

# 学位論文

## 薬剤師による患者ニーズに合った 貼付剤選択のための基準作成に関する研究

2023年9月

野澤 充 (Mitsuru Nozawa)

## 目次

序論	4
<u>第1章 フェルビナク含有貼付剤の先発医薬品、後発医薬品 およびOTC薬における製剤学的特性比較</u>	
第1節 はじめに	6
第2節 結果	
2.1 pHの測定	6
2.2 透湿度の測定	6
2.3 粘着力の測定	7
2.4 剥離力の測定	7
2.5 伸長の測定	7
2.6 柔軟性の測定	7
2.7 水で濡れた状態での剥離にかかる時間の測定	7
第3節 考察	8
<u>第2章 ケトプロフェン含有貼付剤の先発医薬品および後発医薬品における 透湿度および剥離力の比較</u>	
第1節 はじめに	15
第2節 結果	
2.1 透湿度の測定	15
2.2 剥離力の測定	
2.2.1 90°ピール粘着力試験法による剥離力	16
2.2.2 剥離力-時間曲線	16
2.2.3 温度の違いによる剥離力	16
第3節 考察	16

### 第3章 ジクロフェナクナトリウム含有貼付剤の 先発医薬品および後発医薬品における製剤学的特性比較

第1節 はじめに	22
第2節 結果	
2.1 pHの測定	22
2.2 剥離力の測定	22
2.3 透湿度(%)の測定	23
2.4 伸長度の測定	23
2.5 剛軟度の測定	23
2.6 顕微鏡による観察	23
第3節 考察	23

### 第4章 ジクロフェナクナトリウム含有貼付剤の 先発医薬品および後発医薬品における使用感比較

第1節 はじめに	29
第2節 結果	
2.1 使用感のアンケート調査	29
2.2 製剤学的特性と使用感スコアの関連性	30
第3節 考察	30

### 結論 36

### 実験の部

第1節 フェルビナク含有貼付剤の製剤学的特性	
1.1 材料	38
1.2 pHの測定	38
1.3 透湿度の測定	38
1.4 粘着力の測定	39

1.5 剥離力の測定	39
1.6 伸長の測定	39
1.7 柔軟性の測定	39
1.8 水で濡れた状態での剥離にかかる時間の測定	39
1.9 統計解析	39
<b>第2節 ケトプロフェン含有貼付剤の物理化学的測定</b>	
2.1 材料	40
2.2 透湿度の測定	40
2.3 剥離力の測定	40
2.4 統計解析	40
<b>第3節 ジクロフェナクナトリウム含有貼付剤の物理化学的測定</b>	
3.1 材料	41
3.2 pH の測定	41
3.3 透湿度(%)の測定	41
3.4 剥離力の測定	41
3.5 伸長の測定	42
3.6 剛軟度の測定	42
3.7 顕微鏡による観察	42
3.8 統計解析	42
<b>第4節 ジクロフェナクナトリウム含有貼付剤の使用感調査</b>	
4.1 材料	42
4.2 使用感のアンケート調査	43
4.3 統計解析	43
<b>謝辞</b>	<b>48</b>
<b>論文目録</b>	<b>49</b>
<b>引用文献</b>	<b>50</b>

## 序論

わが国の国民医療費は年々増加の一途を辿っており、2019年度は44兆3,895億円となっている<sup>1)</sup>。少子高齢化が進む中、わが国の保険医療制度を持続可能なものとするには医療費適正化への取り組みが重要であり、その対策の1つに先発医薬品と同成分を含む後発医薬品の使用促進が挙げられる。

後発医薬品の使用促進策として、診療報酬体系において医科点数の「後発医薬品使用体制加算」や「外来後発医薬品使用体制加算」、調剤点数では「後発医薬品調剤体制加算」などのインセンティブが設けられている<sup>2)</sup>。さらに、2012年度には一般名処方導入され、以来、後発医薬品のうちどの銘柄を選択するかは、調剤を行う保険薬局の薬剤師の判断に委ねられるようになった。

また、医療費適正化の一方策として、スイッチOTC薬を用いたセルフメディケーションの推進も挙げられている。スイッチOTC薬は医療用医薬品でのみ使用されてきた医薬品成分をOTC薬の成分として転用したもので、医療用医薬品と同等の効能・効果が期待でき、医療機関を受診することなしに薬局等で購入できる。医療用医薬品からスイッチOTC薬への代替を進める観点から、国はスイッチOTC薬の購入費用について所得控除が受けられる「セルフメディケーション税制」(特定のOTC医薬品購入額の所得控除制度)を設けている<sup>3)</sup>。

このように後発医薬品、OTC薬の切り替えが求められているが、その普及には、薬の専門家である薬剤師が適切に後発医薬品の選択や、セルフメディケーションに関するアドバイスを行うことが鍵となる。特に外用剤については、後発医薬品は基剤や添加剤などが先発医薬品と同一ではなく、その違いが使用感として表れる。実際、使用感の差異を明確に感じやすい貼付剤については、患者が使用感に不満を覚えて先発医薬品に戻したいと訴える事例が報告されている<sup>4)</sup>。

こうした課題に対して、薬剤師が患者のニーズを把握し、それに合った後発医薬品もしくはOTC薬を選択して推奨できれば、患者の後発医薬品やOTC薬の貼付剤使用における満足度が高まり、服薬アドヒアランスの向上、患者のQOL向上につながり、ひいては医療費適正化に貢献できるであろう。

しかしながら外用剤、特に貼付剤については先発医薬品、後発医薬品、さらにOTC薬のいずれについても、主成分の効果や副作用に関する情報はあっても、製剤学的特性の違いにより引き起こされる使用感の違いに関する情報は少ない<sup>5,6)</sup>。

そこで本研究では、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)貼付剤のうち、後発医薬品やスイッチOTC薬が処方または市販されているフェルビナク、ケトプロフェン、ジクロフェナクナトリウムのテープ剤の先発医薬品、後発医薬品、一部OTC薬について、物理化学的測定値を比較検討することにより製剤学的特性を調べ、先発医薬品との比較研究を行った。NSAIDs貼付剤は、整形外科領域において、腰痛症、変形性関節症、腱鞘炎、関節リウマチ等に適応を持ち、臨床現場で汎用されている<sup>7)</sup>。また貼付剤のうちテープ剤は、薄くて柔らかく、粘着性が高いことから肘や膝、腰および肩など関節の可動部に対して使用でき、高齢者を中心に利用者が多いことから、研究対象として選んだ。

また、ジクロフェナクナトリウムテープ剤については、製剤学的特性に加えて、実際に被験者に使用してもらいアンケートによる使用感調査を行い、製剤間の比較検討を行った。さらに製剤学的特性と使用感の関係を考察し、製剤学的特性から使用感を予測することを試みた。これらの結果を基に、現場の薬剤師が患者のニーズに合った製剤を、科学的根拠に基づいて選択できるようになると考えら

れる。

なお、本論文は以下の全4章から構成されている。第1章ではフェルピナク含有テープ剤に関して、医療用医薬品(先発医薬品製剤と後発医薬品製剤)および OTC 薬品について、pH、透湿度、粘着力、剥離力、伸長度、支持体の柔軟性、水で濡れた場合の人工皮膚からの剥離時間などの物理化学的性質について評価し、先発医薬品と後発医薬品間の製剤学的特性の違いを検討した結果について記述した。

第2章では、ケトプロフェン含有テープ剤について、先発医薬品(1 製剤)および後発医薬品(8 製剤)について、製剤学的特性(透湿度、剥離力、剥離力-時間曲線)を評価し、粘着剤の違いが製剤の製剤学的特性(物性)に及ぼす影響について兼用した結果について記述した。

また、第3章では、ジクロフェナクナトリウムを含有するテープ剤について先発医薬品(2 製剤)および後発医薬品(10 製剤)に対して、製剤学的特性(pH、剥離力、透湿度、伸長度、剛軟度)を評価した結果について記述した。

さらに、第4章ではジクロフェナクナトリウム含有テープ剤について、ヒトによる実際の使用感調査を行い、第3章で得られた同剤の製剤学的特性を踏まえ、製剤学的特性と使用感との関係性を評価した結果について記述した。

# 第1章

## フェルビナク含有貼付剤の先発医薬品、後発医薬品 および OTC 薬における製剤学的特性比較

### 第1節 はじめに

NSAIDs の外用剤であるフェルビナク含有貼付剤は、筋肉痛や関節痛の痛みを軽減する際に用いられ、多くの患者に使用されている<sup>8)</sup>。本剤は、医療用先発医薬品であるセルタッチ<sup>®</sup>の他に、ジェネリック医薬品が多数上市されており、またスイッチ OTC 薬としての一般用医薬品も多数販売されている。

スイッチ OTC 薬は、医療用医薬品と同等の主薬配合量であり同等の効能・効果が期待できる。医師が発行した処方せんがなくても薬局等で購入できることから医療費高騰の抑制につながると期待されるが、十分に活用されているとは言い難い状況である<sup>4,8)</sup>。

今後、後発医薬品やスイッチ OTC 薬を含む一般用医薬品の使用を拡大させるためには、その有用性を薬局で薬剤師が科学的根拠に基づいてアピールする必要がある。特に、皮膚に対する物理的刺激については、製剤の粘着性や伸長性が関係すると考えられ、外用剤の pH、水分透過性、粘着力をはじめとする物理化学的性質を把握することはその一翼を担うと考えられるが、医療用、一般用医薬品ともにこれらの情報が十分でないのが現状である<sup>5)</sup>。

そこで、フェルビナク含有テープ剤に関して、医療用医薬品(先発医薬品と 5 種類の後発医薬品)および 8 種類の一般用医薬品の物理化学的性質を比較検討することにより製剤学的特性を明らかにすることを目的とした。

### 第2節 結果

#### 2.1 pH の測定

pH は各製剤中の主薬の安定性や、刺激性を伴う皮膚炎に関係する。「実験の部 1.2」に示した方法で測定した pH の結果を Fig. 1 に示す。Fig. 1 において、先発医薬品、後発医薬品および OTC 薬の pH は製剤によって大きな違いが認められた。

先発医薬品のセルタッチが pH 4.6 だったのに対して、後発医薬品のうちスミル(pH 4.7)、フレックス(pH 4.7)、フェルナビオン(pH 4.5)、ファルジー(pH 4.6)は、ほぼ同じ値を示した。

また、OTC 薬のパテックス(pH 4.8)、フェイタス(pH 4.9)、サロメチール(pH 4.7)、オムニード(pH 4.6)およびメンフラ(pH 4.7)が近値を示した。

一方、後発医薬品の EMEC(pH 7.0)、OTC 薬のナボリン(pH 5.6)、ホームパス(pH 5.1)およびトクホン(pH 7.0)は先発医薬品のセルタッチ(pH 4.6)と比較して有意に高値を示した。

#### 2.2 透湿度の測定

薬物の吸収性は皮膚角質層の水和を引き起こす密封性に関係している<sup>9)</sup>。また、テープ剤の水分透過量を 100~400 g/m<sup>2</sup>/day にすると薬物吸収性と皮膚の安全性の両面を維持するとされている<sup>10)</sup>。テープ剤においても製剤の水分透過性が低い場合、貼付部の閉塞作用による角質層水和、汗腺ブロックおよび細菌繁殖などによるマセレーション刺激(閉塞作用による刺激)が引き起こされる可能性が考えられる。

そこで、「実験の部 1.3」に示した方法で各製剤の透湿度を測定し、その結果を Fig. 2 に示す。

いずれの製品も 100~400 g/m<sup>2</sup>/day 間の透湿度を示したが、製品間で違いが認められた。すなわち、先発医薬品のセルタッチ(189 g/m<sup>2</sup>/24 h)と比較して、後発医薬品の EMEC(380 g/m<sup>2</sup>/24 h)、スマイル(318 g/m<sup>2</sup>/24 h)および OTC 薬のナボリン(269 g/m<sup>2</sup>/24 h)が有意に高値を示した。

### **2.3 粘着力の測定**

粘着力の強い製剤は皮膚に貼付した際に剥がれにくく、粘着力の弱い製剤は剥がれやすいと考えられる。そこで、各製剤の粘着力を「実験の部 1.4」に示した方法で測定した結果を Fig. 3 に示す。Fig. 3 において、各製剤の粘着力を比較したところ、先発医薬品のセルタッチは 0.06 g、後発医薬品は 0.12~0.43 g、OTC 薬は 0.46~1.04 g でありセルタッチと比較して他のすべての製剤は有意に高い値を示した。

### **2.4 剥離力の測定**

製剤を皮膚から剥がす際に要する力として、「実験の部 1.5」に示した方法で剥離力を測定した結果を Fig. 4 に示す。Fig. 4 において、先発医薬品のセルタッチ(0.91 N)に対して、後発医薬品の EMEC(0.42 N)およびトクホン(0.58 N)は低値を示した。その他の製剤はいずれもセルタッチより高値を示した。うち、ナボリン以外の製剤は有意に高値を示した。特に、後発医薬品のファルジー(4.15 N)、また、オムニード(4.89 N)およびホームパス(3.39 N)は高値であった。

### **2.5 伸長度の測定**

膝や肘などの関節部分に貼付した際、捲れや剥がれにより一旦貼付したテープ剤を廃棄し、新たに貼付し直す必要が生じるなど、利便性に問題を生じるケースがある。そのため、捲れや剥がれを防止するために製剤の支持体に伸縮性のある素材を使用している製品が多い。そこで、「実験の部 1.6」に示した方法で各製剤の伸長度を測定した。その結果を Fig. 5 に示す。Fig. 5 においてほとんどの製剤は 217~319%の伸長度を示した。特に先発医薬品のセルタッチ(251%)に対して、後発医薬品のスマイル(319%)およびフレックス(282%)、また OTC 薬のナボリン(298%)、フェイタス(287%)およびホームパス(299%)は有意に高値を示した。一方、後発医薬品のトクホン(72%)は有意に低値を示した。

### **2.6 柔軟性の測定**

製剤の支持体の柔軟性が高い場合、ライナーを剥がした際に製剤の付着面同士の粘着がしばしば起こり、テープ剤を破棄せざるを得ない状況に陥ることがある。このようなケースでは支持体に適度な硬さがあれば防止することができると考えられる。そこで、「実験の部 1.7」に示した方法で、製剤の柔軟性を測定した(Fig. 6)。本研究に用いたフェルピナク含有テープ剤は 90~150° の角度を示した。先発医薬品のセルタッチ(96°)に対して、後発医薬品の EMEC(150°)およびファルジー(115°)、OTC 薬のナボリン(110°)、ホームパス(108°)、トクホン(131°)が有意に高値を示した。

### **2.7 水で濡れた状態での剥離にかかる時間の測定**

皮膚に貼付したテープ剤が水に濡れた場合、剥離しやすくなることもあり、上述と同様テープ剤を破棄せざるを得ない状況に陥ることがある。そこで、各製剤が水で濡れた場合の剥離しやすさを評価



するために、「実験の部 1.8」に示した方法で人工皮膚からの剥離時間を測定した(Fig. 7)。先発医薬品のセルタッチ(120分)に対して、後発医薬品のEMEC(1.4分)、フレックス(30.5分)およびファルジー(24.1分)、また、OTC薬のナボリン(0.2分)、パテックス(26.3分)およびホームパス(15.6分)は有意に低値を示した。

特に、EMEC(1.4分)およびOTC薬のナボリン(0.2分)は水で濡れた場合に剥がれやすいことが明らかになった。一方、先発医薬品のセルタッチを含む8製品(スミル、フェルナビオン、フェイタス、サロメチール、オムニード、トクホン、メンフラ)は120分の経過後も剥離は観察されなかった。

### 第3節 考察

貼付剤の皮膚刺激を引き起こす因子として主に(1)有効成分が皮膚表面から内部へ移行する際に起こる化学的刺激、(2)閉塞によって起こる刺激であるマセレーション刺激、(3)強い粘着力による角質層剥離損傷や支持体の応力による皮膚へのストレスから起きる物理的刺激——の3つが知られている<sup>11)</sup>。これらによって、皮膚の角質層が損傷を受けたり剥がれることで皮膚刺激の原因となったり、薬物アレルギー、接触性皮膚炎などが起こり、痛みや痒みの原因となり得る。

pHについては、主薬の安定性を左右するだけでなく、主薬あるいは混合物による肌表面へのアルカリ中和能に影響を及ぼすと考えられる。通常、皮膚表面のpHは、健康正常人では汗の中に含まれている乳酸や皮膚表面の脂肪酸などの有機酸により、皮膚表面のpHは4.5~6.5の弱酸性となっている<sup>12)</sup>。製剤のpHが皮膚表面のpHより極めて低い場合やアルカリ性の場合、皮膚はアルカリ中和能によっても正常なpHを維持することができなくなり、外部からの刺激に対して影響を受けやすく、感受性の高い皮膚となることが報告されている<sup>13)</sup>。

本研究に用いた製剤の多くはpH 5前後の値を示し、健康正常人の皮膚pHの範囲内であったが、後発医薬品のEMECとOTC薬のトクホンはpH 7.0であり、健康な正常人の皮膚表面のpHより高い値を示したが(Fig. 1)、いずれも弱酸性~中性付近にあることから、皮膚に対して有害な影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。本研究で用いた方法は、製剤を貼付した際の実際の皮膚のpHを示すものではなく、今後本手法と実際の皮膚のpHとの比較試験を実施することにより、テープ剤表面およびテープ剤貼付時の皮膚表面の分泌物や空気酸化などによるpHの変化が皮膚に及ぼす影響について、明らかにできるものとする。

また、長期間貼付されるテープ剤ではマセレーション刺激が皮膚の状態や使用感に大きく影響すると予想される。そこで本研究では、マセレーション刺激の原因となり得る閉塞の有無を検討するために、製剤からの水分蒸発量(透湿度)を測定した(Fig. 2)。その結果、最も高値を示した後発医薬品のEMECはマセレーション刺激が比較的少ない製品であると考えられた。しかし、透湿度が高いほどテープ剤の密閉性低下につながり主薬の皮膚への移行を減少させる要因になり得る。したがって、皮膚刺激に対しては貼付する部位や時間帯など、患者の生活背景に基づいた薬剤選択が求められるものと考えられた<sup>14)</sup>。

皮膚に対する物理的パラメータとして粘着力が考えられる。粘着力が強(大きい)製剤は、皮膚への追従性がよく、膝や肘などの可動部でも比較的長時間貼付が可能である。一方で、強(大きい)粘着力は薬剤交換の剥離時に角質剥離などの物理的刺激を引き起こし、皮膚症状を惹起する原因となり得る

15)。Fig. 4 に示した剥離力測定結果から、先発医薬品のセルタッチ(0.9 N)と比較すると、EMEC を除く後発品製剤を剥がす際の剥離力は 4~5 倍あり、剥離後は角質剥離などの物理的刺激を引き起こす可能性が考えられた。Table 1 に、本研究で試料として用いたテープ剤に添加されている添加剤をそれぞれのインタビューフォームを元に調査した結果を示す<sup>16~21)</sup>。付着力の違いは使用する添加剤の種類により異なると考えられる。本研究では個々の添加剤の付着性を評価することはできなかったが、今後の検討により明らかにすべき重要な物性であると考えられる。

