

[原著論文]

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 [Ⅱ] 各種ジフルプレドナート含有製品（軟膏剤，クリーム剤およびローション剤）の先発医薬品および後発医薬品における物理化学的特性

野澤 充¹⁾，和田侑子²⁾，山崎紀子²⁾，下川健一²⁾，石井文由²⁾

1) トライアドジャパン株式会社 2) 明治薬科大学 薬学部

(2014 年 5 月 3 日受理)

要旨 副腎皮質ステロイド剤であるジフルプレドナート含有製剤について，先発医薬品および後発医薬品との製剤的な物性の比較評価を行った．比較した製剤の剤形は軟膏剤（6 種），クリーム剤（3 種）およびローション剤（2 種）で，それぞれ pH 測定，延び測定，粘度測定，チキソトロピー測定および顕微鏡観察の 5 項目を実施した．まず，pH 測定は先発医薬品のマイザー®軟膏およびマイザー®クリームがいずれも pH 5.3 であったが，後発医薬品は pH 4.4～6.8 の値を示し，その中でフルナート®クリームは pH 6.8 と高値を示した．延びはスプレッドメーターを用いて測定し，マイザー®軟膏を相対基準値 100% とすると，サイベース®軟膏は相対比 652% と最も高い延び率を示した．粘度はコーン・プレート型粘度計を用いて測定し，先発医薬品のマイザー®軟膏（47.0 Pa・s）を相対基準値 100% とし，フルナート®軟膏（177.9 Pa・s）は相対比 379% と最も高い粘性を示した．チキソトロピー測定はマイザー®軟膏の流動曲線が示す面積を相対基準値 100% としたとき，スチブロン®軟膏は相対比 140% と最も高い値を示した．顕微鏡観察は各製品間で粒子の均質性に大きな差異が認められ，さらに，遠心分離処理後の上清について観察したところ，2 種の軟膏剤で針状結晶が認められた．結論として，先発医薬品および後発医薬品に関わらず，各製剤の物理化学的な特性を明らかにすることにより，患者のニーズに沿った選択指標を示すことができた．

キーワード：ジフルプレドナート，先発医薬品，後発医薬品，軟膏剤，クリーム剤，ローション剤，使用感，医薬品評価

連絡先：明治薬科大学 薬学部 医療製剤学教室

石井文由

〒204-8588 東京都清瀬市野塩 2-522-1

E-mail: fishii@my-pharm.ac.jp

結 言

後発医薬品は先発医薬品と有効成分が同一で、投与経路、用法・用量、効能・効果が同じ医薬品であり、先発医薬品より低価格で提供できることから、国民医療費の削減および患者負担の軽減を目的としてその使用が推奨されている¹⁾。近年、調剤報酬の改定により後発医薬品を取り扱う割合は急速に拡大しており、保険薬局では後発医薬品の採用について選択の基準が重要になると思われる。

さて、後発医薬品はその含有成分が先発医薬品と同等であれば、有効成分以外の成分あるいは薬剤の使用感などにも工夫を施すことが認められている。現在までに多くの後発医薬品が市場に出ており、それに伴い、先発医薬品と後発医薬品を評価する多くの論文が報告されている²⁻⁹⁾。例えば、錠剤^{2,3)}、注射剤⁴⁾、点眼剤⁵⁾、軟膏剤⁶⁻⁸⁾およびテープ剤⁹⁾など、後発医薬品の中には先発医薬品に比べて利便性の高いものがあるとの報告もある⁸⁾。このような製剤学的改良点が後発医薬品を選択する上で考慮すべき重要な要素になりつつある¹⁰⁾。後発医薬品は先発医薬品と添加剤や製剤工程が異なり、その物性に差異が生じる可能性が考えられる。すなわち、

少なからず治療効果にも影響を及ぼすことが推察されることから、先発医薬品とは異なった製剤的特徴を知ることは、患者へ後発医薬品を薦める上で重要な要因の一つと考える。

そこで、本研究では副腎皮質ステロイドであるジフルプレドナート含有製剤に対して、先発医薬品と後発医薬品を物理化学的に比較評価することで、患者一人ひとりに最適な医薬品選択の根拠となる情報を提供するための研究を行った。

方 法

1. 実験材料

先発医薬品である外用合成副腎皮質ホルモン剤のジフルプレドナート軟膏（一般名）のマイザー®軟膏 0.05%、マイザー®クリーム 0.05%および現在市販されている後発医薬品を表1に示す。すなわち、軟膏剤（先発医薬品1種、後発医薬品5種）、クリーム剤（先発医薬品1種、後発医薬品2種）およびローション剤（後発医薬品2種）の11種類の製剤を被検体として本実験に使用した。

表1 各種ジフルプレドナート含有製剤の剤形、分類、製品名、製造番号および製造会社

剤形	分類	製品名	製造番号	製造会社
軟膏剤	先発品	マイザー®軟膏 0.05%	S107	田辺三菱製薬
	後発品	ソロミー®軟膏 0.05%	VGDB	辰巳化学
	後発品	プラパスタ®軟膏 0.05%	00S104	小林化学工業
	後発品	サイベース®軟膏 0.05%	WT02	前田薬品工業
	後発品	スチブロン®軟膏 0.05%	08015	岩城製薬
	後発品	フルナート®軟膏 0.05%	N0601	摩耶堂製薬
クリーム剤	先発品	マイザー®クリーム 0.05%	S023	田辺三菱製薬
	後発品	スチブロン®クリーム 0.05%	06062	岩城製薬
	後発品	フルナート®クリーム 0.05%	N0801	摩耶堂製薬
ローション剤	後発品	サイベース®ローション 0.05%	WH02	前田薬品工業
	後発品	スチブロン®ローション 0.05%	05054	岩城製薬

