

# アトルバスタチン口腔内崩壊錠の 臨床的機能性の評価

高知大学医学部附属病院薬剤部

西 雅 恵	石 田 七 生	船 戸 裕 樹
平 田 歩	阿 部 讓 朗	白 石 久
常 風 興 平	尾 木 恭 子	森 田 靖 代
横 田 淳 子	宮 村 充 彦	

---

## AN APPROACH TO INNOVATING GENERIC DRUG CLINICAL FUNCTIONALITY FOR PATIENTS PROVIDED ATORVASTATIN OD TABLETS

Masae NISHI, Nanao ISHIDA, Hiroki FUNATO, Ayumu HIRATA, Noriaki ABE, Hisashi SHIRAISHI,  
Kohei JOBU, Kyoko OGI, Yasuyo MORITA, Junko YOKOTA and Mitsuhiko MIYAMURA

Department of Pharmacy, Kochi Medical School Hospital  
185-1, Kohasu, Oko-cho, Nankokushi, Kochi, 783-8505, Japan

---

### 要 旨

口腔内崩壊錠は、口中の唾液で速やかに崩壊・溶解する新しいタイプの剤形である。本剤形の利点として、①外出時など水なしの状態でも服用できる、②小児や高齢者など嚥下が困難な患者が容易に服用できる、③水分制限されている患者が水なしで服用できる等が挙げられる。

近年では後発医薬品の開発において、より使用者の目線に立った製剤開発がなされ、平成26年度の診療報酬の改定において、後発品使用促進のため「DPC機能係数Ⅱ」に後発品指数が新設された。高知大学医学部附属病院ではアトルバスタチン製剤の当院における後発品への切り替えの際に、OD錠および普通錠を並行採用とし、その使用動向を調査してきた。今回アトルバスタチン製剤の製剤的特徴と使用動向、先発医薬品からの切り替えについて調査したので報告する。製剤学的特徴では、後発医薬品は、先発医薬品に比べて大きく、硬度が高いことが認められた。後発医薬品の使用動向は、のべ患者数は、OD錠および普通錠に差は認められなかった。また、今回の調査で、OD錠への切り替えは、患者の状態を考慮した選択がなされていることが明らかとなった。これらのことから、後発医薬品選択の際に臨床機能性の優れた製剤を選択していくことは、患者にとって薬物治療効果の向上にもつながることが推察された。

**Key words** : 先発医薬品, 後発医薬品, 口腔内崩壊錠, アトルバスタチン製剤

## 緒 言

口腔内崩壊錠 (OD 錠) は、服用時の利便性を目的として開発され、口腔内で少量の水分により短時間で溶解または崩壊させて服用させる製剤である。医療用医薬品ではブランド 45 製品、ジェネリック約 230 製品が発売され、経口剤の約 10% を占める<sup>1)</sup>。これらの普及は、嚥下困難な患者や水分制限の必要な場合などにおいて、服用者の負担軽減にとどまらず服薬アドヒアランスの向上に大きく寄与すると考えられている。一方で、OD 錠は、強度、耐湿性、光安定性などについて普通錠と同等のレベルを保った上で易崩壊性を有するなど、相反する製剤特性が求められている。多くの OD 錠の製剤処方では、結合性や成形性が高い糖類と崩壊性が高い糖類を使用することで、崩壊性と成形性を兼ね備えた賦形剤が使用されている。また、多くの製剤で苦味のマスキングやフレーバーの添加、ザラツキの低減など、製剤処方や粒子設計の時点で様々な工夫がなされている。後発医薬品 (以下、後発品) の開発においては、より使用者の目線に立った製剤開発がなされており、生物学的同等性を有するのはもちろんのこと、各製薬メーカーが持つ製剤技術を利用し、先発医薬品 (以下、先発品) にはない剤形を上市している<sup>2)3)</sup>。

平成 26 年度の診療報酬の改定において、後発品使用促進のため「DPC 機能係数 II」に後発品指数が新設された。その中で「当該医療機関における入院医療で用いられる薬剤について、後発品の数量シェアにより評価する」とされたため、高知大学医学部附属病院 (以下、当院) においても後発品への切り替えについて検討を行った。後発品の選定にあたっては、安定供給はもちろんのこと、適応や製剤設計等、科学的なエビデンスを有する優位性のある薬剤を選択するよう努めた。