伸長性については、伸縮しにくい製剤では貼付部位の動きに追従できず、捲れや剥がれの原因となる。一方、伸びやすい製剤の方が皮膚への密着性が高いことから有効成分の浸透性が高くなり、より効果的であると考えられる<sup>6)</sup>。Fig. 5 に示した伸長度の測定結果から、トクホンを除く製剤は 200%以上の伸長性があり、同製剤は可動部に貼付した際でも剥がれにくく、薬効を十分発現できるものと考えられた。

テープ剤の柔軟性は皮膚への追従性に加え、貼りやすさにも影響すると考えられる。支持体が柔軟なテープ剤は、ライナーを剥がして患部に貼付するまでに、しばしば製剤同士の粘着を起ししやすい。支持体の柔軟性の測定結果(Fig. 6)から、高値(108~150°)を示した試料は、他製品と比較して支持体の柔軟性が高いことから、貼付する際に製剤同士の粘着やしわの原因になる可能性が考えられた。一方、柔軟性が低く硬い製剤については、関節等の可動部分の貼付に対して追従性が低く、患者が違和感と感ずる可能性もあると推察された<sup>11,15)</sup>。

さらに、テープ剤は長時間の貼付により汗や入浴などにより水と接触した際の物性への影響も考慮する必要がある。水で濡れた製剤の人工皮膚からの剥離時間に関する結果(Fig. 7)から、後発医薬品の EMEC(1.4 分)や OTC 薬のナボリン(0.2 分)のように水に濡れるとすぐに剥がれてしまう製剤がある一方で、セルタッチ、スマイル、フェルナビオン、フェイタス、サロメチール、オムニード、トクホン、メンフラは 120 分経過後も剥がれず、高い耐水性が認められるなど大きな差が認められた。このような違いはテープ剤に使用されている添加剤に対する水分の親和性が影響するものと推察された。Table 1 に示したテープ剤に添加されている添加剤中、EMEC については、水に溶解しやすい性質を持つジイソプロパノールアミン、水と混和する 1,3-ブチレングリコール、水に均等に分散するメタクリル酸・アクリル酸 n-ブチルコポリマーを使用しており、他の製剤と比べて、水分と親和性のある添加剤が多く使用されているという特徴があった<sup>22)</sup>。一方、水に濡らした人工皮膚からの剥離時間の長かったセルタッチ、スマイル、フェルビオンについては、いずれも水に溶解しやすい性質の添加剤が含まれていなかった。そのことが、テープ剤が水に触れた際の剥離時間に影響するものと考えられた<sup>22)</sup>。

本研究で得られた結果より、フェルビナク含有テープ剤では製剤間で製剤学的特性に大きな違いがあることが明らかとなった。これらの製剤学的特性は患者の使用感に影響を及ぼすと考えられ、各製剤の特性を把握することで、患者によって異なるニーズへの対応が可能になると考える。

例えば、フェルビナク含有テープ剤を使用中の患者が「蒸れやすいあるいはかぶれやすい」と訴えた場合は、より透湿度の高い製剤を、また「剥離時の痛み」を訴える患者には剥離力がより小さい製剤を、「剥がれやすい」と訴える患者にはより粘着力が高い製剤を、あるいは関節など可動部位に貼付する場合は伸長度の高い製剤を推奨するといったように、患者のニーズに応じて製剤を選択し推奨することが可能となる。その他、家事などで水に濡れやすい部位に貼付する場合は、水濡れに対して粘着力が高い製剤を選択するなど、患者の生活に合わせて薬剤師が製剤を選ぶことも可能となる。

本研究成果を基に、薬剤師がこれらテープ剤の特性を十分理解し、患者一人一人に合わせた製剤を適切に選択することで、患者の服薬アドヒアランスの向上につながると考えられる。

**Table 1 Additives of various products evaluated in this study**

製品名	セルタッチ	EMEC	スミルテープ	Flex	フェルビナピオン	ファルジー
スチレン・イソブレン・スチレンブロック共重合体	○		○	○	○	○
脂環族飽和炭化水素樹脂	○					
ジブチルヒドロキシトルエン	○	○	○	○	○	○
SBR合成ラテックス		○				
クロタミトン		○				
ジイソプロパノールアミン		○				
天然ゴムラテックス		○				
1,3-ブチレンジグリコール		○				
ポリブテン		○	○			
メタクリル酸・アクリル酸 n-ブチルコポリマー		○				
モノオレイン酸ソルピタン		○				
テルペン樹脂			○		○	○
ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンジグリコール			○			
セバシン酸ジエチル			○			
炭酸プロピレン			○			
合成ケイ酸アルミニウム				○		
水素添加ロジングリセリンエステル				○		
ポリイソブチレン				○		○
N-メチル-2-ピロリドン						○
香料			○		○	
トウガラシエキス						
ヒマシ油						
トメントール		○		○		○
軽質流動パラフィン		○				
流動パラフィン	○		○	○	○	
その他	2成分		1成分			3成分

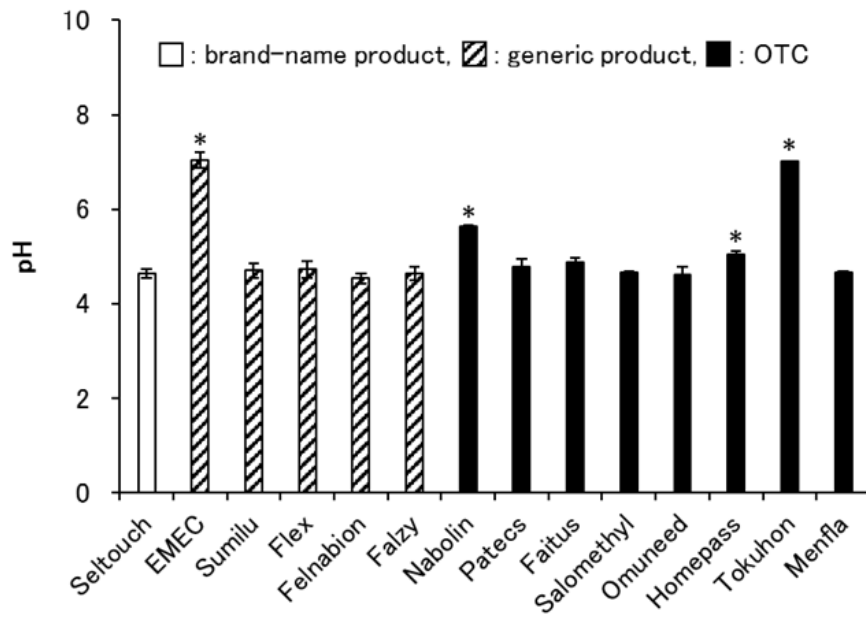


Fig. 1 Comparison of the pH of various products (Mean ± S.D. n = 3). \* $p < 0.05$  (vs. Seltouch, *Dunn-test*)

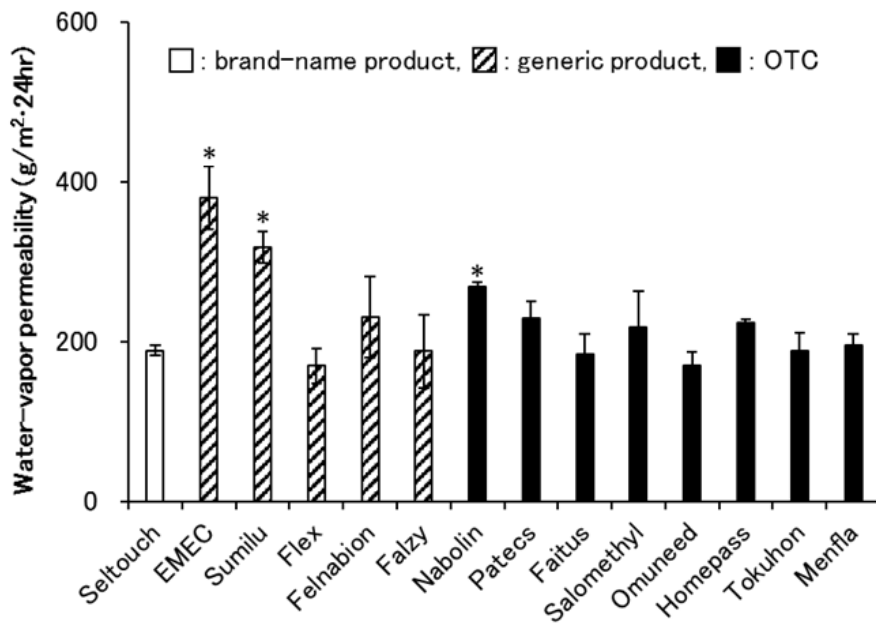
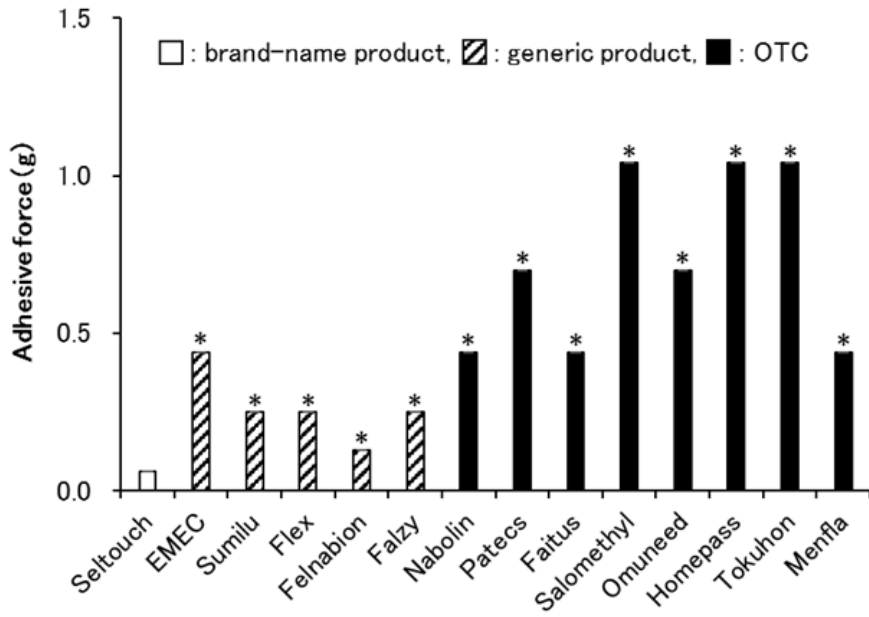
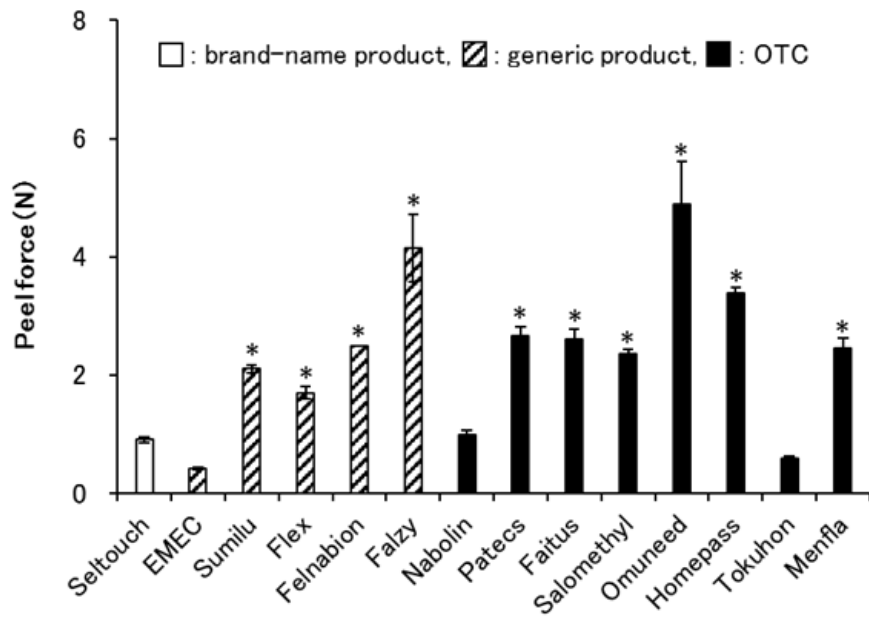


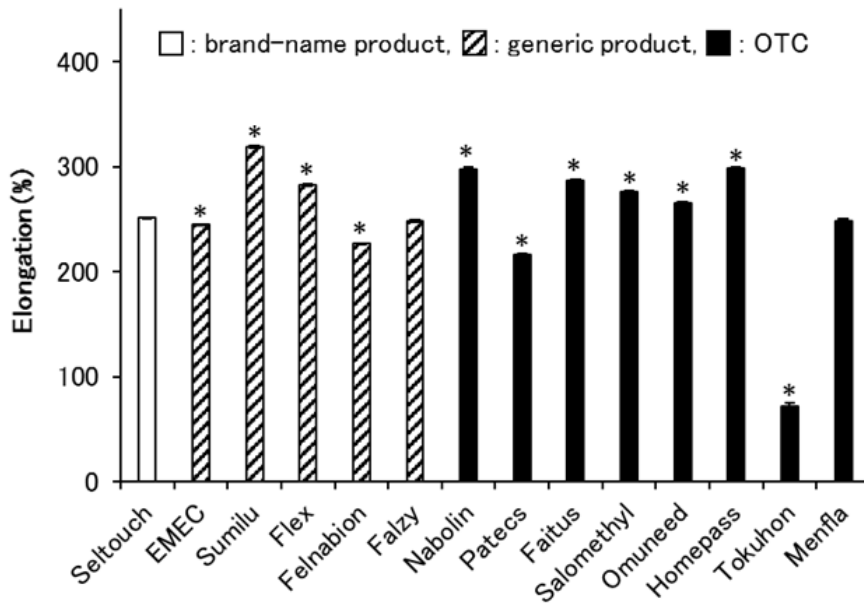
Fig. 2 Comparison of water-vapor permeability of the various products (Mean ± S.D. n = 3). \* $p < 0.05$  (vs. Seltouch, *Dunn-test*)



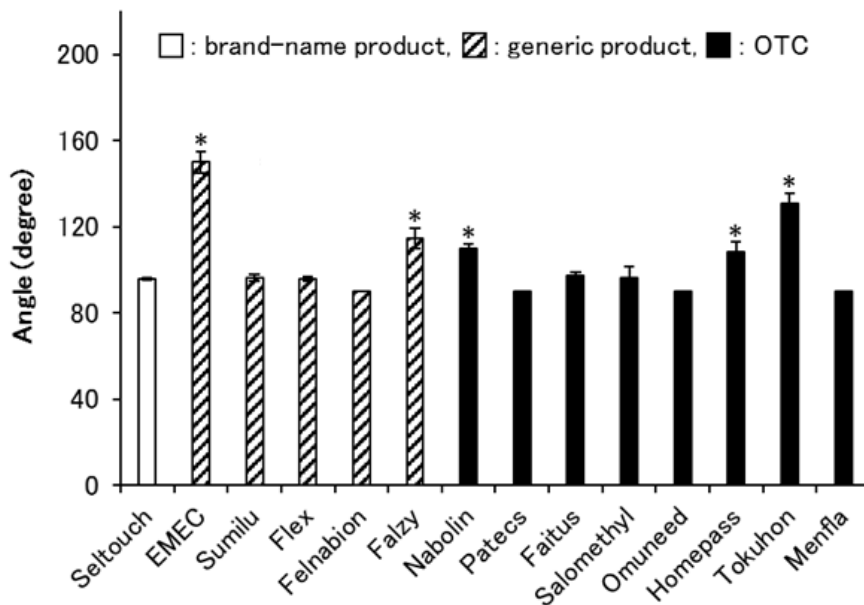
**Fig. 3** Comparison of the adhesive force of the various products (Mean  $\pm$  S.D. n = 3).  
\* $p < 0.05$  (vs. Seltouch, *Dunn-test*)



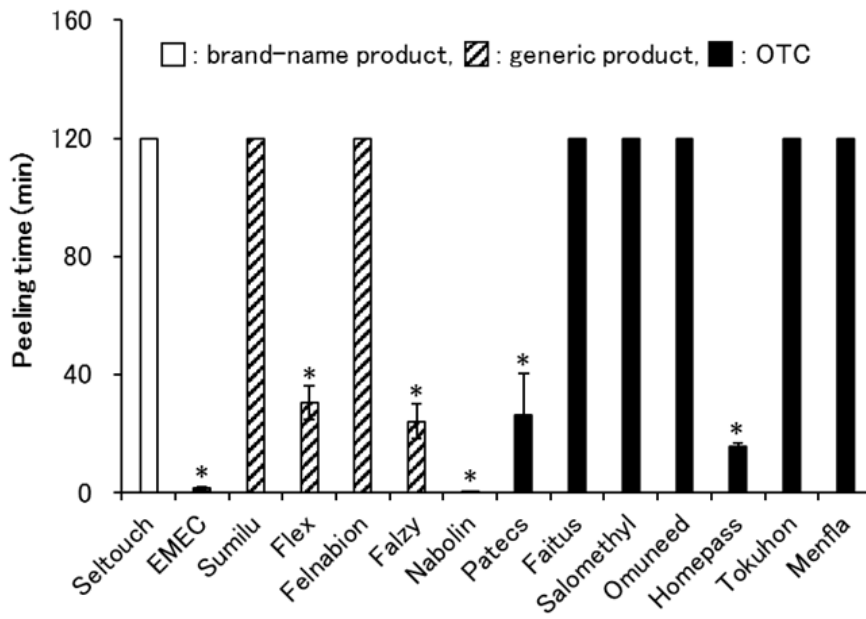
**Fig. 4** Comparison of the peel force of the various products (Mean  $\pm$  S.D. n = 3).  
\* $p < 0.05$  (vs. Seltouch, *Dunn-test*)



**Fig. 5** Comparison of elongation of the various products (Mean  $\pm$  S.D. n = 3).  
\* $p < 0.05$  (vs. Seltouch, *Dunn-test*)



**Fig. 6** Comparison of the flexibility of the support of the various products (Mean  $\pm$  S.D. n = 3).  
\* $p < 0.05$  (vs. Seltouch, *Dunn-test*)



**Fig. 7** Comparison of the peeling time of the various products (Mean  $\pm$  S.D. n = 3).  
 \* $p < 0.05$  (vs. Seltouch, *Dunn-test*)

## 第2章

### ケトプロフェン含有貼付剤の先発医薬品および後発医薬品における透湿度および剥離力の比較

#### 第1節 はじめに

テープ剤は、一般的にパップ剤に比べて粘着力が強く剥離しにくいという特徴を有し、肘や膝などの可動部位でも皮膚への追従性がよく、比較的長時間貼付することが可能である<sup>7)</sup>。