2. 実験方法

2.1. pH 測定

軟膏剤に関しては、軟膏剤 2g に精製水を加えて全量を 20g とし、60℃に加温した後、油相と水相を分離して得た水相の pH を pH メーター (F-74: 株式会社堀場製作所, 京都府) で測定した。クリーム剤 2 g に精製水を加えて全量を 20g とし、90℃に加温した後、同様に測定した。ローション剤に関しては、検体を処理せずに直接測定した。なお、実験はそれぞれ 3 回ずつ測定し、その平均値を算出した。

2.2. スプレッドメーターによる延びの測定

室温 (25℃), 相対湿度 50% の一定条件の下、スプレッドメーター (平行板粘度計: 株式会社離合社, 東京都) を用いて各種製品の延びを測定し、それぞれの延びが制止するまで測定を行った。また、ローション剤はスプレッドメーターでの測定が可能な時間の延びを測定した。また、軟膏剤およびクリーム剤については先発医薬品の延び率を 100% とし、後発医薬品について伸び率 (%) を示した。なお、実験はそれぞれ 3 回ずつ測定し、その平均値を算出した。

2.3. 粘度測定

粘度測定には温調システム一体型のコーン・プレート型粘度計 (TPE-100H 型: 株式会社東機産業, 東京都) を用い、測定温度は 25℃で行った。測定条件はコーン・プレート (CORD-P1: 1°34'×R24,φ48.0 mm) の回転速度を 0.5 rpm に設定し、各種製品の粘度が一定の値を示すまでの時間を計測することで、最終計測時間の粘度 (Pa·s) とした。なお、実験はそれぞれ 3 回ずつ測定し、その平均値を算出した。

2.4. チキソトロピー測定

粘度測定と同様に、チキソトロピーの測定は温調システム一体型のコーン・プレート型粘度

計 (TPE-100H 型: 株式会社東機産業, 東京都) を用い、測定温度は 25℃でコーン・プレート (CORD-P1: 1°34'×R24,φ48.0 mm) を使用した。測定方法についてはステップ 1 がずり速度 2 (1/s) で保持時間が 60 秒間、ステップ 2 が 4 (1/s) で 30 秒間、ステップ 3 が 6 (1/s) で 60 秒間、ステップ 4 が 4 (1/s) で 30 秒間、ステップ 5 が 2 (1/s) で 60 秒間の作動プログラムでコーン・プレートを回転させて、各ステップにおけるずり応力 (Pa) を求めた。また、チキソトロピーの流動曲線より各製品における面積について画像処理ソフトウェア (ImageJ 1.47v)¹¹⁾ を用いて計算し、先発医薬品の面積を相対基準値 100% として後発医薬品の面積比 (%) を示した。

2.5. 顕微鏡による外観観察の評価

各製品について、DMBA310 デジタルマイクロスコープ (画像ソフトウェア: Motic Images Plus2.2s) (株式会社島津理化, 東京都) を使用し、400 倍の倍率で観察した。なお、試料を遠心分離 (10,000 rpm×5 分間) した後、各上清について顕微鏡観察を行った。

2.6. 有効成分含量の測定

各製剤中の有効成分であるジフルプレドナートの含量を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により測定した。測定装置として、送液ポンプには PU-2089 (日本分光株式会社, 東京都) を用い、紫外可視検出器には UV-2075 (日本分光株式会社) を用い、測定波長は 238nm における吸光度を測定した。また、分析用カラムは YMC-Pack ODS-A (150×6.0 mm I.D.: 株式会社ワイエムシィ, 京都府) を使用し、データ処理には HPLC データステーション ChromNAV (LC-NET II /ADC: 日本分光株式会社) を用いた。ジフルプレドナートの標準品 (シグマアルドリッチジャパン合同会社, 東京都) を溶媒 (メタノール: 水 = 3 : 1) に溶解したものを試料とした。また、軟膏剤およびクリーム剤の移動相としてメタノール: 水 = 3 : 1

を用い、ローション剤の移動相としてメタノール：水＝7：3を用いた。移動相の流速は1.5mL/min, カラム温度を25℃に設定し、試料溶液3 μLを注入し、検量線を作成した。試料溶液について、検量線作成時と同様の条件でそれぞれ3回ずつ測定し、その平均値を算出した。

結果および成績

1. pH 測定

軟膏剤、クリーム剤およびローション剤の各製品についてpH 測定の結果を表2に示す。表2より各製剤について先発医薬品のマイザー®軟膏(pH5.34 ± 0.03) およびマイザー®ク

リーム(pH 5.29 ± 0.02) に対し、スチブロン®ローション(pH 4.44 ± 0.01) が最も低く、フルナート®クリーム(pH 6.84 ± 0.02) が最も高かった。

2. スプレッドメーターによる延び測定

各製品のスプレッドメーターによる延び測定を行った結果、軟膏剤は図1A、クリーム剤は図1Bおよびローション剤は図1Cに、先発医薬品に対する延び率(%)を表2に示す。

