

氏名（本籍）	野 ^の 澤 ^{さわ} 充 ^{みつる} （新潟県）
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	乙第 389 号
学位授与の日付	2023 年 9 月 30 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題目	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

論文審査委員	（主査）教授 花輪 剛久
	教授 高橋 秀依 准教授 佐藤 嗣道
	教授 後藤 了 教授 山下 親正

論文内容の要旨

【緒言】

わが国の医療費は増加の一途を辿り、現在の保険医療制度を今後も持続させるための「医療費の適正化」が大きな課題となっている。医療費の適正化への取り組みの1つとして、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。

後発医薬品は、有効性や安全性について先発医薬品と同等であることが確認され承認されたものである。しかし、実際の医療において、患者に先発医薬品から後発医薬品に変更した際、先発医薬品と同じ効果を示す成分が含まれていることは理解しつつも、剤形によっては服用感・使用感、さらには薬理効果など、様々な点で先発医薬品との違いを違和感として訴え、結果的に処方先発医薬品に戻す事例が報告されている。また、医療用医薬品を一般用医薬品に転用したスイッチ OTC 薬を用いたセルフメディケーションの推進（セルフメディケーション税制）も、医療費適正化の方策の1つといえるが、本方策も国民に十分に浸透して活用されているとは言えない。

患者が先発医薬品と後発医薬品との違いを明確に感じ取ることができる剤形は外用剤である。外用剤は、各製剤の添加剤が異なることから製剤による使用感の違いを認識しやすい。特に貼付剤は先発医薬品と使用感の違いを感じ易く、後発医薬品やスイッチ OTC 薬への転換が困難な剤形である。

こうした課題に対して、薬剤師が先発医薬品と後発医薬品の使用について、それらの違いをデータに基づき説明でき、個々の患者に適切な製剤の使用をアドバイスすることができれば、後発医薬品やスイッチ OTC 薬の活用の促進に繋がると考えられる。それにより、

使用アドヒアランスの向上、患者の QOL も向上すると考えられ、結果的に医療費の適正化に繋がるものと考えられる。しかし、貼付剤に関して患者のニーズ（病態や嗜好）に合わせ、製剤学的なデータに基づき適切な製剤の使用を推奨するための基準はない。

そこで本研究では、貼付剤の中でも後発医薬品やスイッチ OTC 薬で汎用されている、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) であるフェルピナク、ケトプロフェン、ジクロフェナクナトリウムを主薬とするテープ剤に着目し、先発医薬品、後発医薬品（一部スイッチ OTC 薬）について、製剤学的特性を先発医薬品と比較し、「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」に関する研究を行なった。

1. フェルピ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

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 1 製剤と後発医薬品 5 製剤）および OTC 薬の 8 製剤について、製剤学的特性（pH、透湿度、粘着力、剥離力、伸長度、支持体の柔軟性、製剤が水で濡れた場合を想定した人工皮膚からの剥離時間など）を測定し、製剤間で比較検討した。

その結果、製剤から溶出する成分の pH は 4.5（弱酸性）～ 7.0（中性）を示すことが明らかになった。テープ剤の水分の透過性を示す透湿度は先発医薬品と比較して 2 倍の透湿度を示す後発医薬品が存在することが明らかになった。粘着力については先発医薬品と比較し、有意に高い粘着力を有する OTC 薬があることなどが明らかになった。また、剥離力や伸長度、柔軟性においても先発医薬品と比較して有意に差がある後発医薬品が存在することが明らかになった。

2. ケトプロフェン含有貼付剤（テープ剤）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

ケトプロフェン含有テープ剤（先発医薬品 1 製剤および後発医薬品 8 製剤）に対して、製剤学的特性（透湿度、剥離力など）について評価した。透湿度については、アクリル樹脂系粘着剤を使用している製剤とゴム系粘着剤を使用している製剤を比較したところ、ゴム系粘着剤使用の製剤はアクリル樹脂系粘着剤使用の製剤の約 10 倍低い値を示した。また、ゴム系粘着剤使用の製剤において、製剤の中央部分は両端部分と比較して透湿度が高いことなどが明らかとなった。剥離力においても、各製剤間に大きな差異が認められ、特に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。貼付剤で問題となる貼付時の粘着脱着に関しても製剤間で大きな差が認められ、貼付時間や温度等の条件により大きく異なることが明らかとなった。

3. ジクロフェナクナトリウム含有貼付剤（テープ剤）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

主薬である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（9 製剤）に対して、製剤学的特性（pH、伸長度、透湿度、粘着

力および剥離力)を測定し、各製剤の特徴を明らかにした。各製剤から溶出した成分の pH は先発医薬品のボルタレンが pH 5.2 であるのに対して後発医薬品はいずれも pH 5.0 ~6.3 にあり、皮膚の至適 pH である 4.5~6.5 の範囲内であったことから皮膚に対する刺激は少ないと考えられた。また、先発医薬品であるボルタレンと比較して伸長度が有意に高い後発医薬品、剥離力が有意に高い後発医薬品が存在することが明らかになった。

