.01 mol/L 水酸化ナトリウム試液を加えて pH2.0 に調製した後，水を加えて 1000 mL とした液）と B 液（アセトニトリル）の 70/30 混液を用いた．流速は，タムスロシンの保持時間が約 6 分になるように設定し，試料注入量は 100 μL とした．なお，内部標準物質として，パラヒドロキシ安息香酸を用いた．

9. 統計学的処理

複数回の試験施行により得られた数値は，平均値 ± 標準偏差（mean ± S.D.）で示した．崩壊試験および硬度試験において，各製剤間での崩壊時間および硬度の比較に Tukey の多重比較検定を用いて統計学的検討を行い，5% の危険率をもって有意な差とした．

結　果

1．物性評価および品質評価

1-1. 崩壊試験

崩壊試験の結果を Fig. 2 に示した．製剤 A，製剤 C および製剤 D の崩壊時間は 30 秒以下となった．また，製剤 C と製剤 D 間以外は，各製剤間に有意な差が認められた．それぞれの p 値は，A : B = 5.5 × 10^{-5}，A : C = 3.8 × 10^{-4}，A : D = 1.2 × 10^{-3}，B : C = 1.6 × 10^{-6}，B : D = 1.6 × 10^{-6} であった．

1-2．硬度試験

硬度試験の結果を Table 1 に示した．すべての製剤で 40N 以上の硬度であった．それぞれの p 値は，A : B = 1.6 × 10^{-6}，A : C = 1.6 × 10^{-6}，A : D = 1.6 × 10^{-6}，B : C = 5.6 × 10^{-3}，B : D = 2.2 × 10^{-6}，C : D = 2.1 × 10^{-2} であった．

1-3．摩損度試験

摩損度試験の結果を Table 1 に示した．すべての製剤で質量減少率は 1.0% 以下であった．また，製剤 A は錠剤に破損が観察された（Fig. 3）．

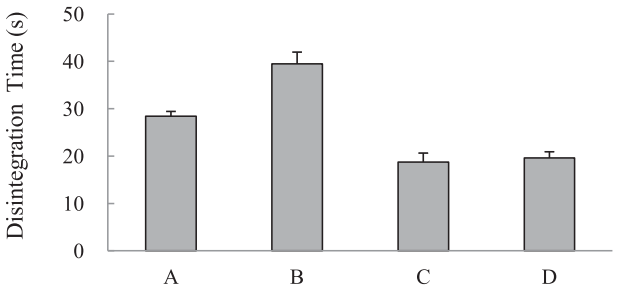

Fig. 2　Disintegration Time of OD-tablets
Each value represents the mean ± S.D. (n = 10).
Tukey test was given to official approval ($p < 0.05$).
Significant differences were seen between
A and B ($p = 5.5 \times 10^{-5}$), A and C ($p = 3.8 \times 10^{-4}$),
A and D ($p = 1.2 \times 10^{-3}$), B and C ($p = 1.6 \times 10^{-6}$),
B and D ($p = 1.6 \times 10^{-6}$).
No differences were seen between C and D.

無断転載禁止

Table 1　Hardness, Friability and Content Uniformity of OD-tablets

	A	B	C	D
Hardness (N) *	44.1±2.0	58.6±3.4	69.1±4.6	64.2±3.6
Friability (%) ** [After/Before(g)]	0.56 [6.540/6.577]	0.08 [6.540/6.577]	0.06 [6.540/6.577]	0.08 [6.540/6.577]
Tamsulosin Content (%)	99.7±1.3	96.4±3.0	98.8±2.0	100.8±3.1
Acceptance value	3.2	11.5	4.9	7.4

Each value represents the mean±S.D.(n=10).
*Tukey test was given to official approval($p < 0.05$).
Significant differences were seen between A and B ($p=1.6\times10^{-6}$), A and C ($p=1.6\times10^{-6}$), A and D ($p=1.6\times10^{-6}$), B and C ($p=5.6\times10^{-3}$), B and D ($p=2.2\times10^{-6}$), C and D ($p=2.1\times10^{-2}$).
**Each value represents After/Before of tablet weight(A:n=33, B:n=28, C:n=41, D:n=41).