図1Aおよび表2において、軟膏剤の延び測定の結果から先発医薬品のマイザー®軟膏に対する「延び」を相対基準値100%として、他の製剤を相対比%として比較した。スチブロン®軟膏が相対比65%と低値であったが、プラバスタ®軟膏が335%およびサイベース®軟膏が652%で時間と共に高値を示し、それぞれ先発医薬品のマイザー®軟膏の3.4倍および6.5倍の延び率を示した。

次に、各種クリーム剤の延びの結果を図1Bおよび表2に示す。図1Bおよび表2において、クリーム剤の延び測定の結果から先発医薬品のマイザー®先発医薬品のマイザー®に対する延びを相対基準値100%として他の製剤を相対比%で比較すると、スチブロン®クリームは89%と近値を示したが、フルナート®クリームは3%と極めて低値を示した。

同様に、各種ローション剤の延びの結果を

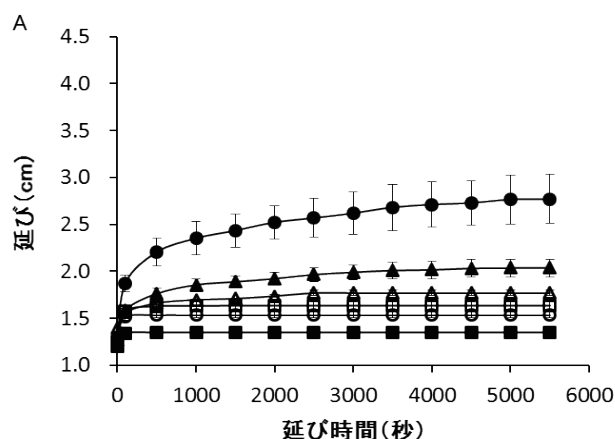


図 1A 各種製剤のスプレッドメーターによる延び値(n=3)
○：マイザー®軟膏 0.05% (先発品), □：ソロミー®軟膏 0.05%,
△：プラバスタ®軟膏 0.05%, ●：サイベース®軟膏 0.05%,
■：スチブロン®軟膏 0.05%, ▲：フルナート®軟膏 0.05%

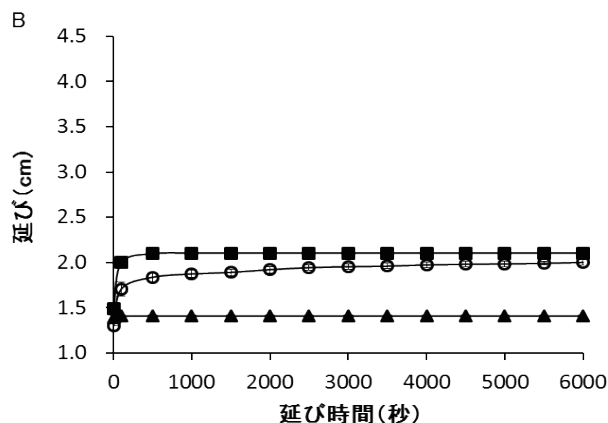


図 1B 各種製剤のスプレッドメーターによる延び値(n=3)
○：マイザー®クリーム 0.05% (先発品),
■：スチブロン®クリーム 0.05%,
▲：フルナート®クリーム 0.05%

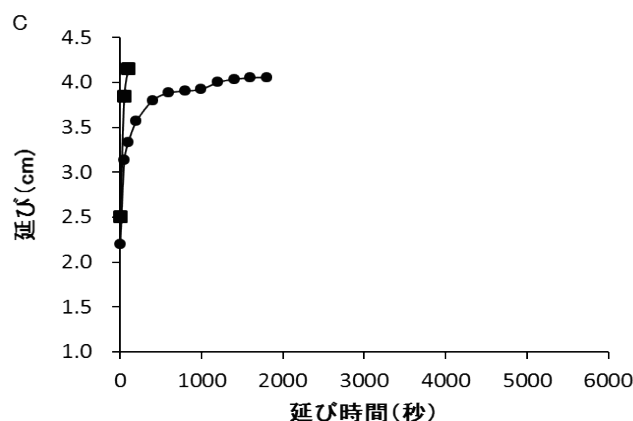


図 1C 各種製剤のスプレッドメーターによる延び値(n=3)
●：サイベース®ローション 0.05%,
■：スチブロン®ローション 0.05%

表2 各種ジフルプレドナート含有製剤の pH, 伸び率, 粘度およびチキソトロピー相対面積比

製品名	pH	伸び (相対比 %)	粘度 (Pa・s) (相対比 %)	チキソトロピー 相対面積比 (%)
マイザー® 軟膏	5.34 ± 0.03	100	47.0 ± 1.2 (100)	100
ソロミー® 軟膏	5.12 ± 0.07	170	17.1 ± 2.4 (36)	126
プラパスタ® 軟膏	5.62 ± 0.03	335	21.6 ± 1.4 (46)	51
サイベース® 軟膏	6.39 ± 0.07	652	36.1 ± 0.4 (77)	128
スチブロン® 軟膏	6.35 ± 0.04	65	67.2 ± 1.3 (143)	140
フルナート® 軟膏	6.08 ± 0.08	161	177.9 ± 0.7 (379)	56
マイザー® クリーム	5.29 ± 0.02	100	37.9 ± 0.6 (100)	100
スチブロン® クリーム	5.04 ± 0.02	89	23.8 ± 0.6 (63)	62
フルナート® クリーム	6.84 ± 0.02	3	20.7 ± 0.9 (55)	44
サイベース® ローション	4.76 ± 0.03	—	6.7 ± 0.6 (—)	—
スチブロン® ローション	4.44 ± 0.01	—	0.9 ± 0.1 (—)	—