当院においても後発品への切り替えが検討されたアトルバスタチン製剤は、脂質異常症の薬物治療に用いられ、LDL-コレステロール低下作用を有することに加え、冠動脈硬化性疾患の危険因子の一つとされるトリグリセリドも併せて低下させることを特徴とする。現在、アトルバスタチン製剤は、2015 年 1 月現在 20 社から後発品が発売されている。アトルバスタチン製剤の当院における後発品への切り

替えの際に、OD 錠および普通錠を並行採用とした。今回、アトルバスタチン製剤の製剤試験および使用量およびアトルバスタチン製剤の変更理由等を調査したので報告する。

## 方 法

### 1. アトルバスタチン製剤の製剤試験

#### 1-1. 試料および試薬

アトルバスタチン製剤は、リピトール<sup>®</sup>錠 10 mg (Lot L225N01, L148N01) (以下、先発品)、アトルバスタチン錠 10 mg 「トーワ」 (Lot B105, B109) (以下、後発品・普通錠)、アトルバスタチン OD 錠 10 mg 「トーワ」 (Lot B012, B018) (以下、後発品・OD 錠) とした。以下の試験には、各製剤とも 2 Lot 用いた。なお、対象製剤はすべて PTP 包装製剤を用い、各試験はすべて PTP 包装から取り出した直後に実施した。その他の試薬類は試薬特級品を使用した。

#### 1-2. 錠剤の性状の測定

錠剤の性状として重さは、電子天秤 TE214S (Sartorius 社製、東京) を用いて測定した。直径、厚みは、デジマチックインジケータ (株式会社ミットヨ製、神奈川) を用いて測定した。硬度は、ロードセル式錠剤硬度計ポータブルチェッカー PC-30 (岡田精工株式会社製、東京) を用いて測定した。各製剤は、10 回測定し、その平均値を算出した。また、並木らが報告している硬度 (kgf)/重量 (mg) についても比較した。

#### 1-3. 口腔内崩壊試験器を用いた口腔内崩壊時間の測定

口腔内崩壊試験器 ODT-101 (富山産業株式会社製、大阪) を用いて崩壊時間を測定した。測定条件は、試験液に  $37 \pm 1^\circ\text{C}$  の精製水を用い、おもりは 15 g とし、回転数は 25 rpm とした。各製剤は、6 回測定し、その平均値を算出した。

#### 1-4. 液浸法を用いた吸水時間測定および膨潤比の算出

液浸法は Bi ら<sup>4)</sup> による試験法を参考に、直径 50 mm の円形ろ紙上に 10 mg/mL のゲンチアナバイオレット水溶液を 1 mL 滴下した。この浸潤されたる紙上に 1 錠を静置し、錠剤表面すべてに色素液が浸潤するまでに要した時間を計測した。各製剤 10 錠の吸水時間を測定し、その平均値を算出した。ま

表1 アトルバスタチン製剤の製剤試験

	先 発 品	後発品・普通錠	後発品・OD錠
直 径 (mm)	6.11 ± 0.01	7.12 ± 0.01 *	9.01 ± 0.01 *
厚 み (mm)	2.69 ± 0.01	3.50 ± 0.01 *	4.12 ± 0.01 *
重 量 (mg)	87.37 ± 0.38	143.98 ± 0.32 *	269.92 ± 1.71 **
硬 度 (N)	58.33 ± 2.88	74.83 ± 4.45 *	93.17 ± 6.11 *
崩壊試験水 (sec)	86.17 ± 5.08	146.17 ± 5.71 *	14.50 ± 0.84 **
液浸法 (sec)	—	—	26.03 ± 1.30
口腔内崩壊試験 (sec)	—	—	32.63 ± 1.74
硬度 / 重量 (kgf/mg)	—	—	40.0 ± 0.22
膨潤比	—	—	1.55 ± 0.17

Results are expressed as means ± SE of 6 experiments.

\* :  $p < 0.05$ , \*\* :  $p < 0.01$  compared with corresponding Lipitor Group (analysis of variance followed by Dunnett's test).