Fig. 3　Broken Formulation A in Friability Test
Breaking was confirmed in formulation A

1-4. 含量均一性試験

含量均一性試験の結果を Table 1 に示した．すべての製剤において，タムスロシン含有量は，表示量に対して 96 ～ 101%の範囲内であり，判定値は日局 16 収載の基準である判定値 15%以下であった．

1-5. 溶出試験

溶出試験の結果を Fig. 4 に示した．pH7.5 液およびポリソルベート添加液では，すべての製剤において標準製剤との平均溶出率の差が± 15%の範囲であり，精製水における f2 関数の値は 61 以上であった．このことから，すべての試験条件で，標準製剤との溶出挙動の類似性が確認された．

2. 耐酸性試験

耐酸性試験の結果を Fig. 5 に示した．pH7.5 液において，すべての製剤で，食品用ミキサーによる粉砕物（以下，ミキサー粉砕物），乳鉢 · 乳棒による粉砕物（以下，乳鉢粉砕物）および振動型ロッドミルによる粉砕物（以下，粉砕機粉砕物）の溶出率は，未粉砕物より高い溶出率であった．なお，耐酸性試験の pH7.5 液における溶出率は，溶出試験の 60 分における溶出率との類似性が確認できた．また，pH1.2 液における未粉砕物の溶出率は，すべての製剤で 5%以下と低い値であった．一方，pH1.2 液における乳鉢粉砕物では，すべての製剤で 60%以上であり，粉砕機粉砕物では，95%以上と高い溶出率であった．pH1.2 液におけるミキサー粉砕物では，未粉砕物よりは高い溶出率であった．

pH1.2 液から pH7.5 液に連続して浸したときの溶出率について，pH1.2 液で有効成分の大部分が溶出した乳鉢粉砕物および粉砕機粉砕物では，pH1.2 液で溶出しない含量が pH7.5 液にて溶出したことが確認された．また，未粉砕物およびミキサー粉砕物では，pH7.5 液にて溶出すべき含量が溶出したことが確認された．

考　察

前立腺肥大症に伴う排尿障害の治療薬として，タムスロシン塩酸塩が用いられ，1 日 1 回の服用であることから，患者のコンプライアンス向上に有用な製剤として汎用されている．今回の研究では，4 種類のタムスロシン OD 錠を用いて，崩壊試験，硬度試験，摩損度試験，含量均一性試験，溶出試験および耐酸性試験を行った．結果が示すように，試験項目によって製剤間に特有の結果が示されたことは，各剤間における物性の違いが反映したものと考えられる．

崩壊時間は，口腔内での錠剤の溶ける速度の指標として汎用されている．今回の試験において，崩壊

無断転載禁止

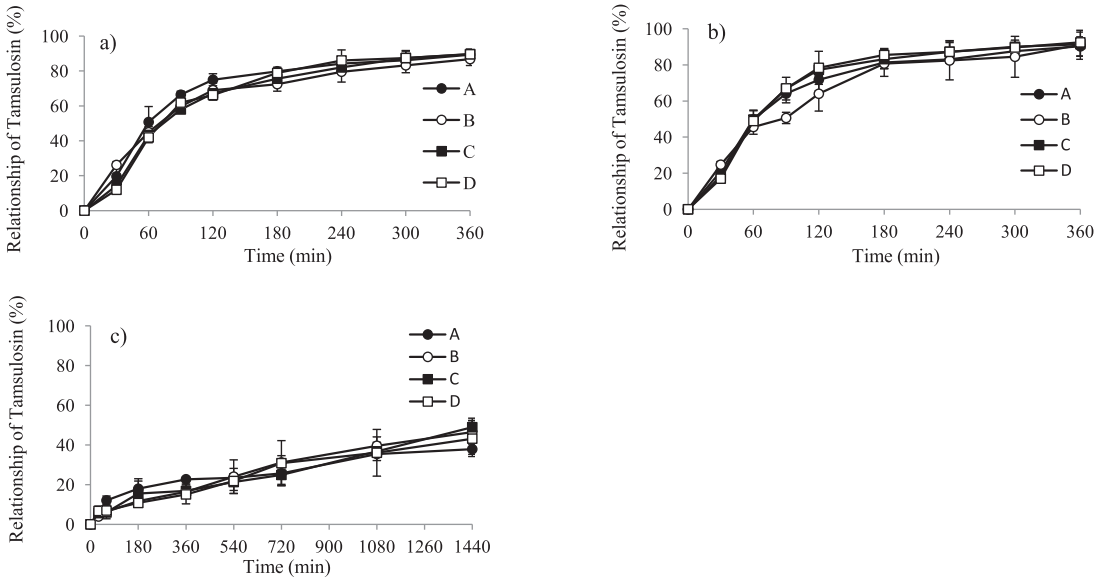

Fig. 4　Relationship between Dissolution Rate and Time of OD-tablets
a) phosphate buffer pH7.5, b) phosphate Buffer pH7.5 Containing 1% (w/v) of Polysorbate80 and c) Water
Each value represents the mean ± S.D. (n = 3)