図 1C に示す。図 1C において先発医薬品は市販されていないことから、後発医薬品 2 種のローション剤の伸び測定を比較した。スチブロン® ローションの伸びは開始後 100 秒で測定限界となり、サイベース® ローションも高値を示した。

3. コーン・プレート型粘度計による粘度測定

表 2 の粘度測定の結果から軟膏剤において、先発医薬品のマイザー® 軟膏 (47.0 ± 1.2 Pa・s) に対する粘度を相対基準値 100% として他の製剤と比較した相対比 % は、ソロミー® 軟膏が 17.1 ± 2.4 Pa・s (相対比 36%) と低値を示したのに対し、フルナート® 軟膏は 177.9 ± 0.7 Pa・s (相対比 379%) と約 3.8 倍の高値を示した。

次に、クリーム剤の粘度測定の結果から先発医薬品のマイザー® クリーム (37.9 ± 0.6 Pa・s) を 100% とすると、スチブロン® クリームが 23.8 ± 0.6 Pa・s (相対比 63%)、フルナート® クリームが 20.7 ± 0.9 Pa・s (相対比 55%) で共に低値を示した。

同様に、各種ローション剤の伸びにおいて、先発医薬品は市販していないことから、後発医薬品 2 種のローション剤の粘度を比較したところ、サイベース® ローションが 6.7 ± 0.1 Pa・s およびスチブロン® ローションが 0.9 ± 0.1 Pa・s

は共に低値を示した。

4. コーン・プレート型粘度計によるチキソトロピー測定

各種製品の外用剤塗布時における使用感を検討するため、ずり速度 (1/s) とずり応力 (Pa) の関係を流動曲線に示した (図 2)。

まず、図 2A および表 2 において、各軟膏剤のチキソトロピーの相対面積比 (%) を比較したところ、先発医薬品のマイザー® 軟膏の相対面積を 100% として、プラパスタ® 軟膏は相対比 51% およびフルナート® 軟膏は 56% と低値を示したのに対し、ソロミー® 軟膏は 126%、サイベース® 軟膏は 128% およびスチブロン® 軟膏は 140% と高値を示した。

次に、図 2B および表 2 において、各クリーム剤のチキソトロピーの相対面積を比較したところ、先発医薬品のマイザー® クリームの相対面積を 100% とすると、スチブロン® クリームは相対比 62% およびフルナート® クリームは 44% といずれも低値を示した。なお、各ローション剤については共にヒステリシスループは認められず、チキソトロピーを示さなかった。

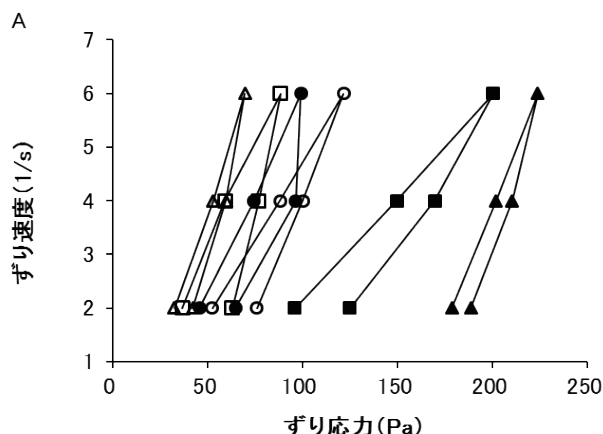


図 2A 各種軟膏剤の流動曲線
○：マイザー®軟膏 0.05% (先発品)，□：ソロミー®軟膏 0.05%，
△：プラバスタ®軟膏 0.05%，●：サイベース®軟膏 0.05%，
■：スチブロン®軟膏 0.05%，▲：フルナート®軟膏 0.05%

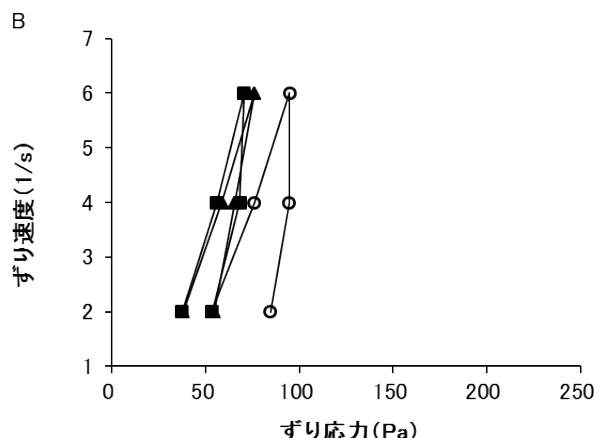


図 2B 各種クリーム剤の流動曲線
○：マイザー®クリーム 0.05% (先発品)，
■：スチブロン®クリーム 0.05%，
▲：フルナート®クリーム 0.05%