また、皮膚に密着して薬剤を経皮から吸収させることで優れた治療効果が得られることから、粘着力や剥離力は治療効果に影響する重要な因子の1つといえる。一方で、粘着力の強さが剥離時の角質剥離を引き起こしたり、透湿度の低さが使用中の蒸れにつながったりするなど物理的刺激を引き起こすことが知られている。

消炎鎮痛薬であるケトプロフェンを含有するテープ剤は 1995 年 12 月に先発医薬品としてモーラス<sup>®</sup>テープが販売されて以来<sup>23)</sup>、現在では多くの後発医薬品(ジェネリック医薬品)が発売され、汎用されている。

しかし、第1章で述べた通り、消炎鎮痛テープ剤については先発医薬品から後発医薬品に変更した後に患者の要望によって先発医薬品に戻すケースが少なからずある。その理由として、「鎮痛消炎効果の低さ」といった有効性に関するもの、「動作時の剥がれやすさ」「貼り心地の悪さ」「貼りにくさ」等の使用感に対するものが報告されている<sup>24)</sup>。

このような使用感に影響する製剤学的特性を明らかにすることができれば、医療者は先発医薬品と後発医薬品の使用感の違いを科学的根拠に基づいた説明が可能になると予想される。

ケトプロフェン含有テープ剤については、剥離力、透湿性、伸長度および剛軟度等において既に報告がある<sup>25,26)</sup>。そこで本研究では、透湿度および剥離力に着目した。

皮膚に貼付した製剤の水分透過性が低い場合、マセレーション刺激が引き起こされる可能性があり、各製剤からの水分透過性は極めて重要な因子となる。

またテープ剤は高分子の粘着剤と薬物を混合させた塗体が皮膚に直接するが、皮膚への粘着の強弱により、薬物移行量が一定にならないことや、強い粘着による炎症などの皮膚トラブルの原因になることがあることから、剥離力は剥離時の皮膚刺激や痛みに関連する因子であると考えられる。

本研究では透湿度については、製剤の均一性を考慮し、製剤1枚中測定部分の違いによる透湿度の違いを調べるために製剤を6等分して透湿度を測定、剥離力については季節間での使用感の差を考察するために温度の違いによる剥離力について検討した。

#### 第2節 結果

##### 2.1 透湿度の測定

本研究では、製剤の均一性を考慮し、テープ剤を Fig. 26 のように6等分し、中央部分を Tape No. 2 および 5、辺縁部分を Tape No. 1, 3, 4, 6 と定義した。これらを同時に「実験の部 2.2」に示した方法で透湿



度を測定した。その結果、モーラス、テイコクおよび東光の 3 製剤は透湿度 82.1~183.0 g/m<sup>2</sup>/24 h となり、一方、BMD、SN、杏林、タッチロン、フレストル、日医工の 6 製剤は透湿度 1,410.3~1,810.3 g/m<sup>2</sup>/24 h となった。このため、Fig. 8 では縦軸の異なる a と b に分割して掲載した。

各テープ剤の中央部(Tape No. 2 および 5)は辺縁部(Tape No. 1, 3, 4 および 6)と比較して有意に高い透湿度を示した(Fig. 8 (a))。一方、透湿度が高かった 6 剤については、Fig. 8 (b)に示す通り、1~6 の部分による違いは認められなかった。

## 2.2 剥離力の測定

### 2.2.1 90°ピール粘着力試験法による剥離力

「実験の部 2.3」に示した方法で、各製剤の 90°ピール粘着力測定による剥離力を測定した。その結果を Fig. 9 に示す。90°ピール粘着力は貼付開始から数分でおおよそ 2 N であり、貼付時間の延長に伴い増大する傾向が認められた。各製剤を貼付開始から 5 分、30 分、9 時間および 24 時間後に測定したところ、東光、SN において貼付時間の経過に伴い顕著に高い値を示した。

また、各製品における 24 時間後の剥離力については、先発医薬品のモーラス(3.6 N)と比較して、後発医薬品の東光(4.4 N)および SN(4.0 N)が有意に高値を示した。一方、テイコク(2.3 N)、BMD(3.2 N)、杏林(3.3 N)およびタッチロン(3.3 N)については、モーラスと比較して有意に低値を示した。

### 2.2.2 剥離力-時間曲線

剥離力-時間曲線については、9 製剤のうちテイコクを除く 8 製剤において、剥離力の値に違いがあるものの比較的近似した曲線を示した(Fig. 10)。いずれの製剤においても、貼付 5 分後、30 分後、9 時間後、24 時間後と時間の経過に伴い剥離力が増加した。なお、東光については 24 時間の値は他の製剤の中で最も高い数値を示した(Fig. 10 (c))。

一方、テイコクについては、貼付 9 時間後および 24 時間後の測定において、10 秒および 15 秒付近で剥離力が高まり、2 つのピークを有する特異な曲線(二峰性)を示した。

### 2.2.3 温度の違いによる剥離力

貼付後剥離するまでに 25°C および 40°C の条件で、貼付開始から 30 分後に剥離した場合の剥離力をそれぞれ測定した結果を Fig. 11 に示す。先発医薬品のモーラスは 2.2 N(25°C) および 3.1 N(40°C) で、40°C が 25°C に比べて有意に高値を示した。東光は 2.9 N(25°C) および 3.7 N(40°C) で、25°C に比べて 40°C の条件下での測定で有意に高値を示した。一方、BMD については 2.9 N(25°C) および 2.5 N(40°C) で、25°C に比べて 40°C での測定で有意に低値を示した。

## 第 3 節 考察

テープ剤に使用されている粘着剤の種類は主にゴム系、アクリル系およびシリコン系の 3 種に分類され、多くの製品は合成ゴム系(SIS 系)あるいはアクリル系(BMA 系)が使用されている<sup>27)</sup>。各製剤の添付文書によると、ケトプロフェン含有テープ剤のうち、モーラス、テイコクおよび東光は SIS 系であるスチレン・イソプロピル・スチレンブロックコポリマーが使用されている<sup>23,28,29)</sup>。一方、BMD、SN、

杏林、タッチロン、フレステルおよび日医工は BMA 系であるメタクリル酸・アクリル酸 n-ブチルコポリマーが使用されている<sup>30~35)</sup>。透湿度測定の結果より SIS 系の透湿度は BMA 系と比較して低く、SIS 系粘着剤を使用したテープ剤は、汗や分泌液が貼付部位に蓄積しやすく「蒸れやすいと感じる」利用者の出現が予想された(Table 2、Fig. 8)。

また、透湿度の低かった 3 剤(SIS 系粘着剤を使用)については、第 1 章 2.2 に示したテープ剤を 6 分割 (No. 1~6)した試料(Fig. 26)のうち、No. 1,3,4,6 と比較して No. 2 および 5 で有意に高い透湿性を示した (Fig. 8 (a))。

この理由としてテープ剤の製造工程に原因があると考えた。すなわち、テープ剤の製造工程は主に (I)調合(粘着剤+薬物)、(II)支持体へ塗布・乾燥・ライナー張り、(III)切断・背切り、(IV)テープの大きさに切り抜き・包装・品質検査の 4 つの工程で製造される<sup>36)</sup>。その内、(III)切断・背切りの工程において、テープ剤にライナーを張り合わせた後、テープ剤の使用時に貼付しやすくするためにライナーにセンターフラップ用の切れ目を入れる「背切り」が行われる(Fig. 26 の b 部分)。この背切りの際に、ライナーが切断されることに加え、膏体も加圧されるため、圧迫により膏体の厚さの変化、もしくは切断などの履歴が生じるために No. 2 および 5 で有意に高い透湿性を示したものと考えた。

一方、透湿度の高かった 6 剤(BMA 系粘着剤を使用)については、その傾向は認められなかった(Fig. 8b)。その理由として、BMA 系粘着剤を使用する 6 剤は、元来高い透湿性を有していることから背切り時の加圧による膏体への履歴の影響を受けなかったものと考えた。

剥離力測定では、貼付時間の延長に伴って剥離力は高値となる傾向が認められたが(Fig. 9)、貼付時間が短い場合(5 分および 30 分)、皮膚と粘着剤を含む膏体との間の気泡が抜けておらず、密着面積が小さくなるため、粘着が不完全な状態になるものと考えられた。しかし、時間の経過(9 時間および 24 時間)に伴い皮膚呼吸に伴う水分の増加、外部からの圧迫などにより気泡が抜けることで、密着面積が増加して機械的接合が充進する、いわゆる「投錨効果(ファスナー効果)」することが報告されており<sup>37, 38)</sup>、結果として剥離に必要な力(剥離力)が増加したものと考えられた。

テイコクは他の製品と比較して剥離力が低値を示しており、また、剥離時関係に関するグラフでは 9 時間と 24 時間において上昇する二峰性を示した(Fig. 10 (b))。2 つのピークに関しては、センターフラップ用の切れ目の位置(Fig. 26)と一致したことから、膏体の切れ目の部位で接着面積が増加することにより投錨効果が充進したものと考えた。

さらに、温度条件を変化させて測定した剥離力では(Fig. 11)、SIS 系の 3 剤はいずれも 25℃よりも 40℃で剥離力が高く、うちモーラスと東光は有意に高かった。一方の BMA 系の 6 剤のうち BMD のみ 25℃に比べ 40℃で剥離力が有意に低かった。他の製剤は 25℃と 40℃で剥離力に大きな差は見られなかった。温度による剥離力の差については、含有する粘着剤の熱可塑性が関係していると考えた。一般に SIS 系(合成ゴム系)粘着剤および BMA 系(アクリル系)粘着剤は熱可塑性樹脂であるが、樹脂メーカーによる特性の違い、さらに他の添加剤の種類やその量などの影響により、熱に対する特性が異なると考えられた。ゴム系粘着剤では、粘着付与剤樹脂の配合濃度によって剥離力の温度依存性が異なるものの、多くは 50℃付近をピークに剥離力が低下することが分かっている<sup>27)</sup>。ゴム系粘着剤を使用する 3 剤についてはそれぞれ粘着付与剤の種類や配合割合などが異なるため、それぞれ差があるものの、25℃よりも 40℃で剥離力が高まったと考えられた。一方、BMA 系などアクリル系粘着剤については、温度が上昇すると軟らかくなり粘着力が低下することが分かっている<sup>39)</sup>。ただし、粘着剤以外

の添加剤の種類や配合量などによっても差が出て来ると考えられた。このように、上述の変化も使用する添加剤の熱可塑性の違いに基づくものと考えられる。

本研究より、各製剤の部分的な透湿性の違い、貼付時間の違いによる剥離力の差および温度条件の違いによる剥離力の違いが明らかとなった。これらの詳細な製剤特性を把握することは、薬剤師が患者に適切な製剤の選択をする際の一助となると考えた。

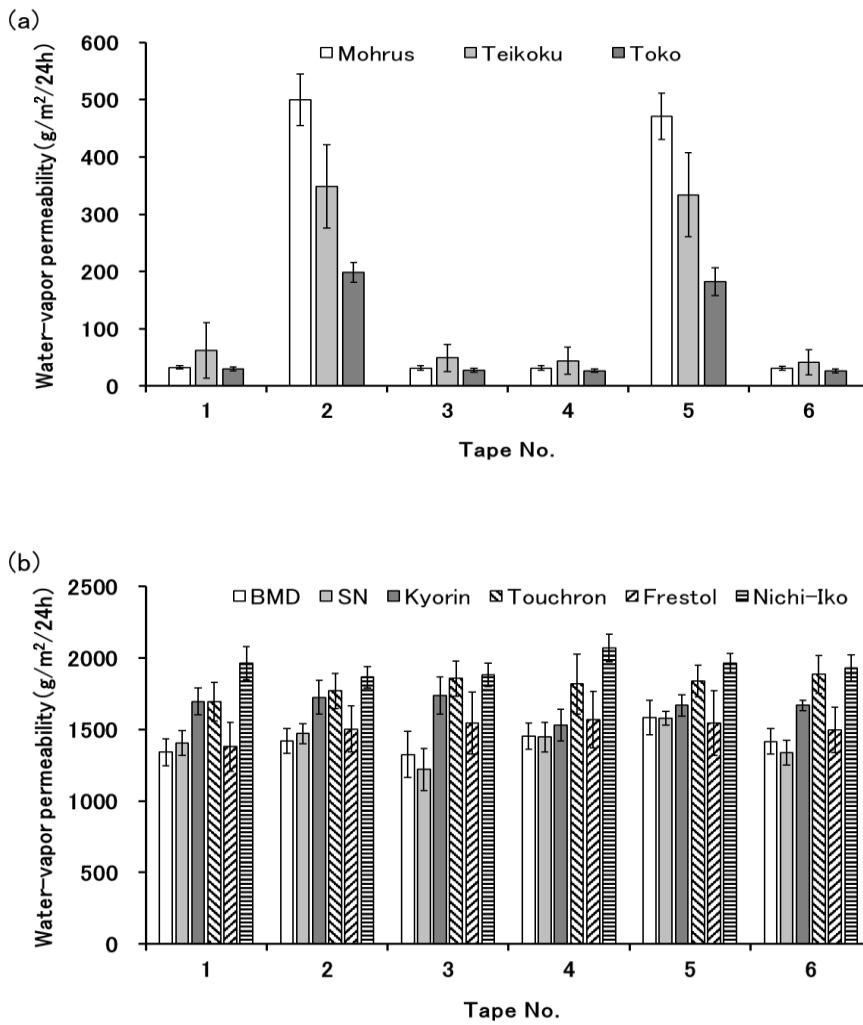
**Table 2 Water-vapor permeability of various tapes/patches (n = 6)**

Product name	Class	Water-vapor permeability (g/m <sup>2</sup> /24h)	Types of Adhesives
Mohrus	BN	183.0 ± 234.6	SIS
Teikoku	GE	146.6 ± 151.1	
Toko	GE	82.1 ± 84.3	
BMD	GE	1423.6 ± 92.9	BMA
SN	GE	1410.3 ± 122.0	
Kyorin	GE	1671.6 ± 74.4	
Touchron	GE	1810.3 ± 69.3	
Frestol	GE	1506.8 ± 67.6	
Nichi-Iko	GE	1945.5 ± 72.7	

BN: brand-name drug, GE: generic drug, ± SD: standard deviation

SIS: Styrene isopropyl styrene block copolymer,

BMA: Methacrylic acid n-butyl acrylate copolymer



**Fig. 8 Water-vapor permeability of various tapes ( Mean  $\pm$  S.D. n = 6 ).**  
**(a) Tapes containing SIS adhesive agent, (b) Tapes containing BMA adhesive agent. The tape formulation was divided into six equal parts, as shown in Fig. 26. The central and edge portions were defined as Tape No. 2 and 5 and Tape No. 1, 3, 4, and 6, respectively.**

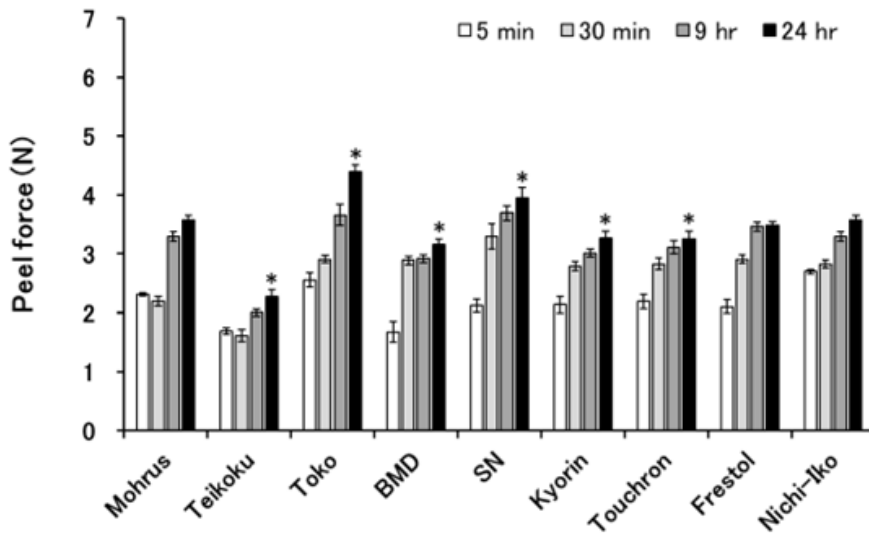


Fig. 9 Comparison of 5 min, 30 min, 9 hr, and 24 hr peeling force in various tapes (Mean  $\pm$  S.D. n = 6). \*  $p < 0.05$ (vs. Mohrus, Bonferroni/Dunn-test)

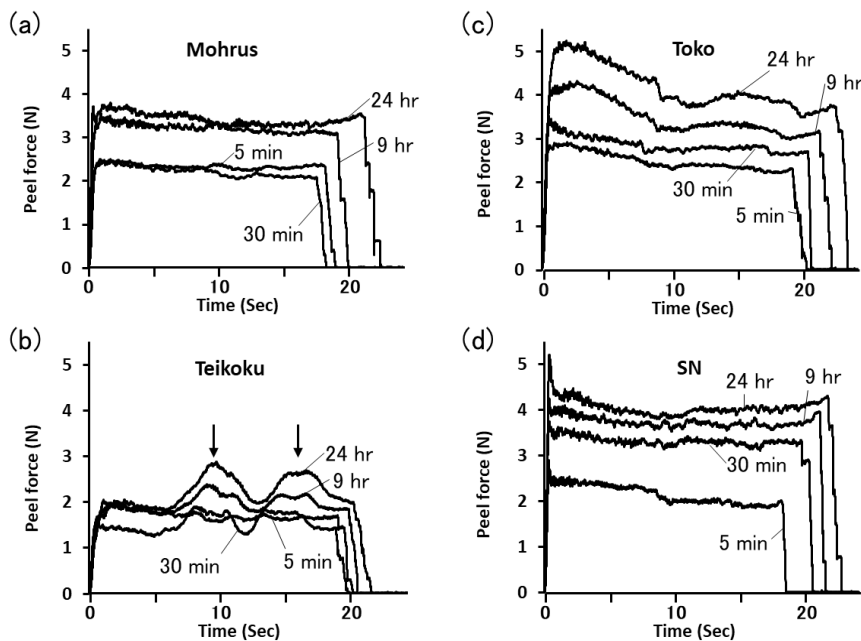
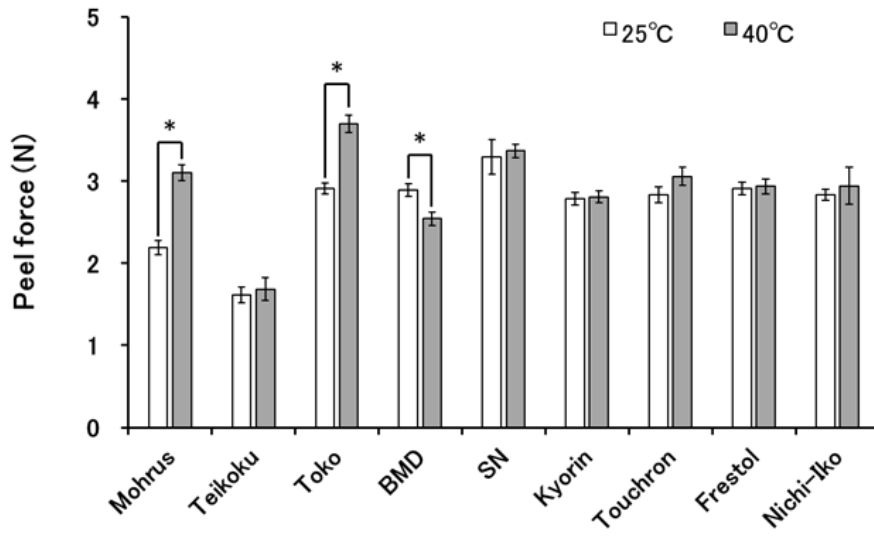