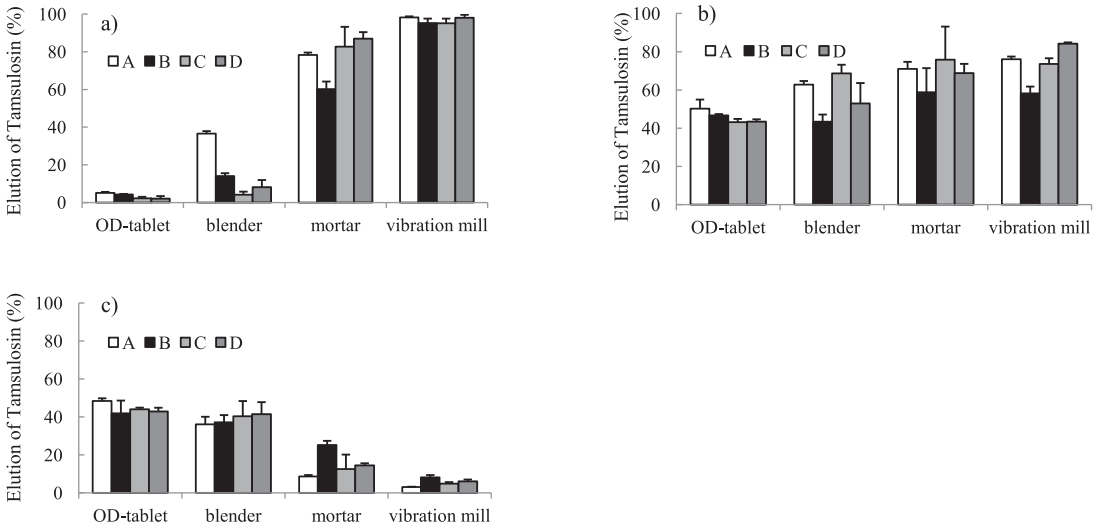

Fig. 5　Change in Elution Rate of Tamsulosin by a Difference of a Crush Condition
a) Dissolution medium No.1 (pH1.2), b) phosphate buffer pH7.5 and c) From Dissolution medium No.1 (pH1.2) to phosphate buffer pH7.5
Each value represents the mean ± S.D. (n = 3)

時間が早かった製剤で 18.8 秒（製剤 D），遅かった製剤で 39.5 秒（製剤 B）となり，製剤間に違いが認められたが，実際の服用時の崩壊速度，服用感は官能試験などでの確認が必要と考えられる．一般的に，崩壊剤の種類によって錠剤の物性と崩壊機構が異なってくることが知られている[14]．今回のタムスロシン製剤において，製剤によって崩壊時間に違いが確認されたことは，添加剤による影響だと考えられる．また，米国では，OD 錠の崩壊時間が USP で規定される試験法において 30 秒以内であることが推奨されている[15]．しかし，日本では定められていないため，必ずしも 30 秒以内である必要はない．今回の結果のように崩壊時間の違いは製剤間の特性であり，優れた崩壊性が OD 錠の有用性の一つであると考えられる．今後，崩壊性の評価基準が日本でも必要だと考えられる．

無断転載禁止

硬度について，最も低い製剤でも 44.1N（製剤 A）であった．錠剤の製造工程や輸送中の衝撃に耐えられる値は 30N 以上とされており[16]，すべての製剤で出荷過程における破損に耐えられる硬度であることが示唆された．また，崩壊時間と同様に製剤間で硬度に違いが認められたことは，添加剤の種類や含量の違いや，製造法の違いによるものだと考えられる．錠剤の硬度は，一般に硬度が高くなるほど崩壊時間は長くなるとされている．しかし，硬度が高かった製剤 C および製剤 D では，崩壊時間が他の製剤よりも短かった．季ら[17]の報告によると，崩壊剤にクロスポビドンを用いたとき，崩壊時間が最も短いと報告している．このことから，製剤 C および製剤 D の崩壊時間の影響としてクロスポビドンを含有することが要因ではないかと考えられる（Table 2）．しかし，クロスポビドンは崩壊を速める一方で，その高い吸湿性から高湿度下での硬度低下等の安定性に問題がある場合もあり[18]，OD 錠を設計する際には崩壊時間だけではなく，無包装時の安定性を確保することも必要である．