た、吸水試験をデジタルカメラで経時的に撮影し、最大膨潤時の厚み (mm) と PTP 包装から取り出した直後の厚み (mm) をコンピューター解析ソフト (WinROOF, 三谷商事製) にて解析し、最大膨潤時点の錠剤の厚みを開始時の厚みで除した値を膨潤比として算出した。

## 2. アトルバスタチン製剤の使用動向

調査期間は、2014年7月15日から2015年1月14日までの6カ月とした。調査対象は、期間中当院に入院し、先発品より切り替えられた入院患者とした。調査方法および調査項目は、診療情報オンライン検索システム「CLISTA! SEARCH」および総合医療情報システム IMIS-8 を用い、後発医薬品の普通錠および OD 錠について、使用患者数、使用量、診療科および処方時の主病名等を調査した。また、医師に後発品選択理由を聞き取り調査した。

## 3. 倫理的配慮

使用動向調査は、当院の総同意書の範囲内で行った。聞き取り調査については、調査の目的および結果の利用方法について対象者に口頭で、回答は自由意志であること、データは当該目的以外には使用しないことを事前に説明し、同意を得て行った。

## 結 果

### 1. アトルバスタチン製剤の製剤試験

アトルバスタチン製剤の製剤試験の結果を表1に示す。直径、厚みおよび重量では、先発品より後発品が大きく、また、OD錠が普通錠に比べ大きかった。硬度は、OD錠が普通錠に比べて有意に硬かった。OD錠の硬度 / 重量は40であった。OD錠の口

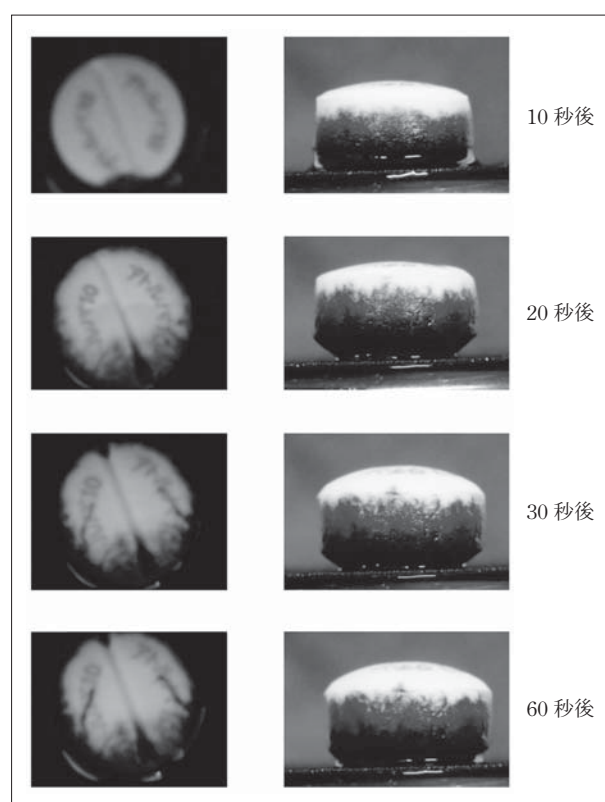


図1 後発品・OD錠の吸水試験

腔内崩壊時間は14.5秒程度で崩壊し、Lot間のバラツキも認められなかった。OD錠の吸水時間は約26秒、膨潤比は1.55であった。図1にOD錠の膨潤の経時変化を示す。OD錠は吸水開始とともに水と接している面より吸水し、吸水終了まで崩壊せず膨張した。