5. 顕微鏡観察

各剤形における薬物の分散および乳化状態を評価するために光学顕微鏡における外観観察を行った結果を図 3 に示す。

軟膏剤において、光学顕微鏡を用いて観察した結果を図 3A-F に示す。図 3A-F において、各種軟膏剤間で粒子の分散状態に大きな差異が認められた。顕微鏡観察から各種軟膏剤を比較したところ、先発医薬品のマイザー®軟膏 (図 3A)、ソロミー®軟膏 (図 3B) およびサイベース®軟膏 (図 3D)、プラバスタ®軟膏 (図 3C) およびスチブロン®軟膏 (図 3E)、そしてフルナート®軟膏 (図 3F) の順に粒子径が小さくなった。クリーム剤において光学顕微鏡を用いて観察した結果を図 3G-I に示す。図 3G-I において、各種クリーム剤間で粒子の分散状態はほぼ同等であったが、フルナート®クリーム (図 3I) の粒子は他のクリーム剤と比較して、粒子がより均一に分散していた。図 3J-K に示したローション剤の観察結果から粒子が均一に分散していた。

次に、各剤形における均質性を確認するため遠心分離を行い、各上清における顕微鏡観察を行った。まず、各種軟膏剤の遠心分離後の上清について、顕微鏡観察の結果を図 4A-F に示す。図 4A-F において、マイザー®軟膏 (図 4A) およびソロミー®軟膏 (図 4B) に

結晶が認められた。なお、クリーム剤およびローション剤の上清から結晶は認められなかった。

6. 有効成分含量の測定

各製品に配合されているジフルプレドナートの含量を HPLC にて測定し、先発医薬品に対する後発医薬品の含量を比較した (表 3)。

表 3 の結果から軟膏剤において、先発医薬品のマイザー®軟膏 ($26.0 \pm 0.4 \mu\text{g/mL}$) およびマイザー®クリーム ($25.0 \pm 0.5 \mu\text{g/mL}$) をそれぞれ 100% とすると、後発医薬品の成分含量はそれぞれの剤形に対しての相対比が 83 ~ 99% であった。

考 察

副腎皮質ステロイド剤であるジフルプレドナート含有製剤について、先発医薬品および後発医薬品との製剤的な物性の比較評価を行った。比較した製剤の剤形は軟膏剤、クリーム剤およびローション剤で、それぞれ pH 測定、延び測定、粘度測定、チキソトロピー測定および顕微鏡観察の 5 項目を実施した。

まず、pH 測定について、外用剤の pH は製剤における主薬の安定性に関与するだけでなく長期間患部に留まるため、外用剤の使用時に

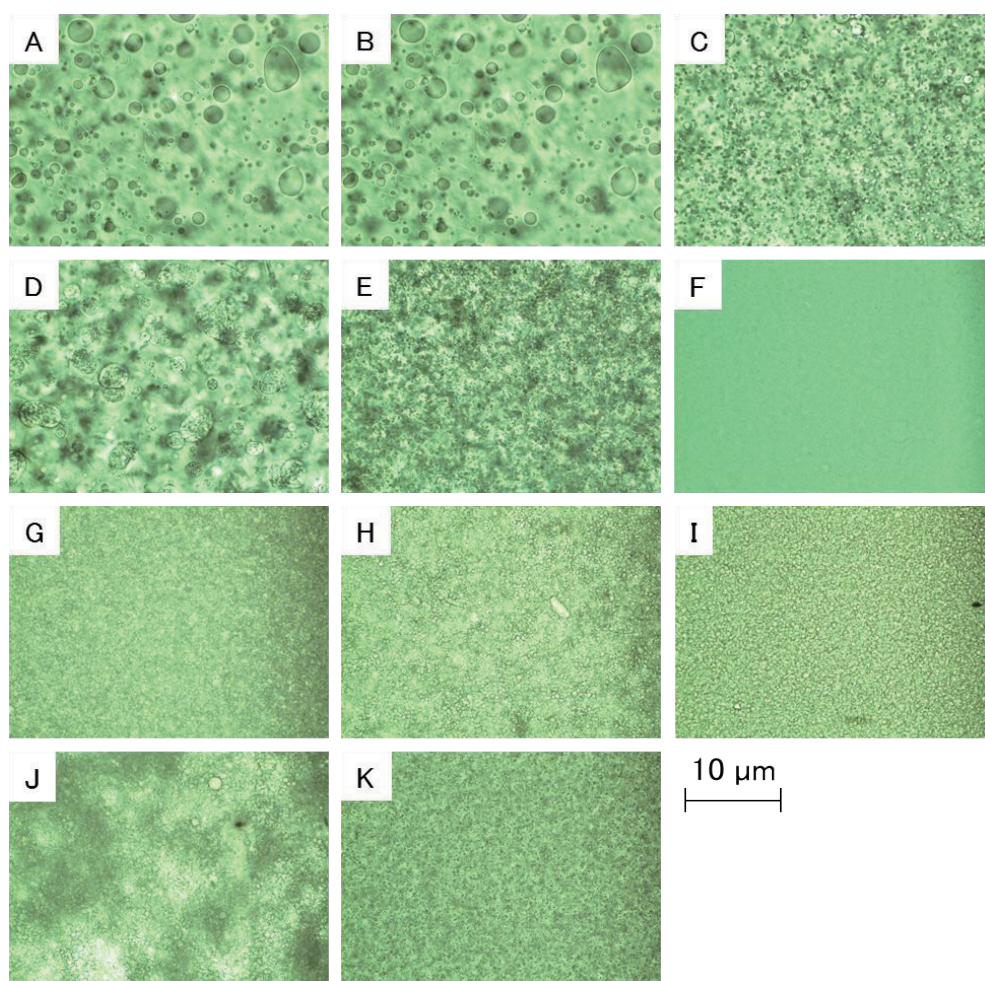


図3 各種製剤の拡大写真

A:マイザー®軟膏 0.05% (先発品), B:ソロミー®軟膏 0.05%, C:プラパスタ®軟膏 0.05%, D:サイベース®軟膏 0.05%, E:スチブロン®軟膏 0.05%, F:フルナート®軟膏 0.05%, G:マイザー®クリーム 0.05% (先発品), H:スチブロン®クリーム 0.05%, I:フルナート®クリーム 0.05%, J:サイベース®ローション 0.05%, K:スチブロン®ローション 0.05%