摩損度について，すべての製剤で質量減少率は 1% 以下であったが，製剤 A のみ欠けが確認された．摩損度試験は，一定の高さからの落下を繰り返すことで流通過程や院内分包における欠けや割れの品質を確認する．錠剤の質量が小さいほど落下などの衝撃で割れにくいとし，錠剤強度の指標として提案されている「錠剤硬度（kgf）/ 質量（mg）」[19]を算出した．この値が 0.022 以上で自動分包機での調剤が許容範囲内，0.030 以上で自動分包機での調剤が問題ないとされている．その結果，製剤 A：0.023 kgf/mg，製剤 B：0.025 kgf/mg，製剤 C：0.044 kgf/mg および製剤 D：0.041 kgf/mg であった．すべての製剤において 0.022 もしくは 0.030 以上であったことから，自動分包機での調剤は許容範囲であることが示唆された．

含量均一性試験について，すべての製剤において，タムスロシン含有量は，表示量に対して 96 ～ 101% の範囲内であり，判定値は日局 16 収載の基準である判定値 15% 以下を示し適合していた．含量均一性試験は，個々の製剤間での主薬含量の均一性を示すものであり，今回はすべての製剤において，主薬含量に同等性が示唆された．

溶出試験について，各条件下において，すべての製剤で標準製剤との類似性が確認され，薬物吸収に影響を与えるような問題はないことが示唆された．

耐酸性試験について，pH1.2 液および pH7.5 液において，ミキサー粉砕物，乳鉢粉砕物および粉砕機粉砕物の溶出率は，未粉砕物より高い溶出率であった．粉砕することによって溶出率に変化が生じたことから，粉砕により OD 錠の腸溶性および徐放性が失われたことが示された．特に，pH1.2 液において，ミキサー粉砕物の溶出率と比較すると，乳鉢粉砕物および粉砕機粉砕物の溶出率は高く，粉砕の工程が影響したものと考えられた．それぞれの粉砕方法の特徴を見ると，ミキサーでは“切り刻む”に対し，乳鉢および粉砕機では“すり潰す”である．この粉砕方法の違いにより，タムスロシンの溶出率が違うことから，粉砕におけるすり潰す工程が大きく

Table 2　A List of an Additive Containing Tamsulosin OD-tablets

OD-tablets	OD-tablets' additive
A	Cellulose, Hypromellose, Ethylcellulose, Methacrylic acid copolymer LD, Sodium lauryl sulfate, Polysorbate 80, Cetanol, Ethyl acrylate methyl methacrylate copolymer, D-mannitol, Poly(oxyethylene)nonylphenylether, Lactose hydrate, Candy powder, Calcium stearate
B	Microcrystalline cellulose, Ethyl acrylate methyl methacrylate copolymer, Ethylcellulose,Calcium stearate, Cetanol, Hypromellose, Hydroxypropylcellulose, Poly(oxyethylene)nonylphenylether, polysorbate 80, D-mannitol, Methacrylic acid copolymer LD, Magnesium aluminometasilicate, Sodium lauryl sulfate
C	Microcrystalline cellulose, Hypromellose, Ethylcellulose, Methacrylic acid copolymer LD, Sodium lauryl sulfate, Cetanol, Ethyl acrylate methyl methacrylate copolymer, Poly(oxyethylene)nonylphenylether, D-mannitol, Lactose hydrate, Sucralose, Calcium stearate, Synthetic aluminum silicate, Hydroxypropyl starch, Crospovidone
D	Microcrystalline cellulose, Hypromellose, Ehylcellulose, Sodium lauryl sulfate, Ethyl acrylate methyl methacrylate copolymer, Cetanol, Poly(oxyethylene)nonylphenylether, Methacrylic acid copolymer LD, Polysorbate 80, Lactose hydrate, D-mannitol, Sucralose, Calcium stearate, Synthetic aluminum silicate, Hydroxypropyl starch, Crospovidone

無断転載禁止

起因しているのではないかと推察した．つまり，すり潰すことで，徐放性被膜のマトリックスが破壊され，pH1.2 において高い溶出率となったと考えられた．タムスロシン OD 錠は粉砕により徐放性機能を失い，食事の影響や生体内利用率の損失が生じる原因となる可能性が示唆された．しかし，食品用ミキサーを用いて粉砕した場合は，製剤 A のみ 30% の溶出率であったが，製剤 B, C および D は 20%以下であった．この溶出率の違いは，各製剤の製造工程における被膜形成手法の違いが起因しているのではないかと推察した．