### 2. アトルバスタチン製剤の使用動向

当院におけるアトルバスタチン製剤の使用動向を図2に示す。普通錠では、のべ使用患者数78名、

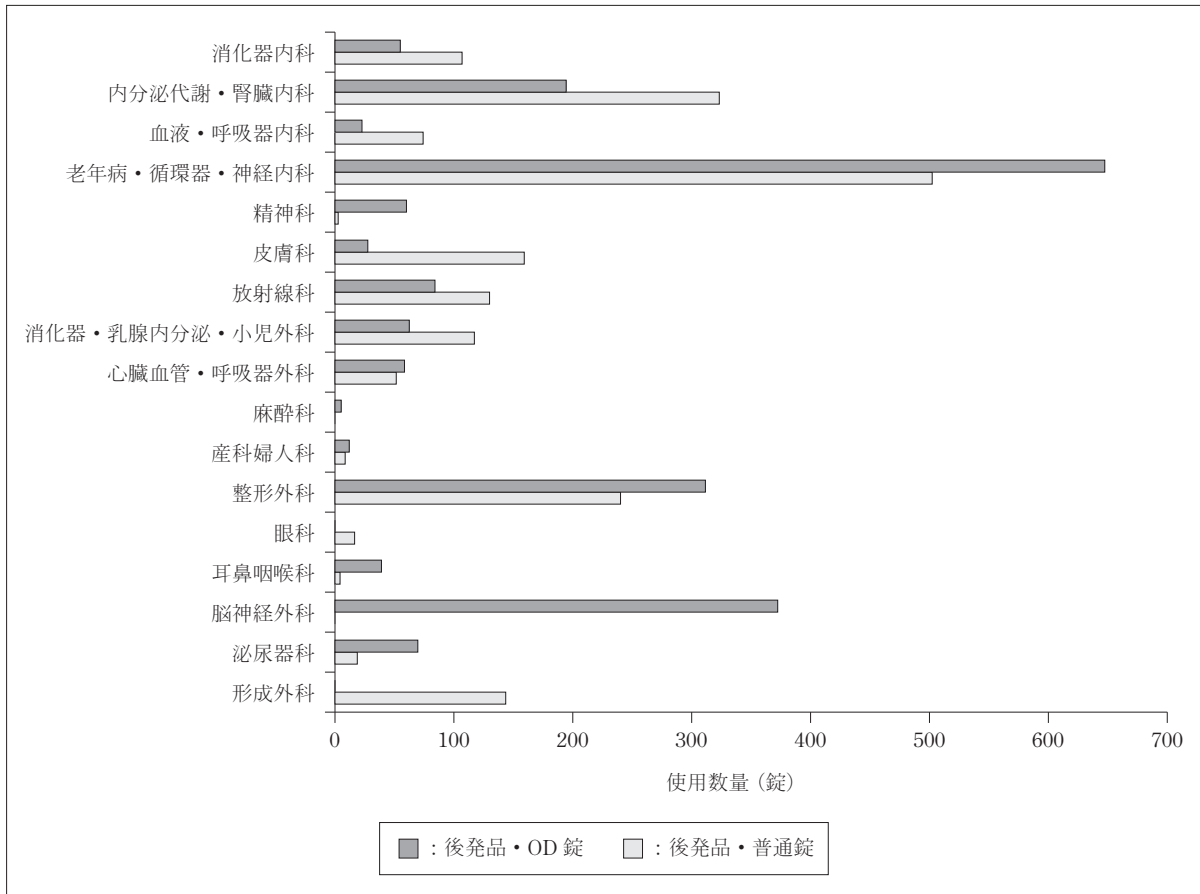


図2 アトルバスタチン製剤の使用数量

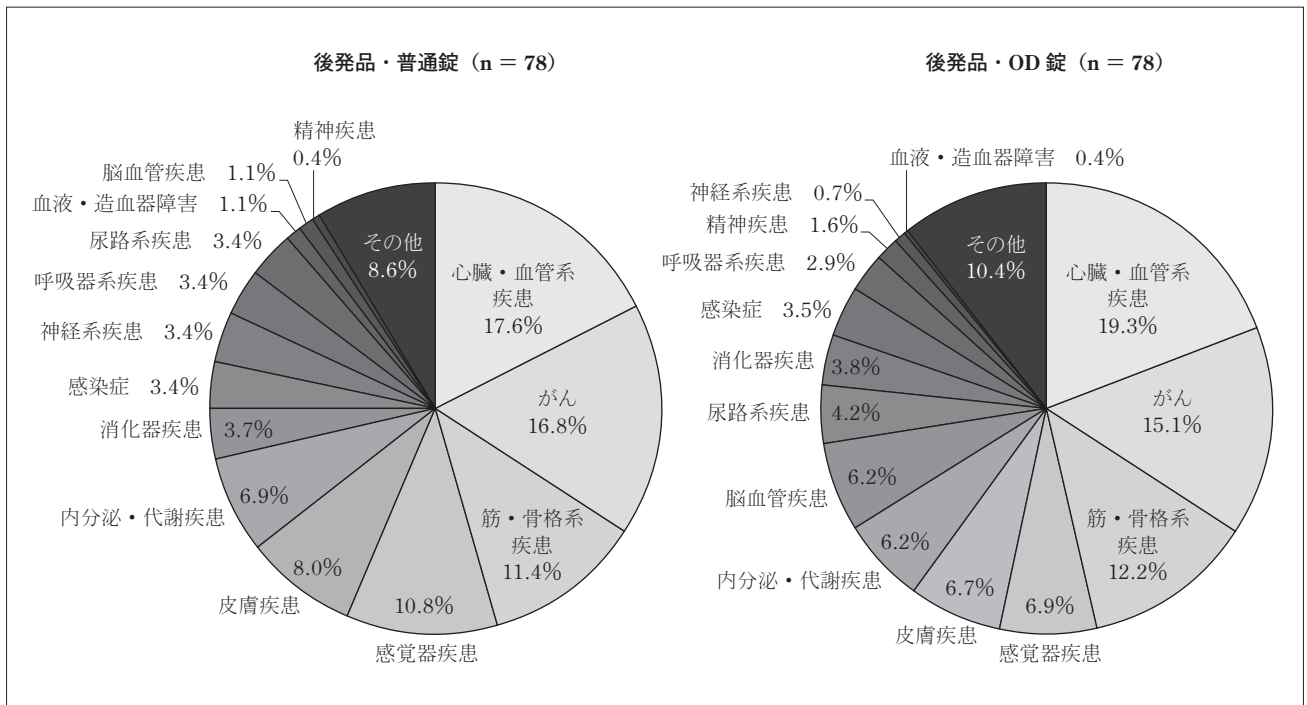


図3 アトルバスタチン製剤の使用患者の主病名

平均年齢は70.1±14.9歳、使用診療科は、老年病・循環器・神経内科（以下、老年病科）、内分泌代謝・腎臓内科、整形外科の順であった。一方、OD錠では、のべ使用患者数78名、平均年齢は73.4±10.0歳、使用診療科は、老年病科、脳神経外科、整形外科の順であった。その他、泌尿器科、精神科、心臓血管外科・呼吸器外科等では、普通錠よりOD錠の使用が多かった。脳神経外科においては、対象患者をすべてOD錠に切り替えていた。図3にアトルバスタチン製剤使用患者の主病名を示す。普通錠、OD錠ともに心臓・血管系疾患、がん、筋・骨格系疾患の順であった。脳血管疾患は、普通錠で1.1%、OD錠で6.2%と、OD錠において高い割合を示した。

### 3. アトルバスタチン製剤の切り替え理由

期間中OD錠を処方した医師61名中32名に、切り替え理由の聞き取り調査を行った（表2）。切り替え理由としては、「患者さんにとってOD錠の方が服用しやすいと思った」が最も多く、ついで「特に意識していなかった」、「嚥下に不安があった」、「経管投与している患者だった」であった。