Fig. 10 Comparison of 5 min, 30 min, 9 hr, and 24 hr peel force-time curve in various tapes(n = 6). (a) Mohrus, (b) Teikoku, (c) Toko, (d) SN



**Fig. 11 Comparison of peel force due to temperature difference (Mean ± S.D. n = 6).  
\**p* < 0.05 (Paired *t*-test)**

## 第3章

### ジクロフェナクナトリウム含有貼付剤の 先発医薬品および後発医薬品における製剤学的特性比較

#### 第1節 はじめに

前章までに、NSAIDsを含有するテープ剤のうち、フェルビナクおよびケトプロフェンを用いて、先発医薬品および後発医薬品、一部 OTC 薬について物理化学的測定値により製剤学的特性を明らかにした。その結果、患者ニーズに適した製剤選択をするための情報把握が可能となった。

本章では医療現場で汎用されている NSAIDs としてジクロフェナクナトリウムに着目した。

ジクロフェナクナトリウムは、1965年に発見された NSAIDs で、強い抗炎症作用および鎮痛作用を示すことが知られており、長年にわたり高い治療評価を得ている<sup>40)</sup>。わが国では2004年にテープ剤として「ボルタレン®テープ」および「ナボール®テープ」が発売された<sup>41)</sup>。また現在では、多くの後発医薬品が販売されている。

本研究では医療現場でジクロフェナクナトリウム含有テープ剤を選択する際の根拠を明確にするため、先発医薬品と後発医薬品の各種物理化学的測定値により得られた製剤学的特性を比較検討した。

#### 第2節 結果

本研究では先発医薬品の2種のうち、臨床で頻用されているナボール®テープを基準とした<sup>42)</sup>。

##### 2.1 pHの測定

通常、皮膚角質層の pH は 4.5～6.5 の弱酸性であり、この範囲を大きく超えた pH の製剤では使用時に皮膚への刺激性がある可能性が考えられる<sup>15)</sup>。そこで「実験の部 3.2」に示した方法で pH を測定し、その結果を Fig. 12 に示す。

いずれの製剤の pH も 4.5～6.5 であり皮膚角質層と同程度の pH を示した。そのうちボルタレン、三和、NP、JG、日医工、トーワは 5.0～5.3 の弱酸性を示し、ナボール(5.2)とほぼ同等だった。一方、テイコク、ユートク、日本臓器、東光、ラクールは 6.0～6.3 と、ナボールと比較して有意に高い値を示した。

##### 2.2 剥離力の測定

テープ剤の剥離力は実際にテープ剤を皮膚に貼付し、剥離する際の皮膚への刺激、負荷に関係する。「実験の部 3.4」に示した方法でピール粘着力測定による剥離力を測定した結果を Fig. 13 に示す。貼付 24 時間後の剥離力については、テイコク(4.41 N)、ユートク(4.29 N)、日本臓器(4.18 N)の 3 製剤が先発医薬品のナボール(2.36 N)に比べて剥離力が有意に大きく、それ以外の製剤はナボールに比べていずれも剥離力が有意に小さかった。

また、貼付 24 時間後 30 分間 40°C で温浸した後の剥離試験の結果を Fig. 14 に示す。湯に浸漬させる前に比べて、浸漬後の剥離力が有意に大きかった製剤はユートク、有意に小さかった製剤はテイコク、日本臓器であった。

### **2.3 透湿度(%)の測定**

「実験の部 3.3」に示した方法で透湿度を測定し、その結果を Fig. 15 に示す。開始から 24 時間後の水分の透過量を測定し、透湿度(%)に換算して評価したところ、先発医薬品のナボールに比べていずれの製剤も有意な差は認められなかった。

### **2.4 伸長度の測定**

「実験の部 3.5」に示した方法で伸長度を測定し、その結果を Fig. 16 に示す。先発品のナボール(1.37cm)と比較して、ユートク(1.40cm)、日本臓器(1.43cm)は有意に高い値を示した。その他の8製剤はいずれも有意に低い値を示した。

### **2.5 剛軟度の測定**

テープ剤を曲げた時の硬さ、軟らかさについて、「実験の部 3.6」に示した方法で剛軟度を測定し、その結果を Fig. 17 に示す。Fig. 17 より、ナボール(1.31cm)に比べて、全ての製剤が低値を示した。うち、ナボールに比べて、ボルタレン(1.08cm)、テイコク(1.06cm)、JG(1.08cm)、日本臓器(0.98cm)、トローワ(1.14cm)、東光(0.98cm)、ラクール(0.93cm)は有意に低い値を示した。

### **2.6 顕微鏡による観察**

剥離力、伸張度測定における試料の設置方向の違いによる影響を検証するため、「実験の部 3.7」に示した方法で支持体の表面を顕微鏡(100倍)で観察した(Fig. 18)。縦糸と横糸の織り目のようなものが観察されたが、製剤間の性状に大きな違いは認められず、製品ごとの支持体の違いによる剛軟度や伸長度への影響はないものと考えられた。

## **第3節 考察**

NSAIDsは、鎮痛・抗炎症作用を期待して様々な疾患に広く処方されているが、テープ剤では他の剤形に比べて副作用発現率が高いことが報告されている<sup>42)</sup>。最も多いのは接触性皮膚炎で全体の80%を占めており、特に、若年者と比べて高齢者は皮脂の分泌物が減少するだけでなく、角質層における水分減少あるいはケラチンなどの繊維状タンパク質の減少などにより、皮膚最外表面を構成する表皮での保護作用が減少している。したがって、皮膚の表皮が薄く刺激に弱いことから副作用の発現率が高いことが知られている。

通常、皮膚角質層の pH は 4.5~6.5 の弱酸性であるが、この範囲を大きく超えた pH の製剤を使用した場合には、皮膚に対する刺激性あるいは肌トラブルのリスクが高まる可能性がある<sup>15)</sup>。Fig. 12 において、いずれの製品も pH 5.0~6.3 の範囲であり、pH による皮膚への刺激性は少ないと考えられた。

本研究で用いた方法は、製剤を貼付した際の実際の皮膚の pH を示すものではないことから、今後はパネラーなどによる貼付試験を実施し、本手法で得られた結果と実際の皮膚の pH を比較することにより、皮膚刺激性の有無について詳細な考察が可能になると考える。

皮膚刺激性は透湿度や粘着基剤による影響を受けるとされているが<sup>15)</sup>、剥離力は皮膚に直接作用する力であるため、使用者にとって認知しやすい皮膚刺激であると考えられる。本研究で得られた結果



からは、後発医薬品(例えば、テイコク、ユートクおよび日本臓器)の剥離力は先発医薬品(ナボール)と比較して3.63~3.83倍と大きな値を有したことから、剥離時に皮膚刺激として感じられることが予想された。

なお、テープ剤を貼付したまま入浴した場合を想定した実験では、40°Cの微温湯に浸漬させることにより、剥離力が有意に増大した製品と低下した製剤の存在が明らかになった。これは粘着剤の親水性、熱可塑性、硬化性の有無などが関与すると考えられ、より詳細な検討が必要と考える。

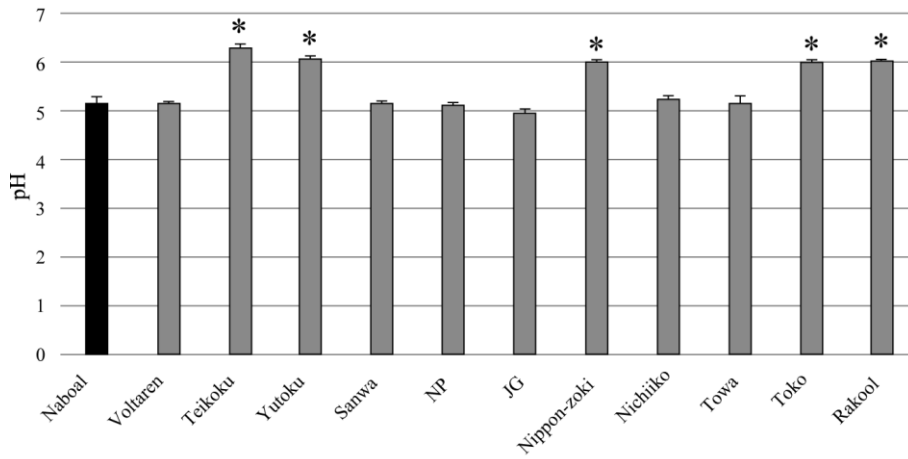
透湿度の低い製剤は、貼付部位における皮膚の蒸れによるかぶれや痒みなどを引き起こし、さらに角質細胞間の強度を低下させることにより、角質剥離の増加をもたらすことが報告されている<sup>42)</sup>。透湿度の低い製剤ほど蒸れやすく、皮膚刺激性が強いなどの副作用を引き起こすと考えられる。透湿度については、ナボールとの比較においていずれの製剤も統計学的な有意差は認められなかった。ただし、最も透湿度が低いラクール(0.39%)と最も高い日本臓器(2.45%)とでは、使用感に影響が出る可能性が考えられた。伸長度に関してはテープ剤を関節部、すなわち膝や腕など屈曲部分に貼付した場合の使用感に影響を及ぼすことが考えられる。Fig. 16において、先発医薬品のナボールと比較して、ユートクおよび日本臓器は有意に高値を示したが平均値としては僅差であり、官能試験により伸び、可動部位への貼付の適否について検証する必要がある。

なお、剥離力、透湿度、伸長度、剛軟度について、各測定値間の相関をピアソンの相関係数の検定によって求めたところ、剥離力と伸長度の間に強い相関( $r = 0.95$ ,  $p = 1.8 \times 10^{-6}$ )が認められた(Table 3)。つまり、伸長度が高い製剤ほど剥離時に大きなエネルギーが必要と考えられた。剥離する際に製剤が伸張することで、剥離力は粘着面と被粘着面との間に生じる張力と支持体の伸張に要する力の和として観察されるために、大きな値として観測されると考えられる。

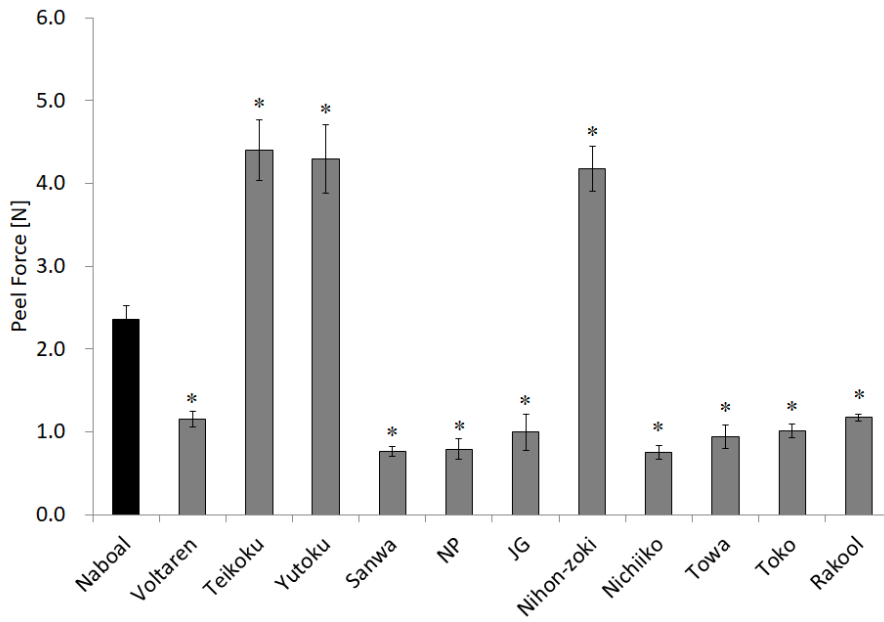
以上の結果から、各種の製剤学的特性値において、先発医薬品に比べて差が認められた後発医薬品については、変更時に患者が使用感の違いを感じる可能性があることから、各製剤の物理化学的特性値から明らかになった製剤特性に基づき、個々の患者が嗜好する使用感に合わせた製剤の選択が可能になると考えられる。

**Table 3 The correlation coefficient between the pharmaceutical property values**

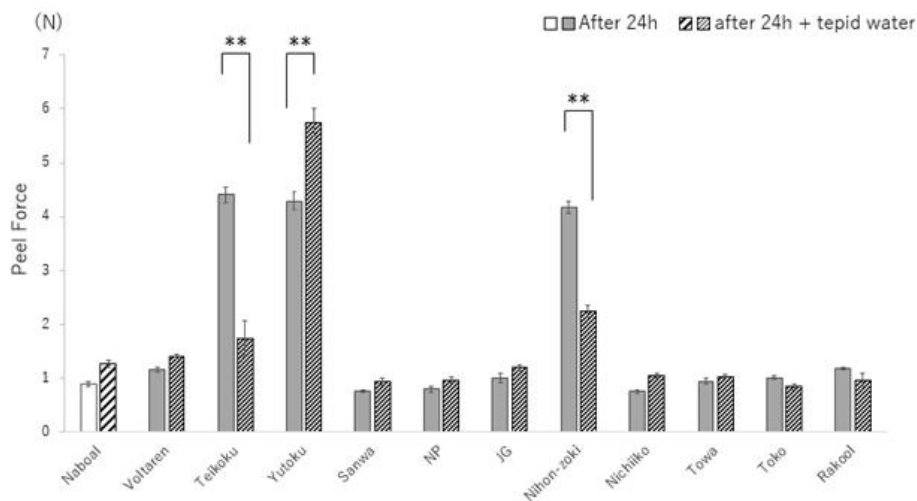
	water-vapor permeability	Elongatedness	Stiffness
Peel force	0.1	<b>0.95</b>	-0.19
water-vapor permeability		0.32	0.5
Elongatedness			-0.19



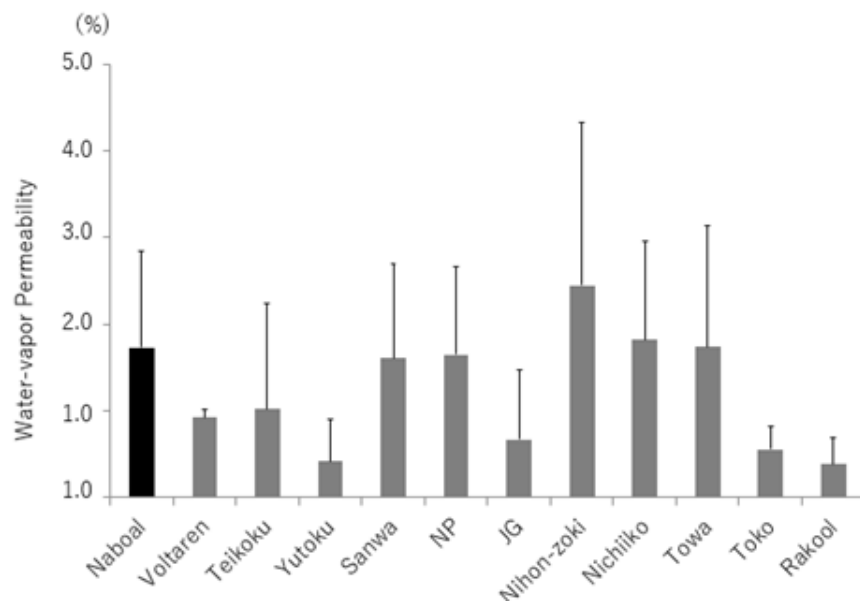
**Fig. 12** pH measurement of various preparations ( Mean±S.D. n = 6 ).  
 \* $p < 0.05$  (vs. Naboal, *Dunnett's test*)



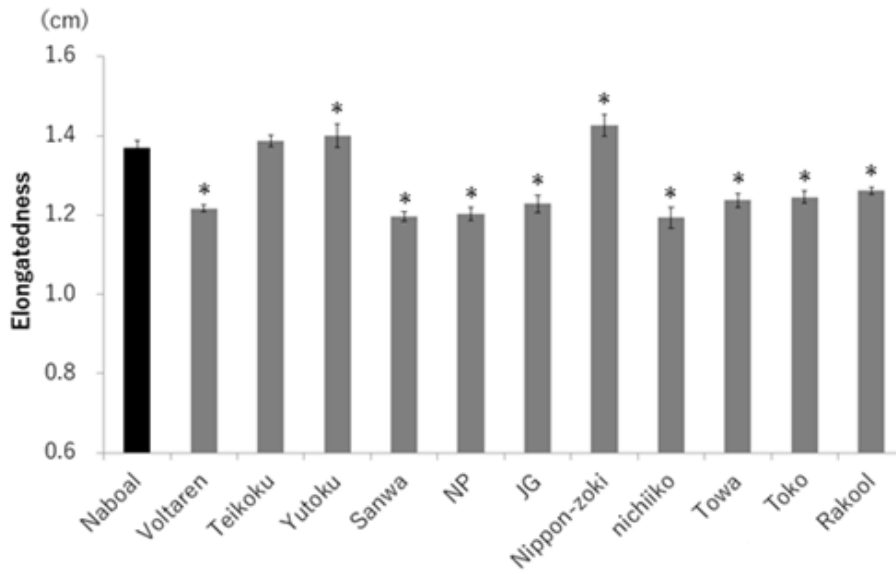
**Fig. 13** Peel force(90° ) in various preparations ( Mean±S.D. n = 6 ).  
 \* $p < 0.05$  (vs. Naboal, *Dunnett's test*)



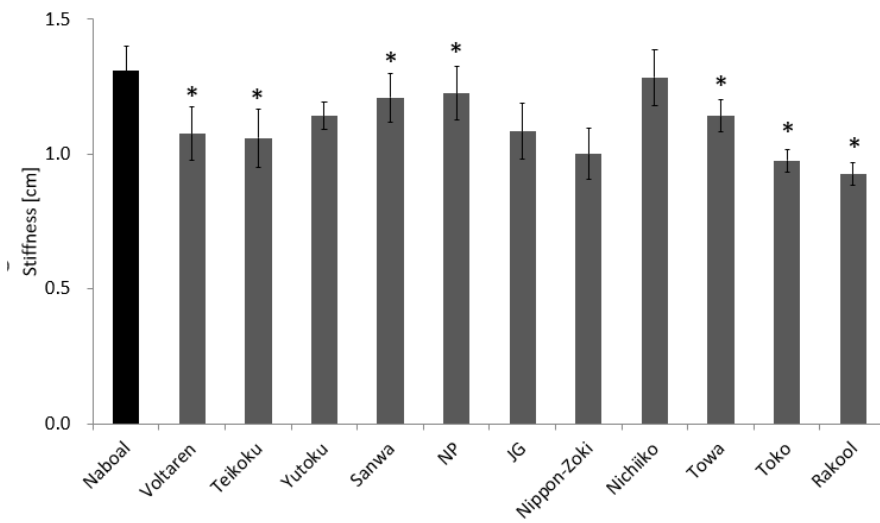
**Fig. 14** Comparison of 90-degree peel force in various preparations (Mean±S.D. n=6). \* $p < 0.05$  (Dunnett's test)