表3 各種ジフルプレドナート含有製剤の成分含量

製品名	成分含量 (μg/mL) (相対比 %)
マイザー®軟膏	26.0 ± 0.4(100)
ソロミー®軟膏	22.7 ± 1.4(87)
プラパスタ®軟膏	23.5 ± 1.2(90)
サイベース®軟膏	22.2 ± 1.2(85)
スチブロン®軟膏	25.7 ± 1.6(99)
フルナート®軟膏	24.3 ± 0.4(93)
マイザー®クリーム	25.0 ± 0.5(100)
スチブロン®クリーム	20.9 ± 0.1(84)
フルナート®クリーム	22.9 ± 0.3(92)
サイベース®ローション	22.4 ± 0.8(—)
スチブロン®ローション	23.4 ± 0.2(—)

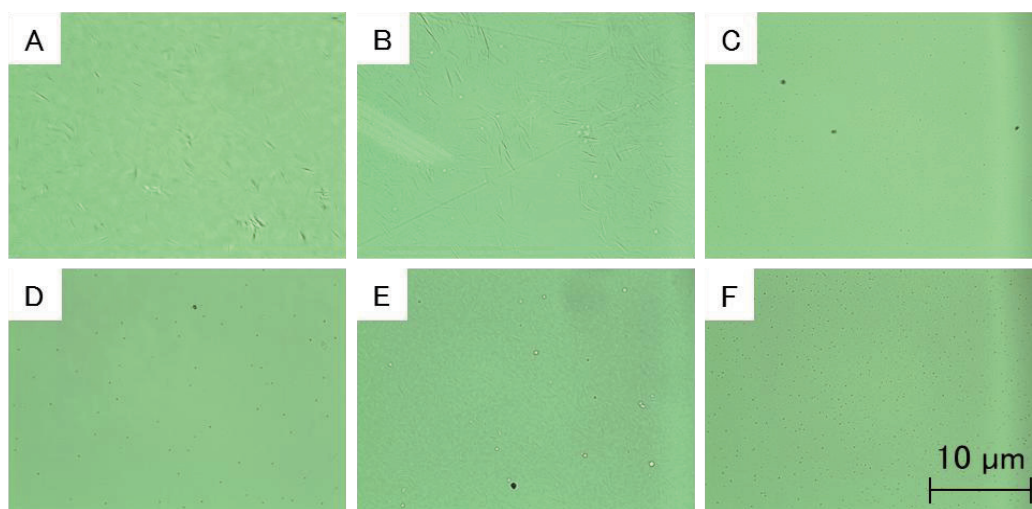


図4 遠心分離後の各種軟膏剤の拡大写真
A: マイザー®軟膏 0.05% (先発品), B: ソロミー®軟膏 0.05%, C: プラパスタ®軟膏 0.05%,
D: サイベース®軟膏 0.05%, E: スチブロン®軟膏 0.05%, F: フルナート®軟膏 0.05%

表4 各種ジフルプレドナート含有製剤の延び率，粘度比およびチキソトロピー面積比の比較

製品名	延び (相対比 %)	粘度 (相対比 %)	チキソトロピー 相対面積比 (%)
マイザー®軟膏	100	100	100
ソロミー®軟膏	170	36	126
プラパスタ®軟膏	335	46	51
サイベース®軟膏	652	77	128
スチブロン®軟膏	65	143	140
フルナート®軟膏	161	379	56
マイザー®クリーム	100	100	100
スチブロン®クリーム	89	63	62
フルナート®クリーム	3	55	44

おける皮膚に対する刺激性や使用感にも影響を及ぼす可能性が考えられた。pH による皮膚への影響に関しては各製品の pH が 4.4 ～ 6.8 であり、健康な皮膚の pH が 4.5 ～ 6.0 の弱酸性であることから、いずれの製品においても皮膚へ及ぼす影響は低いと考えられた。この結果より各製品間での pH の差異は、各製造会社で使用する添加剤の違いによるものと思われた。

次に、スプレッドメーターによる延び測定について、外用剤の使用時に製剤の「延び」は使用感に大きく影響することが考えられることから、各製品のスプレッドメーターによる延び測定を行った。その結果、軟膏剤においてはプラパスタ®軟膏およびサイベース®軟膏が共に高い延び値を示すことがわかった。これにより、先発医薬品のマイザー®軟膏から後発医薬品へ切り替える際に、塗布時に「延び」を好む患者に対しては、この 2 製品を薦めることができる。また、クリーム剤では先発医薬品のマイザー®クリームと同程度の「延び」を示すスチブロン®クリームを推奨できると考えた。

