



外観変化抑制を目的とした オランザピン OD 錠「明治」の コーティング製剤化とその評価

齋藤正孝¹⁾／野本眞博¹⁾／上野和行²⁾／小林真理子²⁾

● 要旨

オランザピン OD 錠の後発医薬品には、外観が褐変する現象が報告されている。本現象は無包装で気流を受けた場合に促進され、自動分包機カセット内では外気に接する排出口付近で生じやすいこともわかっている。Meiji Seika ファルマでは、褐変を回避した製剤を提供するべく改良を行い、コーティング化した新製剤を開発した。この新製剤の変色抑制効果を確認するため、自動分包機カセット内保管試験を2箇所の医療機関で、4ないし8週間実施した。開始時からの変色度を示す色差 ΔE を分光測色計で測定した結果、対照の現行製剤は排出口付近で ΔE が最大4程度まで増大したのに比べ、新製剤は1.5以下に留まっており、現行製剤と比べて有意に変色が抑制されていた。さらに、口腔内崩壊錠試験器で服用性を評価したほか、温度、湿度、光に加えて通風環境下の苛酷試験も行い、品質を評価した。口腔内崩壊錠試験器で測定した新製剤の崩壊時間は30秒前後であり、服用性は問題ないと考えられた。錠剤硬度は25°C 75% RH 開栓6箇月間保存後の低下が10 N未満であり、崩壊時間は概ね30秒前後、溶出性および含量はほとんど変化しなかった。さらに、通風環境下では現行製剤と比べて明らかに変色を抑制していた。以上の結果より、コーティング化したことで現行製剤が有する品質は維持したうえで、原薬の変色リスクを抑制できたことが示された。

はじめに

オランザピンは、非定型抗精神病薬として双極性障害治療薬、抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状に対する制吐剤に使用されている。本薬は先発であるイーライリリー社よりフィルムコーティング錠、ザイデス[®]錠、細粒および筋注の剤形が発売されており、2016年からは各社より後発医薬品が上市されている。弊社でもフィルムコーティング錠、細粒のほか、自動分包機に適用できる口腔内崩壊錠(OD錠)を開発し、発売した。

しかし、OD錠には非包装状態で外観が変色するという事象があり、上野らによる調査がなされている¹⁾。ここでは、自動分包機カセット内保管等によ

る試験にて4社のオランザピン OD 錠 10 mg が試験された。その結果、いずれの製品も外気と接するカセットの排出口付近に置かれたものは変色しやすく、排出口から遠い位置は変化しにくいとの結果が得られている。配合されている添加剤が異なる各製品がいずれも変色したことより、変色の原因は原薬の特性に起因した現象であると考えられ、この抑制には原薬の外気接触回避が望ましいとされていた。

これらを受け、弊社では変色を生じる可能性を低減した製品を提供するべく、変色防止を目的とした製剤改良に着手した。一般的に OD 錠は素錠で製されるが、原薬を外気から遮断するために、コーティングを施す方法を選択した。皮膜は、現行製剤と比べて崩壊時間の遅延が小さくなるよう配慮して、水

1) Meiji Seika ファルマ株式会社 製剤技術センター (250-0852 神奈川県小田原市栢山 788)

2) 元新潟薬科大学薬学部 (956-9603 新潟県新潟市秋葉区東島 265-1)

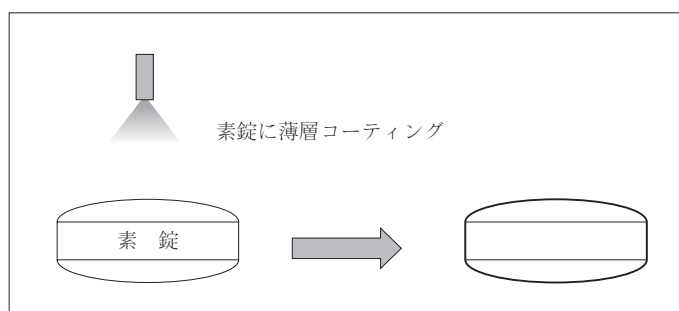


図1 新製剤の製造工程模式図

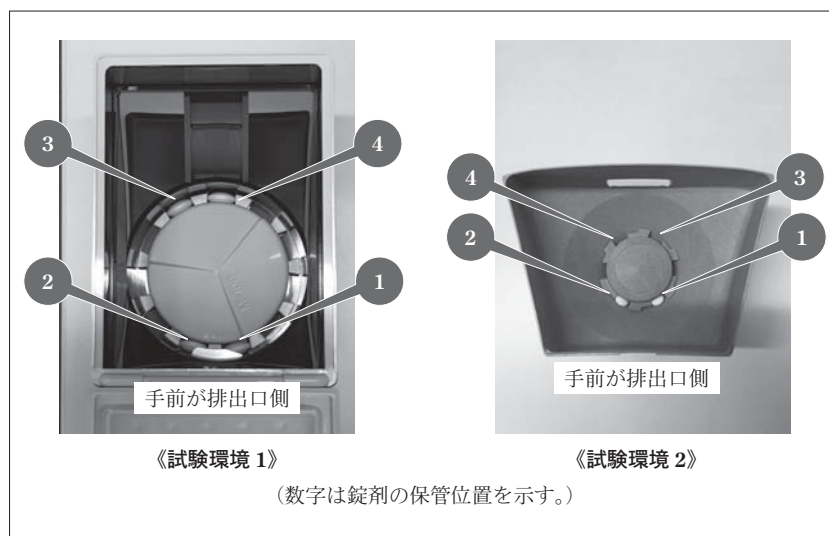


図2 試験に用いたカセットの錠剤設置状況

への溶解速度が速い糖類等からなるコーティング基剤を素錠に薄くコーティングすることにした(図1)。この皮膜で錠剤全体を覆うことにより原薬の露出を防ぎ、変色を防止できるほか、分包における粉付着の抑制も期待した。皮膜は速溶性で口腔内崩壊機能を維持しつつ、一包化調剤で支障が生じないように、コーティングしても錠剤の厚みは現行製剤と近似するようにした。また、皮膜は無色として、現行製剤と同じ黄色の外観を維持した。