**Fig. 15** Water-vapor permeability of various preparations (Mean±S.D. n = 6). \* $p < 0.05$  (vs. Nabool, Dunnett's test)



**Fig. 16 Elongatedness of various preparations ( Mean±S.D. n = 6 ).**  
 \* $p < 0.05$  (vs. Naboal, *Dunnett's test*)



**Fig. 17 Bending resistance of various preparations ( Mean±S.D. n = 6 ).**  
 \* $p < 0.05$  (vs. Naboal, *Dunnett's test*)



**Fig. 18(a) Surface microphotographs of Naboal.**  
**OLYMPUS Microscope BX53 at 100 (10 x 10) times. The white bar on the bottom right indicates 100  $\mu\text{m}$ .**



**Fig. 18 (b) Surface microphotographs of various tapes.**  
**OLYMPUS Microscope BX53 at 100 (10 x 10) times. The white bar on the bottom right indicates 100  $\mu\text{m}$ .**

## 第4章

### ジクロフェナクナトリウム含有貼付剤の 先発医薬品および後発医薬品における使用感比較

#### 第1節 はじめに

前章までは、3種類のNSAIDs含有テープ剤について、主に先発医薬品と後発医薬品の製剤学的特性について比較検討してきた。その結果、同じ主薬のテープ剤において、製剤ごとに製剤学的特性(製剤の物性)が異なることを明らかにした。また、このことが原因で各製剤の使用感に差異が生じているものと推察された。

中央社会保険医療協議会(中医協)が保険薬局870施設を対象とした調査では、患者の要望によって後発医薬品から先発医薬品に戻した理由(単数回答、n=585)として、「後発医薬品の使用感が合わなかったため(29.7%)」を挙げた施設が最も多かったことから、後発医薬品の更なる利用促進のためには患者の要望を重視した後発医薬品選択が必要と考えられる<sup>43)</sup>。

しかしながら、後発医薬品の選択基準の根拠となるような使用感に関する報告は少ない<sup>44,45)</sup>。物理化学的測定値による製剤学的特性から使用感を予想している報告はあるものの<sup>46-50)</sup>、実際の使用感を調査して製剤学的特性との関連性について研究した報告はない。

そこで、ジクロフェナクナトリウム含有テープ剤の先発医薬品2剤および後発医薬品4剤について健康成人12名を対象に、アンケート調査による使用感評価を行い、その上で、第3章で示した同製剤の製剤学的特性の評価結果との関連性について解析した。

#### 第2節 結果

##### 2.1 使用感のアンケート調査

「実験の部4.2」に示した通り、健康な成人女性12名に対してTable 10に示したアンケート調査を実施した。被験者には(A)絶対評価、(B)相対評価に基づく評価を依頼した。絶対評価では、6剤について3~5段階で評価を依頼し、その平均を求めた。相対評価では、被験者が評価しやすくするため、先発医薬品(ナボール)を基準として同剤と比較した際の使用感について評価を依頼した。

使用感調査のうち、「①貼りやすさ」の結果をFig. 19に示す。絶対評価では「とても貼りやすい」4点、「貼りやすい」3点、「貼りにくい」2点、「とても貼りにくい」1点として評価してもらい平均点を「貼りやすさ」とした。先発医薬品のナボール(3.25)に比べて、同じく先発医薬品のボルタレン(2.58)が有意に低値を示した。

次に、「④剥がれにくさ」の評価結果をFig. 20に示す。絶対評価では「全く剥がれない」3点、「一部分剥がれる」2点、「大部分が剥がれてしまう」1点として評価してもらい平均点を「剥がれにくさ」とした。ナボールに比べ、他の5製剤(ボルタレン、ユートク、テイコク、ラクール、トーワ)は絶対評価、相対評価ともに低値を示し、剥がれやすい傾向にあった。特にボルタレンはナボールに比べて、絶対評価において有意に低値を示した。

「⑤剥がしやすさ」の評価結果を Fig. 21 に示す。剥がしやすさについては、「とても剥がしやすい」4点、「剥がしやすい」3点、「剥がしにくい」2点、「とても剥がしにくい」1点として評価してもらい平均点を「剥がしやすさ」とした。ナボールに比べ、他の5製剤は絶対評価、相対評価ともに剥がしやすい傾向にあった。特に、ラクールは絶対評価において、先発品のナボールに比べて有意に高値を示した。

「剥がす時の痛み」の評価結果を Fig. 22 に示す。剥がす時の痛みについては、「全く痛くない」4点、「ほとんど痛くない」3点、「やや痛い」2点、「とても痛い」1点として評価してもらい、平均点を「剥がす時の痛み」とした。絶対評価において、ボルタレンとラクールがナボールに比べて高値を示し、痛みを感じにくい傾向が見られた。ただし、いずれも有意差は認められなかった。

なお、「②(貼付時の関節の)動かしやすさ」「③冷感(スースー感)」「⑦剥がした後の皮膚の様子(蒸れ)」については、どの製剤も大きな差は見られず、絶対評価においてナボールと比べてどの製剤も評価点に有意差が認められなかった。

さらに、各製剤の総合評価を Fig. 23 に示す。いずれの製剤もナボールとの間に有意な差は認められなかった。ボルタレンについては、ナボールとの間に有意差はないものの評価点が低い傾向にあった。

Table 4 に、各製剤の使用感の評価点と総合評価点の相関係数を示す。貼りやすさ( $r = 0.81$ )、剥がれにくさ( $r = 0.67$ )、冷感( $r = -0.86$ )において、総合評価と相関が認められた。

なお、実際の評価においては、絶対評価と相対評価には大きな解離は見られなかった。

## 2.2 製剤学的特性と使用感スコアの関連性

第3章2節で示した各製剤の製剤学的特性測定値と、第4章2.1で示した各製剤の使用感評価(全体評価)との関連性について、ピアソンの相関係数の検定によって求めた結果を Table 5 に示す。Table 5 から、伸長度は貼りやすさ( $r = 0.55$ )と剥がれにくさ( $r = 0.63$ )との間に相関を認めた。一方、伸長度は剥がす時の痛み( $r = -0.69$ )、冷感( $r = -0.66$ )と負の相関が認められた。伸長度と動きやすさとの間には相関は認められなかった( $r = 0.16$ )。

剥離力(24時間)と剥離時の痛みとの評価点の間には負の相関が認められた( $r = -0.65$ )。

剛軟度は剥がれにくさ( $r = 0.58$ )との間に相関が認められた。また剛軟度については、剥がしやすさ( $r = -0.97$ )および剥がす時の痛み( $r = -0.53$ )との間に負の相関が認められた。

透湿度は剥がれにくさ( $r = 0.53$ )と相関が認められ、剥がしやすさ( $r = -0.79$ )とは負の相関が認められた。

## 第3節 考察

本研究においても、「貼りやすさ」と「剥がれにくさ」は「総合的な満足度」と相関が認められた。特に、「貼りやすさ」と「総合的な満足度」間には強い相関が認められ、貼りやすく剥がれにくい製剤は使用満足度が高いことが明らかになり、これらの因子を満たすことで使用性の向上につながると考えられた。藤野らは、テープ剤において後発品から先発品への切り替え理由として、「動作中

に剥がれやすい」が最も多く、次いで「貼り心地」「貼りにくさ」が多いことを示しており<sup>24)</sup>、本研究で得られた結果と一致している。

アンケート調査「①貼りやすさ」について、ボルタレンはナボールに比べて有意に「貼りやすさ」のポイントが低かったこと(Fig. 19)、さらに「貼りやすさ」は伸長度と相関があることから、伸長度の低い製品から高い製品へと変更することにより「貼りやすさ」が向上するものと考えられる。

アンケート調査「④剥がれにくさ」について、ナボールはボルタレンと比較して有意に「剥がれにくさ」に関するポイントが高かったことから(Fig. 20)、ボルタレンを使用していて「剥がれてしまう」と感じている患者に、「④剥がれにくさ」に関するポイントが高いナボールやテイコクを推奨することにより、満足度が向上する可能性がある。

「⑤剥がしやすさ」の評価結果(Fig. 21)からラクールはナボールと比較して有意に「剥がしやすい」との評価が得られていることから、ナボールで剥がしにくいと感じる患者には、後発品のラクールへ切り替えを推奨することにより使用性が向上すると考えられた。

次に、テープ製剤の物性値と使用感評価の相関に関して検討したところ(Table 5)、「伸長度」と「①貼りやすさ」、「④剥がれにくさ」、「⑥剥がす時の痛み」との間に相関を認めた。伸長度が高いと、関節などの非平坦部に貼付しやすく、貼付時の関節の動きで製剤が伸縮するため、剥がれにくくなると考えた。また、テープ剤を剥がす際、伸長度の高い製剤では、剥がす際の手でテープ製剤が伸びるため、剥がすのに費やす力が大きくなり、結果として痛みを感じるようになると考えられた。

剥離力の高い製剤は、皮膚からテープ製剤を剥がす際に大きな力が必要であり、皮膚刺激を感じると考えられ、剥離力の測定値は剥離時の痛みの指標とすることができるものと考えられた。

また、剛軟度と「⑤剥がしやすさ」または「⑥剥がす時の痛み」との間には相関が認められた。このことから、支持体の剛軟度が低いと、剥がしにくく、剥がす際に痛みを感じることを示唆された。これは、剥離時に製剤が屈曲した状態で引っ張られることから、製剤の曲げやすさが剥がしやすさや剥離時の痛みに影響すると考えられた。

さらに、透湿度と「④剥がれにくさ」、「⑤剥がしやすさ」間には相関が認められた。これは透湿度が高いほど、貼付中は剥がれにくく、剥離時には剥がしやすいことが示唆された。透湿度が低いと、皮膚と製剤の間に水分が溜まり、剥がれやすさにつながると考えられた。

本研究では、製剤ごとの実際の使用感と物性値との関係性を明らかにし、物性値が使用感に与える影響を考察した結果、物性値から使用感を予測することで、薬剤師が患者のニーズや用途に合致した適切な製剤を選択する際の基準として応用可能であると考えられた。



**Table 4 The correlation coefficients between usability evaluation scores and total score based on questionnaire surveys for tape preparations**

	Ease of application	Peeling resistance	Ease of peeling off	Pain during peeling off	Ease of movement	Cooling sensation	Skin stuffiness after peeling off
Total score	0.81	0.67	-0.05	-0.41	-0.14	-0.86	0.27

Light gray indicates weak correlations, whereas dark gray indicates strong correlations.

**Table 5 The correlation coefficients between usability evaluation scores and physical property measurements, based on questionnaire surveys for tape preparations**

		Patient satisfaction and usability scores in absolute scale (parentheses are relative scale)							
		Ease of application	Peeling resistance	Ease of peeling off	Pain during peeling off	Ease of movement	Cooling sensation	Skin stuffiness after peeling off	Total score
Physicochemical properties	Elongatedness	0.55 (-0.11)	0.63 (0.52)	-0.32 (-0.58)	-0.69 (-0.69)	0.16 (0.49)	-0.66 (-0.65)	0.07 (-0.70)	0.66 (-0.18)
	Adhesive force	-0.32 (0.59)	-0.22 (-0.11)	-0.29 (0.01)	0.19 (0.25)	-0.14 (-0.44)	0.54 (0.77)	0.42 (0.04)	-0.14 (-0.34)
	Peel force (after 0 h)	0.65 (-0.28)	0.51 (0.43)	0.15 (-0.13)	-0.47 (-0.34)	-0.15 (0.50)	-0.74 (-0.74)	-0.37 (-0.36)	0.42 (0.24)
	Peel force (after 24 h)	0.39 (-0.35)	0.36 (0.23)	-0.15 (-0.50)	-0.65 (-0.75)	0.21 (0.28)	-0.46 (-0.59)	-0.24 (-0.55)	0.37 (0.13)
	Inflexibility (vertical)	0.02 (0.13)	0.58 (0.54)	-0.97 (-0.89)	-0.53 (-0.63)	0.06 (-0.05)	0.00 (0.13)	0.68 (-0.44)	0.24 (-0.79)
	Water-vapor permeability	0.03 (0.19)	0.53 (0.56)	-0.79 (-0.58)	-0.34 (-0.27)	-0.46 (-0.28)	0.14 (0.40)	0.45 (-0.10)	-0.11 (-0.62)

Light gray indicate weak correlations, whereas dark gray indicates strong correlations.

The numbers in the table represent the absolute scale, and the numbers in parentheses represent the relative scale.

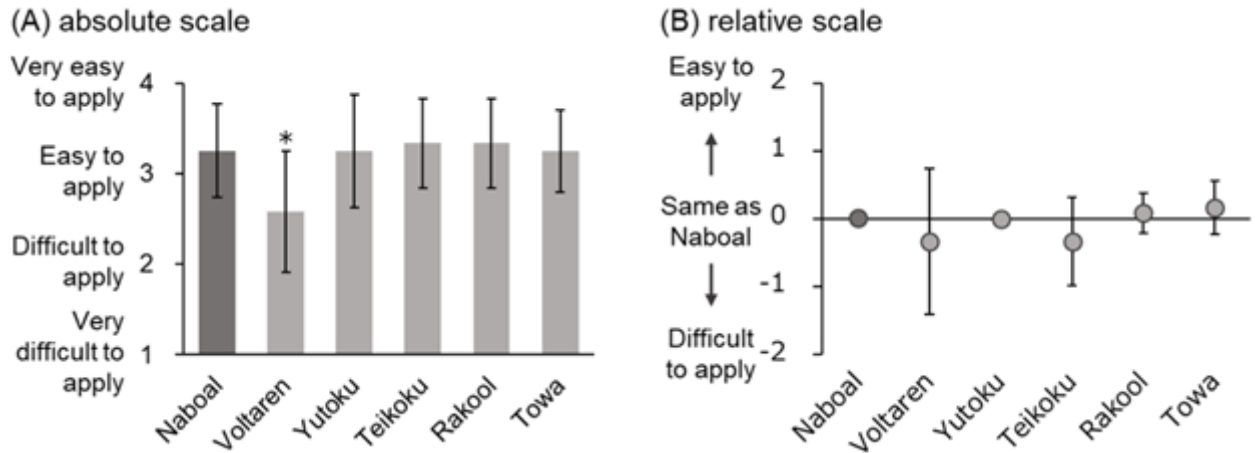


Fig. 19 Satisfaction with the ease of application of each product to the skin (mean ± S.D. n = 12). (A) absolute scale \* $p < 0.05$  (vs. Naboal, *Dunnett's test*) (B) relative scale to compare with Naboal.

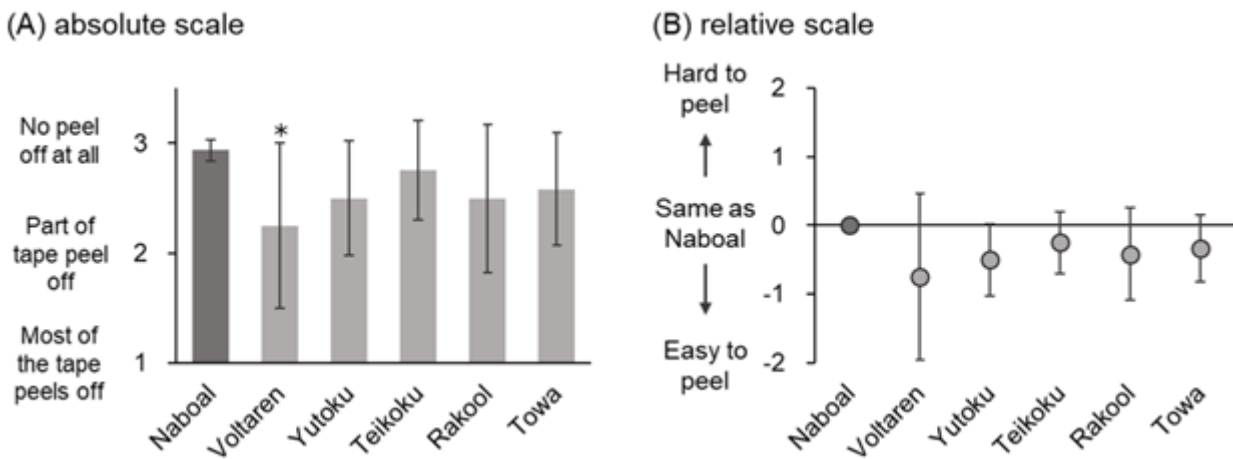
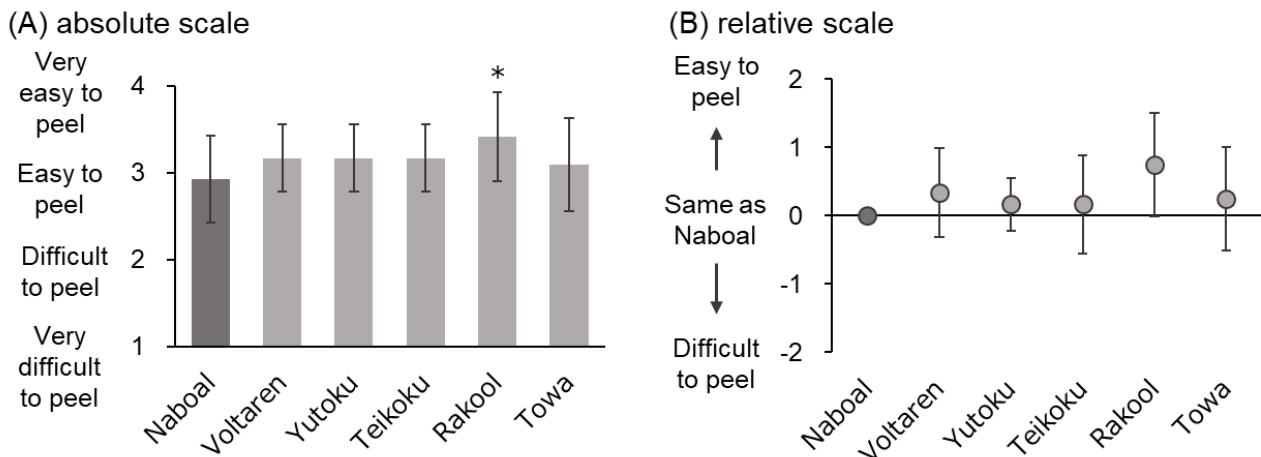
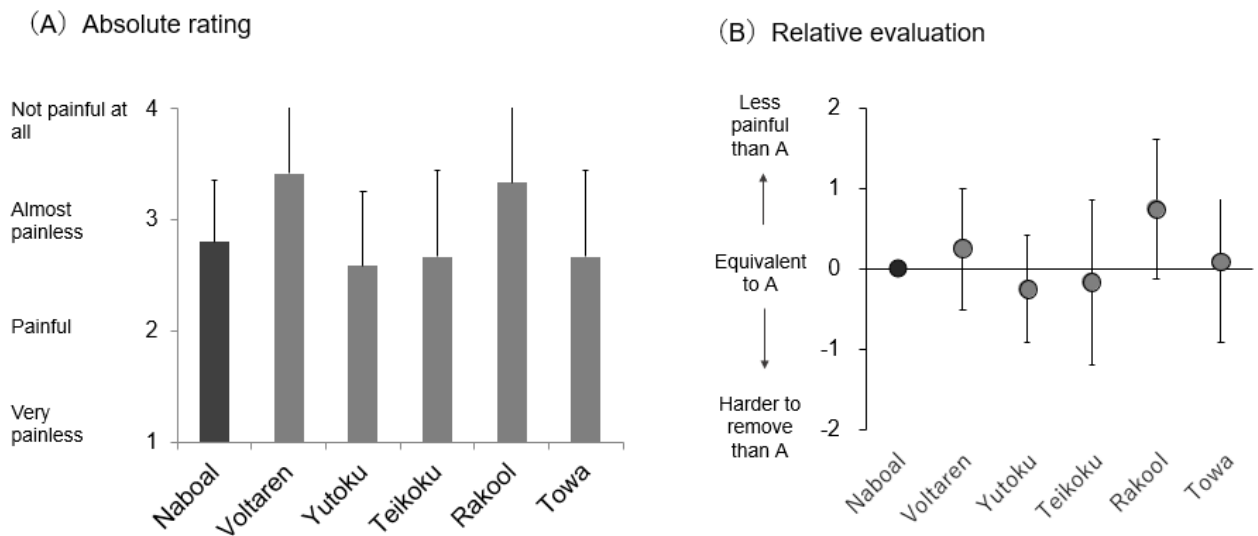


Fig. 20 Evaluation results of peeling resistance of each formulation based on questionnaire survey (mean ± S.D. n = 12). (A) absolute scale \* $p < 0.05$  (vs. Naboal, *Dunnett's test*) (B) relative scale to compare with Naboal.