## 考 察

少子高齢化の進行や医療技術の進歩などによって国民医療費は増加の一途をたどっている。少子高齢社会を見据えて、医療制度改革は大きな課題となっている。医療の質を落とすことなく医療の効率化を図り、保険制度を維持していくためにも、医療資源の効率化を通じて医療費への対策が喫緊の課題である。先発品と比較して後発品は安価であり、医療経済的な視点からみると後発品の普及は、高騰する医療費の削減に有効であると考えられる。当院では、入院診療において、積極的に後発品を処方できる体制を整備した。

錠剤の大きさは、服薬コンプライアンス可否の重要な要因の一つとなることが知られている<sup>5)6)</sup>。アトルバスタチン製剤の後発品は、先発品に比べ直径、厚みおよび重量が大きいことにより、服用者には視覚的に飲みにくい印象を与える可能性があるものの、製剤試験の結果、OD錠は口腔内で速やかに吸水し、崩壊することが推察された。アトルバスタチン製剤の使用動向は、老年病科、脳神経外科、整形外科、耳鼻咽喉科などは普通錠よりOD錠の使用

表2 OD錠への変更理由

理 由	人数 (名)
患者さんにとってOD錠は服用し易いと思った	15
特に意識はしていなかった	8
嚥下に不安があった	4
経管投与患者への投与	3
先発医薬品粉碎の患者さんの持参薬から切り替えの際に薬剤師より処方提案があった	1
持参薬がOD錠だった	1