次に、コーン・プレート型粘度計による粘度測定を行った結果、フルナート®軟膏が高い粘度値を示した。この理由としては、添加剤としてゲル化炭化水素、すなわち、流動パラフィンをポリエチレンでゲル化した化合物が含まれており、その影響が考えられた。また、クリーム剤の粘度測定の結果から先発医薬品のマイザー®クリームと比較し、スチブロン®クリームおよびフルナート®クリームが共に低値を示した理由としては、先発医薬品の基剤に白色ワセリンが使用されていることより、他の 2 製品より高粘度を示したと考えた。以上の結果から、各製品において「延び」と同様に、「粘度」が大きく異なることが明らかとなった。

さらに、各製品の「使用感」、すなわち、外用剤の患部への塗布時において、塗布する力が加わっている間はよく延び、塗布後に患部によく留まることについて検討する為、チキソ

トロピーの測定を行った。その結果、各製品においてチキソトロピー値に差異が認められ、その値の大小によって患者の使用感に少なからず影響を及ぼす可能性があり、製剤の選択において考慮すべき要因であると思われた。

さて、各製品の分散状態や乳化状態を観察することは、主成分の経皮吸収性や薬物の安定性に影響を及ぼすことが考えられる。一般的に外用剤（軟膏剤、クリーム剤およびローション剤）は、粒子が均一で小さい程その安定性が高く、粒子が不均一で大きい場合には分離を起こすなどより不安定になりやすいことから、それが原因で治療効果やその使用感に影響を与える可能性が考えられる。そこで、各剤形における薬物の分散および乳化状態を評価するために光学顕微鏡における外観観察を行った（図 3）。軟膏剤において、各種軟膏剤間で粒子の分散状態に大きな差異が認められ、これらの差異は各製薬会社における製剤技術の違いに起因しているものと考えられた。そして、顕微鏡観察から各種軟膏剤を比較したところ、先発医薬品と比較して、プラパスタ®軟膏（図 3C）およびスチブロン®軟膏（図 3E）およびフルナート®軟膏（図 3F）の粒子径が小さく均質であった。特に、フルナート®軟膏の粒子は他の軟膏剤と比較して小さく、「使用感」に影響を与える可能性が高いと思われた。

次に、クリーム剤およびローション剤について同様に観察したところ、各種クリーム剤間で粒子の分散状態はほぼ同等で粒子が均一に分散しており、特にフルナート®クリームと 2 種のローション剤は均質性に優れていた。

さらに、各剤形における均質性を確認するため遠心分離を行い、各上清における顕微鏡観察を行ったところ、マイザー®軟膏（図 4A）およびソロミー®軟膏（図 4B）に針状結晶が認められた。これらの 2 製品の乳化剤はそれぞれポリオキシエチレンオレイルエーテルおよびセスキオレイン酸ソルビタンが使用されており、同一条件で処理した他の軟膏剤の上清には結晶

は認められなかったことから（図 4C・F）、使用している乳化剤（添加剤）の影響があるいは技術的な要因が考えられた。ちなみに、プラパスタ®軟膏、サイベース®軟膏、スチブロン®軟膏およびフルナート®軟膏（図 4C・E）で共通に使用されている乳化分散剤はプロピレングリコールで、フルナート®軟膏（図 4F）はゲル化炭化水素である。また、クリーム剤およびローション剤の上清から結晶は認められなかった。そこで、結晶が認められた 2 製品について、この結晶が有効成分のジフルプレドナート¹²⁾である可能性があり、薬効に少なからず影響を及ぼす可能性も考えられたことから、この結晶の確認も兼ねて、有効成分含量の測定をおこなった。その結果、すべての製品にジフルプレドナートが含まれていることが確認されたが、その含量について僅かな差が認められた。特に軟膏剤ではソロミー®軟膏が $22.7 \pm 1.4 \mu\text{g/mL}$ （相対比 87%）およびサイベース®軟膏が $22.2 \pm 1.2 \mu\text{g/mL}$ （相対比 85%）、また、クリーム剤ではスチブロン®クリームが $20.9 \pm 0.1 \mu\text{g/mL}$ （相対比 84%）と低値を示した。この差異は測定に用いた製品の成分含量の均質性にも要因があると考えられた。

本研究において物理化学的特性を評価するために行った各実験結果より、先発医薬品および後発医薬品との製品間において、延び、粘度およびチキソトロピー性に差が認められた。表 4 は患者が使用する際の使用感に大きく影響を与える因子として挙げられる「延び率」、「粘度比」および「チキソトロピー面積比」を比較したものである。この表より、先発医薬品のマイザー®軟膏から後発医薬品に換える場合、患者からの要望として軟膏の塗布時に「延び」がよいものであればサイベース®軟膏、「粘度」が高く、効果の持続性を希望するのであればフルナート®軟膏、チキソトロピー性、すなわち、保存時は固く安定でずり応力が伴う使用時は流動性が高く、塗りやすさを重視するのであればスチブロン®軟膏を選択することができる。また、

先発医薬品のマイザー®クリームから後発医薬品のクリーム剤に換える場合も、同様に、患者への製品情報として、延び、粘度およびチキソトロピー性などの製剤的特徴について、説明することができる。