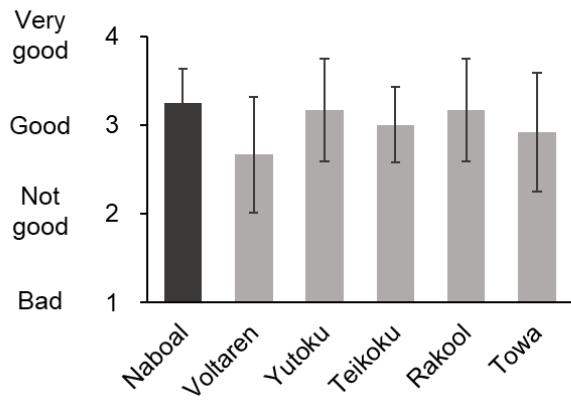


**Fig. 21** Satisfaction with the ease of peeling off each product (mean ± S.D. n = 12).  
**(A)** absolute scale \* $p < 0.05$  (vs. Naboal, *Dunnett's test*) **(B)** relative scale to compare with Naboal.



**Fig. 22** Pain during peeling off of each product (mean ± S.D. n = 12)  
**(A)** absolute scale \* $p < 0.05$  (vs. Naboal, *Dunnett's test*) **(B)** relative scale to compare with Naboal.

(A) absolute scale



(B) relative scale

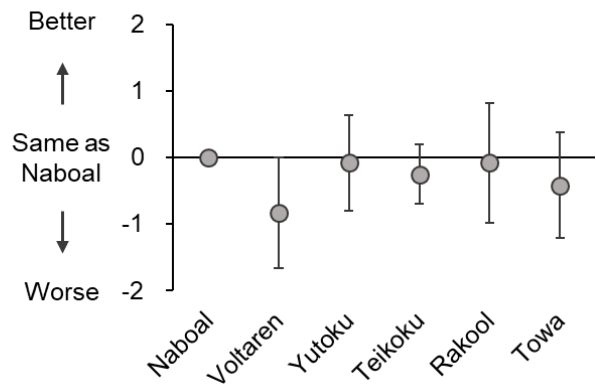


Fig. 23 Total evaluation scores of each product (mean  $\pm$  S.D. n = 12)

(A) absolute scale \* $p < 0.05$  (vs. Naboal, *Dunnett's test*) (B) relative scale to compare with Naboal.

## 結論

本論文の第1章では、NSAIDs含有テープ剤のうちフェルビナク、第2章ではケトプロフェン、第3章ではジクロフェナクナトリウムのテープ剤について、先発医薬品と後発医薬品、一部OTC薬との製剤学的特性の比較を行い、それぞれの差異を明らかにした。

さらに第4章では、ジクロフェナクナトリウムテープ剤について、被験者に製剤を貼付して使用感に関するアンケートに答えてもらうことで製剤の使用感について調査し、その結果と製剤学的特性(物性)との相関を明らかにした。

具体的には、「伸長度」と「貼りやすさ」( $r = 0.55$ )や「剥がれにくさ」( $r = 0.63$ )の間に、「剥離力」(24時間)と「剥離時の痛み」( $r = -0.65$ )の間に、「剛軟度(横・縦)」や「剥がしやすさ」( $r = -0.68$ 、 $-0.97$ )さらに「剥がす時の痛み」( $r = -0.74$ 、 $-0.53$ )の間に、「透湿度」と「剥がしやすさ」( $r = 0.79$ )の間に相関が認められた。この結果から、伸びやすい製剤は貼りやすく剥がれにくい、剥離に力が必要な製剤は剥離時の痛みが強い、硬い製剤は剥がしにくく剥離時の痛みを伴う、透湿度が高い製剤は剥がしやすいということを明らかにできた。

これらの結果を基に、物性値から使用感を予測するフローチャートを作成した(Fig. 24)。伸長度が高い製剤は貼りやすい製剤(Fig. 24内の①)、伸長度が高く透湿度が高く剛軟度が高い製剤は剥がれにくい製剤(同②)、伸長度の高い、低いにかかわらず、透湿度が低く、剛軟度が低い製剤は剥がしやすい製剤(同③)、伸長度が低く剥離力が低く剛軟度が低い製剤は剥がす時の痛みが少ない製剤(同④)、であることが分かる。

従って「貼りやすさを求める人には伸長度が高い製剤」が、「剥がれにくい製剤を求める人には伸長度が高く(伸びやすい)、透湿度が高く(水分を通しやすい)、剛軟度が高い(硬い)製剤」が適していると思われる。

また、「剥がしやすい製剤を求める人は透湿度が低く、剛軟度が低い製剤」がふさわしく、「剥がす時に痛みが少ない製剤を求める人には伸長度が低く、剥離力が低く、剛軟度が低い製剤」を提案することができるであろう。

これらの結果を踏まえることで、患者のニーズに適した製剤の提供が可能となる。本研究でモデルとして検討したジクロフェナクナトリウムテープ剤では、貼りにくさを問題点としている患者に対して、使用感調査で「貼りやすさの点数が高かった製剤」に加えて、「貼りやすさと相関が認められた伸長度の高い製剤」のいずれかを選択することにより問題の解決を図ることができると考えられた。また、貼付中に剥がれやすいことを不満に感じている患者には、剥がれやすさと相関が認められた伸長度、透湿度、剛軟度の高い製剤の中から、剥がす際の剥がしにくさを訴える患者には剥がしにくさと相関が認められた剛軟度、透湿度の低い製剤の中から、剥がす際の痛みを訴える患者には剥がす時の痛みと相関が認められた伸長度、剥離力、剛軟度の低い製剤の中から選択することで、患者のテープ剤の使用感に関する不満解消につながる可能性があると考えられた。

本研究では、物理化学的測定値から製剤学的特性と使用感の関係性を明らかにすることで、物理化学的測定値から使用感を予測し、患者ニーズにより適した製剤を提供するための手法を確立した。使用感調査は、実薬を使用することから被験者の身体的精神的負担があるため容易に実施できない。しかし、物理化学的測定値については研究室や薬局での測定が可能であり、特殊な測定装置を必要とし

ないため比較的容易に測定できる。製剤学的特性から使用感を予測することは、特に多く存在する後発医薬品を選択する上での貴重な情報となり得る。

これらの手法を用いることで、腰と肘に痛みを感じている患者に対して、汗をかきやすい腰には透湿度の高い製剤を、動きのある肘には剥がれにくい製剤といったように部位ごとに別の製剤を、薬剤師が選択し、提案することも可能となる。

さらに、本研究で考案した製剤学的特性から使用感を予測する手法については、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤などの皮膚外用剤のみならず、点眼剤にひろげることが可能であると考えられる。

本研究で明らかにした手法を用いると、薬剤師が患者ニーズに合った製剤を選択し、提案することで、患者の服薬に関する満足度、服用アドヒアランス、患者のQOLが高まり、ひいては後発医薬品の使用促進、医療費適正化に貢献できるであろう。

なお本研究では、物性試験について、これまでの研究からテープ剤を特徴づけるような試験を選択して実施した。しかしながら、より製剤を特徴づけるような物性試験結果を得るためには、物性試験の項目を増やす、粘着成分については十分な分析が必要と考える。また、ヒトによる官能試験については、サンプル数が少ないことに加え、年齢や性別による差、貼付部位による差などについては加味されていない。

さらに、今回の研究では、物性試験により使用感を予測して患者に提供した結果、患者の満足度を与えた影響については検証されていない。従って、本研究の結果は予備的なものとして解釈されるべきであり、より精度を高める取り組みが必要と考える。今後の研究の課題としたい。

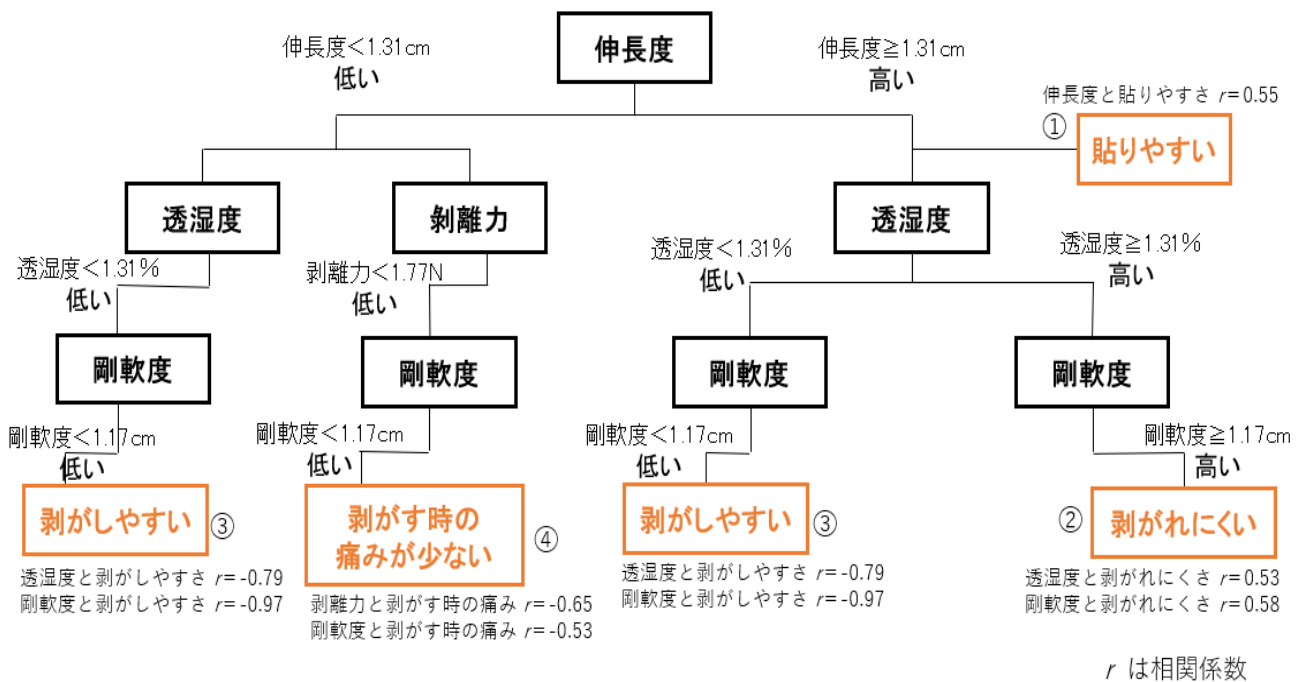


Fig. 24 Flowchart for predicting usability from physical properties.

## 実験の部

### 第1節 フェルビナク含有貼付剤の製剤学的特性

#### 1.1 材料

本研究には、フェルビナク含有テープ剤(10cm×14cm)について、先発医薬品であるセルタッチ® テープ 70(帝国製薬株式会社、香川県、日本)(以下、セルタッチと略す)、後発医薬品のフェルビナク® テープ 70 mg「EMEC」(救急製薬株式会社、東京都、日本)(同、EMEC)、スマイル® テープ 70 mg(三笠製薬株式会社、東京都、日本)(同、スマイル)、フレックス® テープ 70 mg(久光製薬株式会社、大阪府、日本)(同、フレックス)、フェルナビオン® テープ 70 mg(岡山大鵬薬品株式会社、岡山県、日本)(同、フェルナビオン)、ファルジー® テープ 70 mg(ニプロパッチ株式会社、埼玉県、日本)(同、ファルジー)、OTC薬ではナボリン® フェルビナク 70(救急製薬株式会社、東京都、日本)(同、ナボリン)、パテックス® フェルビナスター VL(第一三共ヘルスケア株式会社、東京都、日本)(同、パテックス)、フェイタス® 3.5αL(久光製薬株式会社、大阪府、日本)(同、フェイタス)、サロメチール® FB パッチ 35(東光薬品株式会社、東京都、日本)(同、サロメチール)、オムニード® FB プラスター(帝国製薬株式会社、大阪府、日本)(同、オムニード)、ホームパス® フェルビナテープ(株式会社大石膏盛堂、佐賀県、日本)(同、ホームパス)、トクホン® フェルビナクプラスター(大正製薬株式会社、東京都、日本)(同、トクホン)、メンフラ® フェルビナク<温感>(大正製薬株式会社、東京都、日本)(同、メンフラ)を使用した(Table 6)。その他の試薬はすべて特級グレードのものを使用した。

#### 1.2 pHの測定

pHの測定は、和田らの方法<sup>51)</sup>に準じて行った。まず、サンプル瓶に各製剤(70×50 mm)、精製水 20 mLを加えて 185 rpmで 24時間振とうさせた後、その溶液の pHを測定した。測定は卓上型 pHメーター F-74 および電極 9615 型(株式会社堀場アドバンステクノ、京都府、日本)を用いた。測定は各製剤に対し 25±5°Cの条件下で 3回行い、その平均を求めた。

#### 1.3 透湿度の測定

水蒸気透過性試験は、日吉らおよび澤井らの方法を参考に行った<sup>11, 51)</sup>。具体的には、精製水を入れたサンプル管の開口部に、直径40 mmの円形に裁断したテープ剤を被せ、周囲を伸縮性のあるパラフィンフィルム(Bemis Flexible Packaging、イリノイ州、アメリカ合衆国)で固定した後、その重量(W<sub>0</sub>)を測定した。そして、温度40±2°C、湿度50±5%RHの恒温恒湿試験器KCL-2000W型(東京理化工機株式会社、東京都、日本)内に静置、24時間後にサンプル管の重量(W<sub>1</sub>)を測定し、次式により24時間・1m<sup>2</sup>当たり透過する水蒸気量を透湿度W(g/m<sup>2</sup>/24h)として算出し評価した。なお、各種テープ剤について6回行い、その平均を求めた。

$$W \text{ (g/m}^2 \cdot 24\text{h)} = \frac{(W_0 - W_1)}{A}$$

W<sub>0</sub>: 試験前重量(g)、W<sub>1</sub>: 試験後重量(g)、A: サンプル管の開口部面積(0.00576 m<sup>2</sup>)

#### **1.4 粘着力の測定**

粘着力の測定は、日本薬局方収載第十七改正で定められた傾斜ボールタック試験法に準じて行った<sup>52)</sup>。温度 25°C、相対湿度 50%の条件下で、各製剤の 10 × 200 mm の断面を、傾斜ボールタック試験装置トランスタック® ボールタックメーター(コスメディ製薬株式会社、京都市、日本)に長辺方向に貼付し、重さの異なるボールを転がし、粘着面で停止した最大のボールのナンバーを測定値とした。各製剤について 3 回測定し、その平均を粘着力とした。

#### **1.5 剥離力の測定**

三浦らが報告した粘着テープ/シート試験法に準じて測定した<sup>6)</sup>。具体的には、90° 剥離試験用スライドテーブル P90-200N(株式会社イマダ、愛知県、日本)に皮膚代替膜であるエチレンビニル酢酸(EVA)膜(3M CoTran™ 9702、3M ジャパン株式会社、東京都、日本)を固定し、その表面に、各製剤(30 × 52 mm)を長辺方向に貼付し、圧着ローラーで圧着した。その後、フィルムクリップ FC-40(株式会社イマダ、愛知県、日本)で上縁(2 mm)を挟み、デジタルフォースゲージ ZP-50N(株式会社イマダ、愛知県、日本)によって一定速度(1 mm/s)で垂直方向に引っ張り、EVA 膜からテープが完全に剥離するまでの力を測定した。各製品とも測定は 3 回行い、その平均値を剥離力とした。測定の様子の模式図を Fig. 25 に示す。

#### **1.6 伸長度の測定**

寺田らの方法に準じて、伸長度試験を行った<sup>7)</sup>。具体的には、各製品の 20 × 100 mm の断面の端部(20 mm)を、粘着面を有する実験台上に固定した。おもりをつけて引っ張り、最大伸長距離(cm)を測定した。伸長度(%)は伸長前と伸長後で算出した。各製剤につき 3 回測定し、その平均値を伸長度とした。

#### **1.7 柔軟性の測定**

各製剤を正方形(50 × 50 mm)に切断し、半分の面積(25 × 50 mm)を試験台の端に貼り付け、残りの半分で曲げ角度を測定した。各製剤とも測定は 3 回行い、その平均値を柔軟性の値とした。

#### **1.8 水で濡れた状態での剥離にかかる時間の測定**

各製剤を正方形(50 × 50 mm)に切断し、人工皮膚 No. 10A(株式会社ビューラックス、埼玉県、日本)上に一定の圧力で貼付し、精製水中でマグネティックスターラー(1,000 rpm)で攪拌した後、剥離にかかる時間を測定した。各製剤について 3 回測定し、その平均値を剥離時間とした。

#### **1.9 統計解析**

各実験結果について、対応のある多重比較検定の *Dunn-test* を用いて統計学的な有意差を解析した。なお、 $p < 0.05$  の場合は有意水準 0.05 で有意差ありとした。