4. ジクロフェナクナトリウム含有貼付剤（テープ剤）の先発医薬品および後発医薬品における使用感比較

上述の検討から得られたジクロフェナクナトリウム含有テープ剤の製剤学的特性を踏まえ、製剤学的特性と使用感との相関について検討した。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 製剤）と後発医薬品（4 製剤）について、健常人ボランティア（12 名）に対して使用感に関する官能試験を実施した。その結果、2 種の先発医薬品のうちボルタレンはもう 1 つの先発医薬品ナポールよりも皮膚に貼付しにくく、皮膚から剥離しやすい、また、後発医薬品のラクールはナポールより剥離しやすいなど、製剤間の使用感の相違が明らかとなった。さらに、この調査で得られた使用感と上述のジクロフェナクナトリウム含有製剤間の比較で示された製剤学的特性との関係を調べたところ、剥離力と剥離時の痛みとは相関があり、剛軟度と剥がしやすさには負の相関があることなどが明らかになった。

【結論】

これらの結果を踏まえ、医療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するための基準（フローチャート）を作成した。本フローチャートでは、製剤学的特性が使用感に与える影響を考察し、ジクロフェナクナトリウム含有テープ剤 12 製剤（先発医薬品、後発医薬品）の中から特定した製剤を推奨できるような形式にした。例えば、ジクロフェナクナトリウムに関して、「剥がすときに痛くて貼付しづらい」と感じている患者には、本研究で得られた物性から、「最も剥がすときの痛みが少ないと考えられるジクロフェナクナトリウム含有後発医薬品“X”を推奨する」といった様な、患者の使用アドヒアランスが向上する製剤を勧奨する。

本研究を通して構築した基準作成のための評価方法は、他の成分を含有する製剤に応用可能と考えられる。

これにより、外用剤のみならず、内服薬も含めた広範囲の医薬品の後発医薬品使用を推進し、国民の医療費適正化に貢献できるものとする。

論文審査の結果の要旨

【本論文の背景】

わが国の医療費は増加の一途を辿り、現在の保険医療制度を今後も持続させるために、その適正化が大きな課題となっている。医療費の適正化への取り組みの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ている。

後発医薬品は、有効性や安全性について先発医薬品と同等であることが確認され承認されたものであるが、後発医薬品に変更した際、患者が先発医薬品との違いを訴えて先発医薬品に戻す事例が報告されている。

一方、スイッチ OTC を用いたセルフメディケーションの推進も、医療費適正化の一方策といえる。しかしながら、スイッチ OTC は医療費の適正化のために、十分に活用されているとは言えない状況である。

外用剤については、添加剤などの差から製剤によって使用感が異なる。特に貼付剤は使用感の違いが分かりやすく、そのことが後発医薬品やスイッチ OTC の使用促進を阻む要因の1つとなっていると考えられる。こうした課題に対して、薬の専門家である薬剤師が科学的根拠に基づいたアドバイスを行うことで、後発医薬品や OTC の活用のさらなる促進につながるであろう。

本研究は、NSAIDs の貼付剤のうち後発医薬品やスイッチ OTC があるフェルビナク、ケトプロフェン、ジクロフェナクナトリウムのテープ剤について、先発医薬品、後発医薬品、一部 OTC について、製剤学的特性を調べ、先発医薬品との比較研究を行った。

【フェルビナク含有貼付剤の先発、後発医薬品および OTC 薬の製剤学的特性】

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 1 製剤と後発医薬品 5 製剤）および OTC の 8 製剤について、製剤学的特性、すなわち 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項目について評価した。その結果、製剤によって pH 4.5 の弱酸性から pH 7.0 の中性を示すこと、透湿度について先発医薬品と比較して 2 倍の透湿度を示す後発医薬品があること、さらに、粘着力については先発医薬品に比べて一部の OTC では高い粘着力を示すことなどが明らかになった。また、剥離力や伸長度、柔軟性においても先発医薬品と比べて有意に差がある後発医薬品があるといったことを明らかにした。

【ケトプロフェン含有貼付剤の先発、後発医薬品における透湿度および剥離力】

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）を評価した。透湿度について、アクリル樹脂系粘着剤使用の製剤とゴム系粘着剤使用の製剤間に違いが認められた。特にゴム系粘着剤使用の製剤の中央部分は両端部分と比較して透湿度が高いことなどを明らかにした。剥離力においても、貼付時間や温度等の条件により製品間で大きな差異が認められ、粘着脱着など、使用感への影響を示唆する結果が得られた。

【ジクロフェナクナトリウム含有貼付剤の先発、後発医薬品における製剤学的特性】

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（9 製剤）に対して、製剤学的特性（pH、伸長度、透湿度、粘着力および剥離力）を評価した。いずれの先発、後発医薬品の pH はいずれも pH 5.0～6.3 にあり、皮膚の至適 pH 4.5～6.5 の範囲内であったことから皮膚に対して刺激は少ないと考えられた。一方、先発医薬品と比較して伸長度、剥離力が有意に高い後発医薬品が存在することなどを明らかにした。

【ジクロフェナクナトリウム含有貼付剤の先発、後発医薬品における使用感比較】

ジクロフェナクナトリウム含有テープ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を官能試験により調査した。まず、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 製剤）と後発医薬品（4 製剤）について、健康なボランティア 12 名に使用感を評価した。その結果、「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った。

【結論】

これまで成分を同じくする多くのテープ剤が処方または市販されているが、それらの製剤学的特性を比較検討した事例はない。本研究は処方頻度の高い 3 成分を主薬とするテープ剤について検討し、ジクロフェナク含有製剤については官能試験により製剤学的特性と使用感の相関についても検討している。さらにこれらの結果を受け、実際に患者の病態、嗜好に応じた薬剤選択のためのフローチャートを試作した。

今後、他の医薬品についても同様の検討を行うことで、製剤学的なテーラーメイド医療を実現するものと考えられることから、本論文は、博士（薬学）の学位論文として十分に価値あるものとして認められる。