OD錠を処方した医師61名中、32名より聞き取り

量が多かった。これは、これら診療科では、高齢者が多いこと、疾患により嚥下困難を有する例が多いことなどが理由として上げられる。特に脳神経外科においては、対象患者をすべてOD錠に切り替えていた。このことは、脳血管疾患により嚥下困難を有する患者が多く、嚥下困難のある患者においても服用しやすい剤形であるOD錠が選択されたものと考えられた。病名から推察しても脳血管疾患を主病名に持つ患者は、普通錠使用1.1%に対し、OD錠使用は6.2%と高い割合を示しており、患者の嚥下状態を考慮に入れて医薬品を選択していることが示唆された。

医師へOD錠切り替えについて聞き取り調査を行ったところ、「患者さんにとってOD錠は服用しやすいと思った」など、服用者側の視点から処方されているものと考えられる。1例ではあるが、「先発品粉碎の患者さんの持参薬から切り替えの際に薬剤師より処方提案があった」との意見もあった。このことより、医薬品の切り替え時には、病棟薬剤師の患者の持参薬の内容、嚥下状態を考慮した積極的な関与が必要であると推察した。また、図示していないが、OD錠を選択することにより、「簡易懸濁法の効率化が図られた」という看護師からの情報も得られた。しかしながら、普通錠を選択した医師より「OD錠が溶けやすくても、先発品から変更する場合は普通錠とOD錠の大きさを考慮し、小さい方の普通錠を選択した」との意見もあった。病棟薬剤業務を通じ、処方提案は、薬効等の面からだけでなく、製剤面からの提案も必要であると考えられる<sup>7)</sup>。

OD錠は、様々な製剤技術の進歩により製剤設計

が施され、服用患者やそれを取り扱う医療従事者に対しても有用な製剤が開発されている。OD錠の選択は、患者にとって水分摂取制限時や嚥下困難時の服薬アドヒアランスのみならず、薬物治療効果の向上にもつながるものと考えられる。医療現場にとっては、服薬介助者の負担軽減、粉碎調剤の効率化に寄与できることから、OD錠の臨床的意義は大きいと考えられる。今後、後発品選択の際には、患者の背景を考慮し、製剤学的特性より予想される治療学的な相違を十分に検討し、臨床機能性の優れた製剤を選択していく必要があると推察した。

#### 利益相反の開示

本論文のすべての著者は、開示すべき利益相反はない。

#### 引用文献

- 1) 増田義典：クスリ新時代を拓いた口腔内崩壊錠—普遍化への道—。PHARM TECH JAPAN **30** : 2499-2503, 2014.
- 2) 陶 易王, 平井伸子, 岩下真理, 野口 徹：アトルバスタチンOD錠5 mg「トーワ」およびアトルバスタチンOD錠10 mg「トーワ」の生物学的同等性。新薬と臨床 **62** : 1675-1694, 2013.
- 3) 沖本和人：ユーザーフレンドリーな口腔内速崩壊錠 (RACTAB) の開発—医療現場での使いやすさを目指して—。薬局 **62** : 117-122, 2011.
- 4) 倉田なおみ, 榎本 愛, 加藤 肇, 片岡 聡：高齢者が服用しやすい医薬品の研究—服用可能な口腔内崩壊錠の大きさに関する評価—。医療薬学 **36** : 397-405, 2010.
- 5) 本田義輝, 中野真汎：ファモチジン口腔内崩壊錠の服用性に関する患者意識調査。病院薬学 **24** : 533-540, 1998.
- 6) 入倉 充, 石塚洋一, 入江徹美：口腔内崩壊錠の医療関係者からの評価。PHARM TECH JAPAN **28** : 233-237, 2012.
- 7) 山崎亮治：グッドデザイン賞を受賞した RACTAB<sup>®</sup>技術とOD錠で世界初の割線に合わせた製品名印刷 (アトルバスタチンOD錠10 mg「トーワ」, ピバスタチンCa・OD錠1 mg/2 mg「トーワ」)。東京都病院薬剤師会雑誌 **63** : 244-248, 2014.