## 第2節 ケトプロフェン含有貼付剤の物理化学的測定

### 2.1 材料

ケトプロフェン含有テープ剤(7cm × 10cm)について、先発医薬品であるモーラス®テープ 20 mg(久光製薬株式会社、東京都、日本)(以下、モーラスと略す)および8種類の後発医薬品、すなわちケトプロフェンテープ 20 mg「テイコク」(帝國製薬株式会社、香川県、日本)(同、テイコク)、ケトプロフェンテープ 20 mg「東光」(東光薬品工業株式会社、東京都、日本)(同、東光)、ケトプロフェンテープ 20 mg「BMD」(株式会社バイオメディクス、東京都、日本)(同、BMD)、ケトプロフェンテープ「SN」(シオノケミカル株式会社、東京都、日本)(同、SN)、ケトプロフェンテープ 20 mg「杏林」(杏林製薬株式会社、東京都、日本)(同、杏林)、タッチロン®テープ 20(救急薬品工業株式会社、富山県、日本)(同、タッチロン)、フレストル®テープ 20 mg(東和薬品株式会社、大阪府、日本)(同、フレストル)およびケトプロフェンテープ 20 mg「日医工」(日医工ファーマ株式会社、富山県、日本)(同、日医工)を使用した。本研究に用いた各製剤の製品名、製造会社および製造番号を Table 7 に示す。なお、本研究に用いたその他の試薬は全て特級品を使用した。

### 2.2 透湿度の測定

1.3 に示したフェルピナクの水蒸気透過性試験と同様の方法で測定した。その際、精製水を入れたサンプル管の開口部を覆う試験製剤は、各製剤を6等分に裁断して(Fig. 26)、それぞれ測定した。

$$W \text{ (g/m}^2 \cdot 24\text{h)} = \frac{(W_0 - W_1)}{A}$$

$W_0$  : 試験前重量(g)、 $W_1$  : 試験後重量(g)、 $A$  : サンプル管の開口部面積(0.00576 m<sup>2</sup>)

### 2.3 剥離力の測定

日本薬局方収載第十七改正の 90°ピール粘着力試験法に準じて測定した<sup>53)</sup>(Fig. 25)。具体的には次の通り。試験板(ステンレス製)に、裁断した各製剤(45 mm × 77 mm)を圧着ローラー(日本工業規格(Japanese Industrial Standards: JIS)Z0237: 2009)を用いて圧着した。その後、温度 25 ± 2°Cまたは 40 ± 2°C、湿度 50 ± 5%RH の条件下で 5 分、30 分、9 時間、24 時間静置した後、試料短辺部分をデジタルフォースゲージ ZTS-20N(株式会社イマダ、愛知県、日本)で挟み、90 度方向に一定速度(300 mm/分)で引っ張り、試験板から製剤が 25%から 50%(19.25 mm~38.5 mm)まで剥がれた時の粘着力を平均して測定値とした。各製剤 6 回測定し、その平均を剥離力とした。

また、剥離開始から完全に剥離されるまでの剥離力-時間曲線をグラフ描画ソフトウェア Force Recorder Standard Ver. 1.03(株式会社イマダ、愛知県、日本)を用いて示した。

さらに、貼付 30 分後における 25°Cあるいは 40°Cでの各製品の剥離力を測定した。

### 2.4 統計解析

各実験結果について、対応のある  $t$ -検定および多重比較検定の *Bonferroni / Dunn-test* を用いて統計学的な有意差を解析した。なお、 $p < 0.05$  の場合は有意水準 0.05 で有意差ありとした。

## 第3節 ジクロフェナクナトリウム含有貼付剤の物理化学的測定

### 3.1 材料

本研究にはジクロフェナクナトリウム含有テープ剤(7cm × 10cm)である先発品のナボールテープ 15 mg(久光製薬株式会社、東京都、日本)(以下ナボールと略す)、ボルタレン<sup>®</sup>テープ 15 mg(同仁医薬化工株式会社、東京都、日本)(同、ボルタレン)、および後発品のジクロフェナクナトリウムテープ 15 mg「テイコク」(帝國製薬株式会社、香川県、日本)(同、テイコク)、ジクロフェナクナトリウムテープ 15 mg「ユートク」(祐徳薬品工業株式会社、佐賀県、日本)(同、ユートク)、ジクロフェナクナトリウムテープ 15 mg「三和」(株式会社三和化学研究所、愛知県、日本)(同、三和)、ジクロフェナクナトリウムテープ 15 mg「NP」(ニプロパッチ株式会社、埼玉県、日本)(同、NP)、ジクロフェナクナトリウムテープ 15 mg「JG」(日本ジェネリック株式会社、東京都、日本)(同、JG)、ジクロフェナク Naテープ 15 mg「日本臓器」(日本臓器製薬株式会社、大阪府、日本)(同、日本臓器)、ジクロフェナク Naテープ 15 mg「日医工」(日医工株式会社、富山県、日本)(同、日医工)、ジクロフェナク Naテープ 15 mg「トーワ」(東和薬品株式会社、大阪府、日本)(同、トーワ)、ジクロフェナク Naテープ 15 mg「東光」(東光薬品工業株式会社、北海道、日本)(同、東光)、ジクロフェナク Naテープ 15 mg「ラクール」(三友薬品株式会社、大阪府、日本)(同、ラクール)の12製剤を使用した。

本研究に用いたジクロフェナクナトリウム含有テープ剤の製品名、製造会社および製造番号を Table 8に示す。

### 3.2 pHの測定

第1章1.2に示したフェルピナクのpH測定と同様の方法で測定した。その際、各製剤は20 mm × 30 mmの大きさとした。pH測定には卓上型pHメーターF-74および電極0040-10D(株式会社堀場アドバンステクノ、京都府、日本)を用いた。

### 3.3 透湿度(%)の測定

杉野らの方法<sup>48)</sup>を参考に、20 mLの三角フラスコ(口径20 mm)に10 mLの精製水を入れ、直径40 mmの円形に裁断した製剤で開口部を覆い重量を測定した。その後、温度25°C、湿度55%の条件下で静置し、0.5時間後、1時間後、2時間後、4時間後、および24時間後の重量を測定し、精製水の減少量より下記の式にしたがって、透湿度H(%)を算出した。

なお、第1、2章では透湿度としてフラスコに精製水を入れ、一定時間静置した前後の重量の変化率を面積1時間当たりの水蒸気透過率を算出して透湿度としたが、ここでは測定前と測定時の重量の差を比較しやすいように、前後の重量の比率(%)で示す。

$$H(\%) = \frac{(W0 - W1)}{(WW0 - WW1)} \times 100$$

W0：試験前の重量(g)、W1：測定時の重量(g)、WW0：試験前の対照の重量(g)、WW1：測定時の対照の重量(g)

### 3.4 剥離力の測定

2.3に示したケトプロフェンの剥離力測定と同様の方法で測定した(Fig. 25)。その際、人工透過膜であ

る EVA(Controlled Caliper Ethylene Vinyl Acetate)膜(CoTran9702、3M)を巻き付けた試験板に、30 mm × 52 mm に裁断した製剤を貼り付け 24 時間静置し、短辺部分をデジタルフォースゲージ(ZTS-20N、株式会社イマダ、愛知県、日本)で 90 度方向に一定速度(1 mm/s)で引っ張り、製剤が剥離した際の最大の力を剥離力として測定した。

また、上記と同様の方法で、貼付 24 時間後に試験板を 40℃の湯に 30 分浸した後の剥離力を測定した。

### **3.5 伸長さの測定**

伸長さの測定は、JISの生地(きじ)試験法<sup>54)</sup>を参考にして、テープ剤の伸びを測定する方法を用いた。具体的には、20 mm × 100 mmに裁断した製剤の両端10 mmを強力クリップではさみ、300gのおもりをつけて引っ張り、製剤が最大に伸びた長さを測定し、以下の式により伸長さ( $E$ )を求めた。

$$E = \frac{L}{L_0}$$

$E$  : 伸長さ(%),  $L$  : おもりをつけて引っ張った10秒後の長さ(mm)、 $L_0$  : 試験前の長さ(mm)

### **3.6 剛軟度の測定**

JIS L 1096「織物及び編物の生地試験方法」における剛軟度カンチレバー法<sup>55)</sup>に準じて、水平部分と30度の傾斜部分を持つ装置を用い、20 mm × 50 mmに裁断した製剤を接着面が上向きの状態で、水平部分の端に合わせて置き、少しずつ傾斜部分側にすべらせるように移動させ、製剤の端が斜面に触れるまでの移動距離(cm)を測定した。

### **3.7 顕微鏡による観察**

OLYMPUS 顕微鏡 BX53 を用いて、支持体の表面を 100(10×10)倍で撮影した。

### **3.8 統計解析**

各実験結果について、対応のある多重比較検定の Dunnett's test を用いて統計学的な有意差を解析した。なお、 $p < 0.05$  の場合は有意水準 0.05 で有意差ありとした。

また、各測定項目間の相関の検定はピアソンの相関係数の検定によって求めた。

## **第4節 ジクロフェナクナトリウム含有貼付剤の使用感調査**

### **4.1 材料**

本研究では、ジクロフェナクナトリウム含有テープ剤(7cm×10cm)について、先発医薬品であるナボール® テープ 15 mg(久光製薬株式会社、東京都、日本)(以下、ナボールと略す)およびボルタレン® テープ 15 mg(同仁医薬化工株式会社、東京都、日本)(同、ボルタレン)、そして、後発医薬品のジクロフェナクナトリウムテープ 15 mg「ユートク」(祐徳薬品工業株式会社、佐賀県、日本)(同、ユートク)、ジクロフェナクナトリウムテープ 15 mg「テイコク」(帝國製薬株式会社、香川県、日本)(同、テイコク)、ジクロフェナク Na テープ 15 mg「ラクール」(三友薬品株式会社、東京都、日本)(同、ラクール)

およびジクロフェナク Na テープ 15 mg 「トーワ」(東和薬品株式会社、大阪府、日本)(同、トーワ)を使用した。本研究に用いたジクロフェナクナトリウム含有テープ剤の分類、製品名、略名、製造会社および製造番号を Table 9 に示す。

#### **4.2 使用感のアンケート調査**

被験者は研究への参加に同意を得た 12 名(平均  $23 \pm 1.5$  歳の女性)とした。Table 9 に示す対象医薬品 6 剤を A~F に割り付けて盲検化した。被験者は肩もしくは膝に、テープ剤を左右対称に 1 枚ずつ貼付した。その際、片方に A(ナボール)を、もう片方に B~F(ボルタレン、ユートク、テイコク、ラクール、トーワ)のいずれかを貼付した。貼付部位は左右同じとした。

貼付時間は 12 時間とし、経過後に片方ずつテープを剥がした。貼付時の「貼りやすさ」、貼付中の「(関節の)動かしやすさ」「冷感」「剥がれにくさ」、剥がす際の「剥がしやすさ」「痛み」「剥がした後の皮膚の様子(蒸れ)」、さらに総合評価について、Table 10 に示したアンケート用紙を用いて評価した。

評価については、3~5 段階の絶対評価と、先発医薬品であるナボールと比較した相対評価で行った。なお、本研究は医師の監督下、明治薬科大学内の倫理審査委員会の承認を受けて行った。

#### **4.3 統計解析**

アンケート調査による使用感の評価は、先発医薬品であるナボールとボルタレン、ユートク、テイコク、ラクール、トーワの 5 製剤との評価スコアを、Dunnnett 検定を用いて統計学的な有意差を解析した。なお、 $p < 0.05$  の場合は有意水準 0.05 で有意差ありとした。

また、各製剤の使用感の評価点と製剤学的試験結果との相関係数は統計ソフト「Statcel 3」<sup>46)</sup>を用いて算出した。

**Table 6 The tapes containing felbinac evaluate in this study**

Product name	Abbreviated name	Class	Company	Size (cm)	Serial number
Seltouch <sup>®</sup> tape 70	Seltouch	brand-name	Teikoku Seiyaku Co., Ltd.	10 × 14	12K06A
Felbinac <sup>®</sup> tape 70 mg “EMEC”	EMEC	generic	Kyukyu Pharmaceutical Co., Ltd.	10 × 14	2W21P
Sumilu <sup>®</sup> tape 70 mg	Sumilu	generic	Mikasa Seiyaku Co., Ltd.	10 × 14	301222
Flex <sup>®</sup> tape 70 mg	Flex	generic	Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.	10 × 14	N301U
Felnabion <sup>®</sup> tape 70 mg	Felnabion	generic	Okayama Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.	10 × 14	2I89
Falzy <sup>®</sup> tape 70 mg	Falzy	generic	Nipro Patch Co., Ltd.	10 × 14	FJ001
Nabolin <sup>®</sup> Felbinac 70	Nabolin	OTC	Kyukyu Pharmaceutical Co., Ltd.	10 × 14	2T11W
Patecs <sup>®</sup> Felbinastar VL	Patecs	OTC	Daiichi Sankyo Healthcare Co., Ltd.	10 × 14	GK002
Faitus <sup>®</sup> 3.5αL	Faitus	OTC	Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.	10 × 14	N221U
<b>Salomethyl<sup>®</sup> FB Patch 35</b>	<b>Salomethyl</b>	OTC	Toko Pharmaceutical Industrial Co., Ltd.	7 × 10	LXBK
Omuneed <sup>®</sup> FB Plaster	Omuneed	OTC	Teikoku Seiyaku Co., Ltd.	7 × 10	6205
Homepass <sup>®</sup> FR	Homepass	OTC	Oishi Koseido Co., Ltd.	7 × 10	241212
Tokuhon <sup>®</sup> Felbina Plaster	Tokuhon	OTC	Tokuhon Co., Ltd.	5.6 × 6.5	2E02
Menfla <sup>®</sup> Felbinac Onkan	Menfla	OTC	Kyoritsu Pharmaceutical Industres Co., Ltd.	7 × 10	13E02

**Table 7 Tape products used in this experiment**

Product name	Abbreviated name	Class	Company name	Lot number
Mohrus <sup>®</sup> Tape 20mg	Mohrus	BN	Hisamitsu Pharm. Co., Inc.	Y428
Ketoprofen tape 20mg “Teikoku”	Teikoku	GE	Teikoku Pharm. Co., Inc.	A183S
Ketoprofen tape 20mg “Toko”	Toko	GE	Toko Pharm. Co., Ltd.	SC06T
Ketoprofen tape 20mg “BMD”	BMD	GE	Biomedics Co., Ltd.	5H17
Ketoprofen tape 20mg “SN.”	SN	GE	Shiono Chemical Co., Ltd.	EZ02
Ketoprofen tape 20mg “Kyorin”	Kyorin	GE	Kyorin Rimedio Co., Ltd.	04AL
*Touchron <sup>®</sup> Tape 20	Touchron	GE	Kyukyu Pharm. Co., Ltd.	6TAL
**Frestol <sup>®</sup> Tape 20mg	Frestol	GE	Towa Pharm. Co., Ltd.	A056
Ketoprofen tape 20mg “Nichi-Iko”	Nichi-Iko	GE	Nichi-Iko Pharm. Co., Ltd.	5A17

BN: brand-name drug, GE: generic drug

Currently, \*Touchron<sup>®</sup> Tape 20 has its name changed to Ketoprofen tape 20mg “Sanwa,” \*\*Frestol<sup>®</sup> Tape 20mg has its name changed to Ketoprofen tape 20mg “Tow.”

**Table 8 Tape products used in this experiment**

Class	Product name	Abbreviated name	Company name	Lot number A
brand-name	Naboal® Tape 15mg	Naboal	Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.	50103
	Voltaren® Tape 15mg	Voltaren	Dojin Iyaku-kako Co., Ltd.	40420
generic	Diclofenac sodium tape 15mg “Teikoku”	Teikoku	Teikoku Seiyaku Co.,Ltd.	4J150
	Diclofenac sodium tape 15mg “Yutoku”	Yutoku	Yutoku Pharmaceutical Ind. Co., Ltd.	5C050
	Diclofenac sodium tape 15mg “Sanwa”	Sanwa	Sanwa Kagaku Kenkyusho Co., Ltd.	AH00601
	Diclofenac sodium tape 15mg “NP”	NP	Nipuro-patch Co., Ltd.	LM068
	Diclofenac sodium tape 15mg “JG”	JG	Nihon Generic Co., Ltd.	407060
	Diclofenac Na tape 15mg “Nippon-zoki”	Nippon-zoki	Nippon-zoki Pharmaceutical Co., Ltd.	4J130
	Diclofenac Na tape 15mg “Nichi-Iko”	Nichi-Iko	Nichi-Iko Pharm. Co., Ltd.	IP0801
	Diclofenac Na tape 15mg “Towa”	Towa	Towa Pharmaceutical Co., Ltd.	A102
	Diclofenac Na tape 15mg “Toko”	Toko	Toko Pharmaceutical industries Co., Ltd.	A096R
Diclofenac Na tape 15mg “Rakool”	Rakool	Mitomo Yakuhin Co., Ltd.	G20XR	

**Table 9. Product name, abbreviated name, company name, and lot number of the drugs used in this study**

Class	Product name	Abbreviated name	Company name	Lot number
BN	Naboal® tape 15 mg	Naboal	Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.	50402
BN	Voltaren® tape 15 mg	Voltaren	Dojin Iyaku-kako Co., Ltd.	40420
GE	Diclofenac sodium tape 15 mg “Yutoku”	Yutoku	Yutoku Pharmaceutical Ind. Co., Ltd.	5C150
GE	Diclofenac sodium tape 15 mg “Teikoku”	Teikoku	Teikoku Seiyaku Co., Ltd.	4J150
GE	Diclofenac sodium tape 15 mg “Rakool”	Rakool	Mitomo Yakuhin Co., Ltd.	B191S
GE	Diclofenac sodium tape 15 mg “Towa”	Towa	Towa Pharmaceutical Co., Ltd.	A102

BN: Brand-name drug; GE: Generic drug.