結論として、剤形における各製品間での物理学的特性に大きな違いがあることがわかり、これらの差異は各製品間で有効成分以外の添加剤の種類とその濃度の違いおよび各製薬会社間での製造技術が大きく関与しているものと推察された。さらに、pH、延び、粘度、チキソトロピー性および粒子状態など物理化学的特性値の相違によって、その使用感や効果に差異が生じる可能性があり、その結果、患者のアドヒアランスに影響を及ぼすことが示唆された。このように、各製品の物理的あるいは製剤的特性を詳細に調べる事は、患者および医療関係者にとって有益な情報、すなわち、患者の好みや要望に応じることができ、また、薬剤師にとっては服薬指導時のエビデンスに基づいた質の高い投薬を行うなど享受出来るものである。

謝 辞

本研究を進めるにあたり、測定実験に多大なるご協力を頂きました明治薬科大学薬学部薬学科吉田篤幸氏に深く感謝申し上げます。

利益相反

本研究における利益相反はありません。

引用文献

1. 坂巻弘之．医療費に関わる論点とジェネリック医薬品の役割医療支出，医薬品支出，ジェネリック医薬品使用促進策の国際比較をもとに（総説）．ジェネリック研究 2013; 7(1): 5-16.
2. 鹿島亜沙美，小林貴志，小林真理子，他．

- ファモチジン口腔内崩壊錠の品質評価．
医療薬学 2006; 32(6): 511-516.
3. 鳴戸郁江，岡本佳菜美，西方真弓，他．
ファモチジン錠およびファモチジン注射剤
の後発医薬品に関する品質評価． 医療薬
学 2006; 32(6): 523-530.
 4. 赤嶺孝祐，若松菜摘，横山絵里，他．ゲ
ムシタビン注射用製剤後発医薬品の溶解
性に関する検討． 医療薬学 2013; 39(4):
220-224.
 5. 福田正道．緑内障点眼薬後発品（いわ
ゆるジェネリック）の特性． 臨床眼科
2014; 68(1): 7-12.
 6. 大谷道輝，松元美香，山村喜一，他．基
剤中に溶解している主薬濃度および皮膚透
過性を指標としたステロイド外用薬の先発
および後発医薬品の同等性評価， 日本皮
膚科学会雑誌 2011; 121(11): 2257-2264.
 7. 山本佳久，壹岐紗央里，平井祐実，他．ス
テロイド軟膏製剤のレオロジー特性に関す
る評価． 後発品および保湿剤との混合製
剤における展延性． 薬局薬学 2012; 4(2):
54-61.
 8. 和田侑子，野澤 充，後藤美穂，他．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 [Ⅰ]「ベタ
メタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン
硫酸塩配合外用剤」の先発品および後発
品における製剤学的特性比較． 薬局薬学
2014; 6(1): 97-105.
 9. 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.
 10. 大谷道輝，江藤隆史．ジェネリック医
薬品の現状と課題． 小児科臨床 2007;
60(8): 1649-1652.
 11. 画像処理ソフトウェア (ImageJ 1.47v)
<http://rsbweb.nih.gov/ij/>
 12. 外用合成副腎皮質ホルモン剤マイザー®

軟膏 0.05% マイザー® クリーム 0.05% 医
薬品インタビューフォーム，田辺三菱製薬
株式会社，2013 年 4 月改訂（第 8 版）
<http://medical.mt-pharma.co.jp/>

Generic Selection Criteria for Safety and Patient Benefit [II]
Physicochemical characteristics of original and generic drugs for three different difluprednate-containing preparations (ointment, cream, and lotion)

Mitsuru Nozawa¹⁾, Yuko Wada²⁾, Noriko Yamazaki²⁾,
Ken-ichi Shimokawa²⁾, Fumiyoshi Ishii²⁾

- 1) TRIAD JAPAN Co., Ltd.,
2) Meiji Pharmaceutical University

(Accepted 3 May 2014)

Abstract

Physicochemical properties were evaluated of original versus generic drugs for preparations containing a corticosteroid, difluprednate. The dosage form of the compared preparations was ointment (6 preparations), cream (3), and lotion (2); the pH, spreadability, viscosity, and thixotropy were measured, in addition to microscopy, for individual preparations. The pH was 5.3 for the original drugs, i.e., MYSER[®] Ointment and MYSER[®] Cream, whereas it ranged from 4.4 to 6.8 for the generic drugs and, in particular, was higher for FLUNERT[®] Cream (6.8). The spreadability was measured with a spreadmeter. Assuming the spreadability of MYSER[®] Ointment as a relative standard value of 100%, it was the highest for SAIVASE[®] Ointment (a relative rate of 652%). The viscosity was measured with a cone-plate-type viscometer. Assuming the viscosity of an original drug, MYSER[®] Ointment, as a relative standard value (47.0 Pa·s), it was the highest for FLUNERT[®] Ointment (177.9 Pa·s; a relative rate of 379%). The thixotropy was the highest for Stibron[®] Ointment (a relative rate of 149%), assuming an area defined by the flow curve for MYSER[®] Ointment as a relative standard value of 100%. Microscopy revealed a marked difference in the homogeneity of particles among individual products. Furthermore, when observing the supernatant obtained after centrifugations, needle crystals were identified in two ointments. In conclusion, for both original and generic drugs, we could provide the guides for the selection of these products to suit patients' needs by determining the physicochemical characteristics of individual preparations.

Keywords: difluprednate, original drug, generic drug, ointment, cream, lotion, impression from use, pharmaceutical (physicochemical) evaluation

Contact information: Fumiyoshi Ishii, Department of Pharmaceutical Sciences, Meiji Pharmaceutical University, 2-522-1, Noshio, Kiyose, Tokyo 204-8588, Japan.