以上のことから，タムスロシン OD 錠は乳鉢および振動型ロッドミルを用いたすり潰す粉砕では，タムスロシンの徐放性機能が失われてしまうが，粉砕方法の工夫により腸溶性が保持でき，粉砕調剤の可能性が推察された．しかし，調剤を行う際には，各施設によって粉砕に用いる機器や手法は異なることが考えられ，各施設にて定量試験を行い，粉砕条件を検討することには限界がある．吉田らは，ランソプラゾール OD 錠を用いて，耐酸性試験を行ったところ，粉砕器の違いにより OD 錠であっても粉砕可能であり，粉砕を行う際の耐酸性試験の代用として，粉砕物を蒸留水に分散させることである程度，耐酸性の予測になると報告している[13]．タムスロシンも同様に粉砕物を蒸留水に分散し目視にて未粉砕物と比較することで耐酸能の目安になると考えられる．

今回，先発品および後発品のタムスロシン OD 錠を粉砕することで，各粉砕物の溶出性に変化が見られた．錠剤の粉砕は，消化管における製剤の放出や溶解に影響を与えることで薬物動態を変化させ，目的とする治療効果が得られず，副作用を発現することがある[20]．さらに，タムスロシン OD 錠は徐放性であるため，粉砕により主薬の急激な吸収や血中濃度上昇をもたらし，副作用発現の可能性も考えられる．今回の結果より，タムスロシン OD 錠を粉砕することには危険を伴うため，粉砕は不可であることが示唆された．

文　献

1）渡辺俊典：ライフサイクルマネジメントにおける製剤戦略，ファルマシア，2011；47：17-20.
2）並木徳之：速崩壊錠の技術革新，月刊薬事，2005；47：1969-77.
3）羽根田隆，及川貞明：ボグリボース口腔内崩壊錠（ベイスン® OD 錠）導入後にみられた服薬コンプライアンス HbA_{1c} の改善，*Prog. Med.*, 2005；25：2423-6.
4）對馬勇禧：口腔内崩壊錠の現状と展望，*Pharm. Tech. Japan.*, 2009；25：1533-42.
5）西浦希，水本隆雄：徐放性微粒子を含有する口腔内崩壊錠　ハルナール D 錠，*Drug Deliv. Sys.*, 2008；23：77-80.
6）西浦希：口腔内速崩壊錠の優れた製剤技術に学ぶ　ガスター D 錠，ハルナール D 錠，月刊薬事，2008；50：1677-81.
7）Inoue Y, Shimazaki H, Murata I, et al.：Study of the physicochemical properties of tulobuterol dry syrups using taste and smell sensors, *Chem. PHarm. Bull.*, 2012；60：442-8.
8）井上裕，武藤智葉，嶋崎広典ほか：コンプライアンス改善を目的としたテプレノン製剤の臭い・味の客観的評価，日病薬誌，2012；48：351-5.
9）四方田千佳子：OD 錠の崩壊時間測定器と日局における取り扱いの現状，薬剤学，2011；71：35-8.
10）Narazaki R, Harada T, Takami N, et al.：A new method for disintegration studies of rapid disintegrating tablet, *Chem. Pharm. Bull.*, 2004；52：704-7.
11）Harada T, Narazaki R, Nagira S, et al.：Evaluation of the disintegration properties of commercial famotidine 20 mg orally disintegrating tablets using a simple new test and human sensory test, *Chem. Pharm. Bull.*, 2006；54：1072-5.
12）Guideline for Bioequivalence Studies of Generic Products, February 2012.
13）吉田実，伊藤美代，末安正典ほか：ランソプラゾール口腔内崩壊錠の粉砕調剤の検討，日病薬誌，2005；41：303-6.
14）加藤保富，松元恵子，大熊盛之ほか：表面改質法を用いた速崩壊型錠剤の研究，薬剤学，2003；19：127-35.
15）U. S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research：Guidance for Industry Orally Disintegrating Tablets, 2008.
16）Koseki T, Onishi H, Takahashi Y, et al.：Development of nobel fast-disintegrating tablets by direct compression using sucrose stearic acid ester as a disintegration-accelerating agent, *Chem. Pharm. Bull.*, 2008；56：1384-8.
17）李超杰，坂本光男：口腔内崩壊錠の開発，薬剤学，2007；67：133-41.
18）遠藤正朗，金山将造，大生和博ほか：崩壊性に優れる加工澱粉粉末及びその製法，Patent WO2009/123102 A1.
19）並木徳之，根岸徹，加藤潤一郎ほか：口腔内速崩錠の全自動錠剤分包機による調剤の適否，医療薬学，2003；29：367-74.
20）Shudo J, Pongpeerapat A, Wanawongthai C, et al.：In vivo assessment of oral administration of probucol nanoparticles in rats, *Biol. Pharm. Bull.*, 2008；31：321-5.

無断転載禁止