**Table 10 Description of a questionnaire for the evaluation of the degree of satisfaction with various tapes**

ジクロフェナクナトリウム含有テープ剤の使用感に関するアンケート				
日付： 年 月 日		性別：(男性・女性)		年齢：( )
貼り付けた時間：( : )		はがした時間：( : )		
製剤名		テープ剤A ( B・C・D・E・F )		
貼った場所		(右・左) (肩・膝)		
貼る時	① 貼りやすさ	1.とても貼りにくい 2.貼りにくい 3.貼りやすい 4.とても貼りやすい	1.とても貼りにくい 2.貼りにくい 3.貼りやすい 4.とても貼りやすい	1.先発より貼りにくい 2.先発よりやや貼りにくい 3.先発と同等 4.先発よりやや貼りやすい 5.先発より貼りやすい
	② 動かしやすさ	1.とても動かしにくい 2.動かしにくい 3.動かしやすい 4.貼っていない時と変わらない	1.とても動かしにくい 2.動かしにくい 3.動かしやすい 4.貼っていない時と変わらない	1.先発より動かしにくい 2.先発よりやや動かしにくい 3.先発と同等 4.先発よりやや動かしにくい 5.先発より動かしにくい
貼っている間	③ 冷感(スースー感)	1.冷たすぎて痛い 2.とても冷たい 3.冷たい 4.あまり冷たくない 5.全く冷たくない	1.冷たすぎて痛い 2.とても冷たい 3.冷たい 4.あまり冷たくない 5.全く冷たくない	1.先発より冷たく感じる 2.先発よりやや冷たく感じる 3.先発と同等 4.先発よりやや冷たく感じない 5.先発より冷たく感じない
	④ はがれにくさ	1.大部分がはがれてしまう 2.一部分はがれる 3.全くはがれない	1.大部分がはがれてしまう 2.一部分はがれる 3.全くはがれない	1.先発よりはがれ易い 2.先発よりややはがれ易い 3.先発と同等 4.先発よりややはがれにくい 5.先発よりはがれにくい
はがす時	⑤ はがしやすさ	1.とてもはがしにくい 2.はがしにくい 3.はがし易い 4.とてもはがし易い	1.とてもはがしにくい 2.はがしにくい 3.はがし易い 4.とてもはがし易い	1.先発よりはがしにくい 2.先発よりややはがしにくい 3.先発と同等 4.先発よりややはがし易い 5.先発よりはがし易い
	⑥ はがす時の痛み	1.とても痛い 2.やや痛い 3.ほとんど痛くない 4.全く痛くない	1.とても痛い 2.やや痛い 3.ほとんど痛くない 4.全く痛くない	1.先発より痛い 2.先発よりやや痛い 3.先発と同等 4.先発よりやや痛くない 5.先発より痛くない
	⑦ はがした後の皮膚の様子(蒸れ)	1.とても湿っている 2.湿っている 3.普段と変わらない	1.とても湿っている 2.湿っている 3.普段と変わらない	1.先発より湿っている 2.先発よりやや湿っている 3.先発と同等 4.先発よりやや湿っていない 5.先発より湿っていない
⑧ 総合評価		1.とても悪い 2.悪い 3.良い 4.とても良い	1.とても悪い 2.悪い 3.良い 4.とても良い	1.先発より悪い 2.先発よりやや悪い 3.先発と同等 4.先発よりやや良い 5.先発より良い

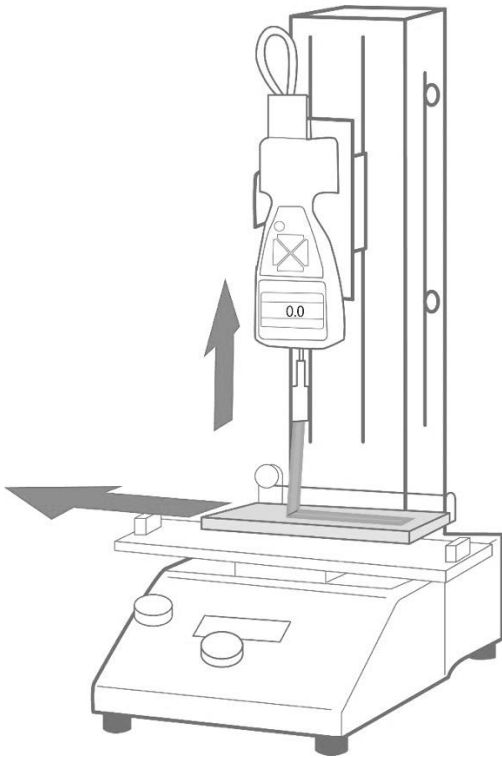


Fig. 25 Digital force gauge ZP-50N(Imada Co., Ltd. , aichi , japan)

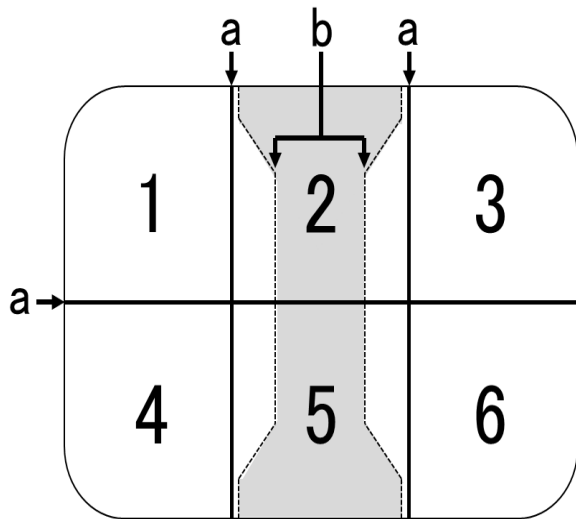


Fig. 26 Tape cut area (1-6) and liner film cut position.  
 The solid line (a) was cut to obtain six fractions, and the dotted line (b) shows the cut position in the liner film. The gray area indicates the center flap of the liner film.



## 謝辞

稿を終えるにあたり、ご指導ご鞭撻を賜りました東京理科大学薬学部薬学科医療デザイン・臨床製剤設計学 花輪剛久教授に厚く御礼申し上げます。ならびに本論文をまとめるにあたり多くのご助言を頂きました同大学薬学部薬学科 後藤了教授、高橋秀依教授、同大学薬学部生命創薬科学科 山下親正教授、同大学薬学部薬学科 佐藤嗣道准教授、廣瀬香織助教に厚く御礼申し上げます。

また、本研究の遂行に当たり、有益なご指導ご助言くださいました明治薬科大学セルフメディケーション学 石井文由教授、今中侑子講師、同大学医療製剤学研究室 下川健一准教授、ならびに実験において多大なるご協力とご助言をくださいました明治薬科大学セルフメディケーション学研究室および医療製剤学研究室の皆さまに深謝いたします。

さらに、私が研究に打ち込むことができるよう、会社を支えてくれたトライアドジャパン株式会社、トライアドウエスト株式会社の役員ならびに社員の皆さまに感謝いたします。

最後に、私が若かりしころから、折りに触れ学ぶことの大切さと学問の重要性、そして薬剤師のあるべき姿を教えてください、本研究に取り組むきっかけを与えてくださった、故 北里大学名誉教授 朝長文彌先生に本研究成果をご報告するとともに、心より感謝の意を表します。

## 論文目録

1. Generic Selection Criteria for Safety and Patient Benefit [VI]: Comparing the physicochemical and pharmaceutical properties of brand-name, generic, and OTC felbinac tapes(患者ベネフィットおよび安全性確保のためのジェネリック医薬品選択基準 [VI] : フェルビナク含有貼付剤の先発医薬品および後発医薬品における製剤学的特性比較研究)  
Yuko Wada, Yukie Takaoka, Mitsuru Nozawa, Miho Goto, Ken-ichi Shimokawa, Fumiyoshi Ishii  
Drug Discoveries & Therapeutics, 10(6), 300-306 (2016).  
DOI: 10.5582/ddt.2016.01053
2. Generic Selection Criteria for Safety and Patient Benefit [VIII]: Comparing the physicochemical and pharmaceutical properties of brand-name and generic diclofenac sodium tapes(患者ベネフィットおよび安全性確保のためのジェネリック医薬品選択基準 [VIII] : ジクロフェナクナトリウム貼付剤の先発医薬品および後発医薬品における製剤学的特性比較研究)  
Mitsuru Nozawa, Miho Goto, Yuko Wada, Kayo Yotsukura, Ako Gannichida, Fumiyoshi Ishii, Ken-ichi Shimokawa  
Drug Discoveries & Therapeutics, 13(3), 150-156 (2019).  
DOI: 10.5582/ddt.2019.01035
3. Generic selection criteria for safety and patient benefit [X]: Water-vapor permeability and peel force properties of brand-name and generic ketoprofen tapes(医薬品の先発医薬品と後発医薬品の比較研究 [X] : 各種ケトプロフェン含有貼付剤の透湿度および剥離力特性)  
Mitsuru Nozawa, Miho Goto, Yuko Wada, Fumiyoshi Ishii, Ken-ichi Shimokawa  
Drug Discoveries & Therapeutics, 15(2), 87-92 (2021).  
DOI: 10.5582/ddt.2021.01034
4. Generic selection criteria for safety and patient benefit [XI]: Usability scores of brand-name and generic tapes containing sodium diclofenac by questionnaire survey  
(安全性と患者ベネフィットを考慮したジェネリック医薬品選定基準 [XI] : ジクロフェナクナトリウム含有テープ剤の先発医薬品と後発医薬品における使用感アンケート調査)  
Mitsuru Nozawa, Ako Gannichida, Yuko Wada, Miyuki Kumazawa, Fumiyoshi Ishii, Ken-ichi Shimokawa  
Drug Discoveries & Therapeutics, 16(5), 210-216 (2022).  
DOI: 10.5582/ddt.2022.01071

## 引用文献

- 1)令和元(2019)年度 国民医療費の概況, 厚生労働省  
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-iryohi/19/index.html>(Accessed September 24, 2022)
- 2)診療報酬改定について, 厚生労働省  
<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000106602.html>(Accessed September 24, 2022)
- 3)セルフメディケーション税制(特定の医薬品購入額の所得控除制度)について, 厚生労働省  
<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000124853.html>(Accessed September 24, 2022)
- 4)後発医薬品(ジェネリック医薬品)の使用促進について, 厚生労働省  
[https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryohi/iryohi/kouhatu-iyaku/index.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryohi/iryohi/kouhatu-iyaku/index.html)(Accessed September 24, 2022)
- 5)関本佳奈子, 阿部佳奈子, 山崎道穂. テープ剤の先発品と後発品に含まれる医薬品添加物の相違とこれらの使用感の比較. 応用薬理 2013; 85(3-4): 83-89.
- 6)三浦哲也, 松寄博幸, 能野寛子. 患者さんの疑問—ツロブテロール経皮吸収剤の粘着力—. 外来小児科 2008; 11(1): 14-19.
- 7)寺田弘. NSAID 系貼付剤の製剤学的特性および薬理効果に関する検討. 医学と薬学 2007; 58: 49-54.
- 8)第7回 NDB オープンデータ, 厚生労働省  
[https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000177221\\_00011.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000177221_00011.html)(Accessed September 24, 2022)
- 9)H. Oishi, Y. Uno, K. Nakahara, M. Takehara, Effect of vehicles on percutaneous absorption. I. Characterization of oily vehicles by percutaneous absorption and trans-epidermal water loss test, Chem. Pharm. Bull.1976; 24: 1765-1773.
- 10)木之下隆士, 明見仁, 大塚三郎. 経皮吸収剤の製剤設計と製剤学的基礎知識. 診療と新薬. 1993; 30: 902-911.
- 11)日吉正巳. ケトプロフェン含有テープ薬であるロマルテープ 20/40 の製剤的評価. Prog Med. 2009; 29: 193-196.
- 12)宮地良樹, 長沼雅子. 化粧品・外用薬研究者のための皮膚科学, 分光堂書店, 東京, 2005, p 74.
- 13)栗山哲, 友成治夫, 林文宏, 沼田美和子, 木村弘章, 鹿目一礼, 海老原全, 川口良人, 細谷龍男. CAPD カテーテル出口部感染症と皮膚 pH acid mantle の関連性. 日本透析医学会雑誌 1998; 31: 997-1000.
- 14)上野美夏, 神田香阿里, 笠城典子. サージカルテープ同一部位への反復貼付・剥離および清拭実施が皮膚バリア機能に与える影響. 米子医学雑誌. 2006; 57: 103-112.
- 15)新開規弘, 奥村豊, 斉藤英男, 楠彰彦, 山内仁史. 鎮痛・消炎貼付剤の薬剤特性と皮膚刺激性. Pharma Medica. 2007; 25: 113-117.
- 16)セルタッチテープ 70 添付文書 2022 年 11 月改訂(第 1 版).
- 17)フェルビナクテープ 70 mg 「EMEC」 添付文書 2023 年 6 月改訂 (第 16 版).
- 18)スミルテープ 35 mg/スミルテープ 70 mg 添付文書 2021 年 2 月改訂(第 11 版).

- 19)フェルビナクテープ 70 mg 「久光」添付文書 2021 年 2 月改訂(第 13 版).
- 20)フェルビオンテープ 35/フェルビオンテープ 70 添付文書 2014 年 11 月改訂(第 4 版).
- 21)ファルジーテープ 35 mg/ファルジーテープ 70 mg 添付文書 2021 年 2 月改訂(第 7 版).
- 22)医薬品添加物規格 2018, 厚生労働省  
[www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/300329yakutenki\\_1.pdf](http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/300329yakutenki_1.pdf)  
 (Accessed July 25, 2023).
- 23)モーラステープ添付文書 (久光製薬, 東京, 日本)  
[https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/650034\\_2649729S2169\\_1\\_17#CONTRAINdicATIONS](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/650034_2649729S2169_1_17#CONTRAINdicATIONS)(Accessed February 24, 2021)
- 24)藤野圭司. 外用鎮痛消炎貼付剤における先発品と後発品の処方実態調査. 新薬と臨床 2013; 62(11): 2148-2158.
- 25)Wada Y, Kihara M, Nozawa M, Shimokawa K, Ishii F. Generic selection criteria for safety and patient benefit [IV]: Physicochemical and pharmaceutical properties of brand-name and generic ketoprofen tapes. Drug Discov Ther. 2015; 9(3): 229-233.
- 26)和田侑子, 石井文由. ジェネリック外用剤の「使用感」に着目した薬剤選択. 薬局 2018; 69(13): 3552-3565.
- 27) 福澤敬司. 接着の理論. 高分子 1970; 19(219): 453-460.
- 28)ケトプロフェンテープ 20 mg 「テイコク」添付文書 2021 年 2 月改訂(第 3 版).
- 29)ケトプロフェンテープ 20 mg 「東光」/ケトプロフェンテープ 40 mg 「東光」添付文書 2022 年 2 月改訂(第 10 版).
- 30)ケトプロフェンテープ 20 mg 「BMD」/ケトプロフェンテープ 40 mg 「BMD」添付文書 2023 年 3 月改訂(第 14 版).
- 31)ケトプロフェンテープ 20 mg 「SN」/ケトプロフェンテープ 40 mg 「SN」添付文書 2021 年 7 月改訂(第 3 版).
- 32)ケトプロフェンテープ 20 mg 「杏林」/ケトプロフェンテープ 40 mg 「杏林」添付文書 2022 年 1 月改訂(第 4 版).
- 33)ケトプロフェンテープ 20 mg 「三和」/ケトプロフェンテープ 40 mg 「三和」添付文書 2021 年 2 月改訂(第 12 版).
- 34)ケトプロフェンテープ 20 mg 「トーワ」/ケトプロフェンテープ 40 mg 「トーワ」添付文書 2021 年 2 月改訂(第 19 版).
- 35)ケトプロフェンテープ 20 mg 「日医工」/ケトプロフェンテープ 40 mg 「日医工」添付文書 2021 年 2 月改訂(第 14 版).
- 36)第 4 回貼付剤の構造, マルホ製薬医療関係者向けサイト  
<https://www.maruho.co.jp/medical/articles/penles/patch/structure.html>(Accessed September 24, 2022)
- 37)南崎喜博. 接着剤と接着のメカニズム. エレクトロニクス実装学会誌 2003; 6(4):349-354.
- 38)中谷 隆. 接着剤はどうしてくっつくのかー接着の機構, 化学と教育 1998; 46(5): 304-308.
- 39)三洋化成ニュース No.516

<https://www.sanyo-chemical.co.jp/magazine/archives/1525>(Accessed July 25, 2023)

- 40)伊藤かおる, 増田直記, 杉村晋一, 藤井千春, 宮崎 淳, 小口正夫, 斧研雅子, 四塚文雄.ボルタレン®テープ(1%ジクロフェナクナトリウム含有)の抗炎症および鎮痛作用の評価 -3.5%または0.5%フェルビナク, および3.75%インドメタシン外用貼付剤との効力比較-. 薬理と治療. 2009; 37(12): 1015-1023.
- 41)ボルタレンテープ 15 mg/ボルタレンテープ 30 mg 添付文書 2021年2月改訂(第14版).
- 42)大山勝宏, 高橋真二, 福岡 勝志. ジクロフェナク皮膚適用製剤の各剤形における局所性副作用の発現傾向に関する研究. 医療薬学 2015; 41(5): 360-366.
- 43)平成22年度診療報酬改定の結果検証に関わる特別調査(平成22年度調査), 後発医薬品の使用状況調査報告書, 中央社会保険医療協議会, 検-2-4, 平成23年9月7日  
<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001mxe9-att/2r9852000001mxip.pdf> (Accessed August 30, 2022)
- 44)藤野圭司. 外用鎮痛消炎貼付剤における先発品と後発品の処方実態調査. 新薬と臨床 2013; 62(11): 2148-2158.
- 45)齊田翌美, 井上綾子, 石橋 久, 富永宏治, 堀 里子, 三木晶子, 大谷壽一, 小野信昭, 澤田康文. 患者を対象としたケトプロフェンテープの使用感に関する製剤間比較調査. 薬学雑誌 2008; 128 (5): 795-803.
- 46)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. ローリングボールタック試験法を用いたケトプロフェンテープ剤の先発薬と後発薬の粘着力比較, 日本病院薬剤師会雑誌 2016; 52(5): 513-517.
- 47)栗田かほる, 望月優花, 国分秀也, 厚田幸一郎. フェンタニル経皮吸収剤の剥がれ及び使用感に関する検討. 薬学雑誌 2015; 135(11): 1307-1315.
- 48)杉野雅浩, 三上充宏, 石原智樹, 細谷 治, 従二和彦. 各種リドカインテープ製剤の粘着特性, 薬物放出性及び皮膚透過性に及ぼす粘着基剤の影響. 薬学雑誌 2015; 135(8): 977-985.
- 49)Wada Y, Takaoka Y, Nozawa M, Goto M, Shimokawa K, Ishii F. Generic selection criteria for safety and patient benefit [VI]: Comparing the physicochemical and pharmaceutical properties of brand-name, generic, and OTC felbinac tapes. Drug Discov Ther. 2016; 10(6): 300-306.
- 50)Nozawa M, Goto M, Wada Y, Ishii F, Shimokawa K. Generic selection criteria for safety and patient benefit [X]: Watervapor permeability and peel force properties of brand-name and generic ketoprofen tapes. Drug Discov Ther. 2021; 15(2): 87-92.
- 51)澤井義弘, 横道達也, 高井敏美. フェルビナク含有プラスター剤であるフェルビナク P 「EMEC」の透過性試験についての考察, Prog Med 2002; 22(2): 488-493.
- 52)日本薬局方第3改正, 傾斜式ボールタック試験法, p. 147.
- 53)日本薬局方第17改正, 90°ピール粘着力試験法, p. 146.
- 54)JISL1096:2020 織物及び編物の生地試験方法 <https://kikakurui.com/l/L1096-2020-01.html> (Accessed June 29, 2016).
- 55)JIS Z 0237:2009 粘着テープ及びシートの試験方法 <http://kikakurui.com/z0/Z0237-2009-01.html> (Accessed June 29, 2016).