このコーティング化した新製剤の変色抑制効果が医療機関の環境で示されるか評価するため、素錠である現行製剤を対照として、2箇所の医療機関における錠剤自動分包機内で保管試験を行った。さらに、無包装で常時一定の気流を当てた際の変色評価も行った。そのほか、温湿度等の苛酷条件における保存試験を行って現行製剤と品質を比較した。

I 対象と方法

1. 自動分包機内保管における変色耐性

医療機関の協力を得て、錠剤自動分包機カセット内での保管試験を行った。

1.1. 試料

オランザピン OD 錠 10 mg 「明治」を用いた。本剤は黄色の素地に緑色で製品名等が印字されているが、変色度合いを分光測色計で測定するため、印字前の黄色無地の製剤を試験に用いた。

1.2. 使用機器

- 分光測色計：コニカミノルタ株式会社製，CM-700d
- 温湿度記録計：藤田電機株式会社製，WATCH LOGGER KT-265F（カセット内用）
- 温湿度記録計：藤田電機株式会社製，WATCH LOGGER KT-255F（調剤室内用）

1.3. 試験方法

カセット内に保管する製剤は4錠とした。錠剤セット位置は上野らの試験に倣い、自動分包機の排気ファン等による気流に接しやすいと推察される排出口付近の2箇所と、気流を受けにくいと推察されるその対面側の2箇所とした(図2)。

自動分包機に各製剤を保存する前に、分光測色計ですべての製剤の両面を測定し、それぞれの値を開始時の基準色とした。分光測色計の測定方法は一般的なL*a*b*色空間とし、ヒトの見た目に近い結果が得られる正反射光除去のSCE方式を選択した。その後、下記に示す試験環境で4ないし8週間保管した。所定期間ごとに製剤を取り出して分光測色計で錠剤両面を測定し、開始時の基準色に対する変化度を表す ΔE_{00} を求めた。本方法は国際照明委員会基準に従う一般的な色彩測定法であり、人間による目視と違って変化を数値化できる客観的な評価方法である。なお、製剤は測定で取り出すごとにカセットのスリット内で外側を向く面と内側を向く面が入れ替わることを防ぐため、また回転して上下がずれるのも防ぐため、錠剤側面に油性ペンで印をつけて、測定の都度同じ位置でカセット内に戻した。いずれかの製剤に外観変化が認められた場合は、その時点のすべての製剤の写真を撮影し記録することとした。なお、各カセット内には小型の温湿度記録計を入れ、比較として調剤室内にも記録計を置いて、温湿度の影響を考察できるようにした。

《試験環境 1》

自動分包機：株式会社トーショー製，Xana 2720 EU
試料：① オランザピン OD 錠 10 mg 「明治」 現行製剤 4 錠，② 同新製剤 4 錠

保管場所：自動分包機上段，中段，下段

測定時期：1，2，3，4 および 8 週間

試験実施期間：2019 年 11 月～2020 年 1 月

《試験環境 2》

自動分包機：株式会社湯山製作所製，Litrea II
試料：① オランザピン OD 錠 10 mg 「明治」 現行製剤 4 錠，② 同新製剤 4 錠

保管場所：自動分包機上段，中段，下段

測定時期：1，2，3 および 4 週間

試験実施期間：2020 年 1 月～2020 年 2 月

2. 無包装気流暴露環境下における変色耐性

新製剤の変色防止効果を評価するため、気流を受

け続ける環境下に無包装で保管して、色の変化を計測した。

2.1. 試料

試験1の自動分包機内保管試験と同様に、オランザピン OD 錠 10 mg 「明治」の新製剤および現行製剤を用いた。

2.2. 保存条件

25°C 25% RH，風量 1.2 m³/min 設定条件下に各製剤を無包装で7日間保存した。なお、風量 1.2 m³/min とはおよそ扇風機の弱程度であり、包装容器から取り出して無包装で置いた際にエアコンの気流を受ける想定で設定した。

2.3. 使用機器

- 分光測色計：コニカミノルタ株式会社製，CM-700d
- 温湿度記録計：藤田電機株式会社製，WATCH LOGGER KT-255F

2.3. 試験方法

開始時のほか、保存1，2，3および7日目に製剤を取り出し、各々5錠につき気流を受ける面のみ分光測色計で測定した。試験方法は1.3と同様とし、開始時を基準色として、これに対する変化度を表す ΔE_{00} を求めた。

3. 口腔内崩壊性および溶出性

口腔内崩壊時間の推測のほか、現行製剤との生物学的同等性を評価するために溶出試験を行った。

3.1. 試料

オランザピン OD 錠 5 mg 「明治」およびオランザピン OD 錠 10 mg 「明治」について、各々新製剤および現行製剤を用いた。

3.2. 試験方法

口腔内崩壊錠試験器は株式会社井元製作所製のOD-mateを用いた。本方法は日局崩壊試験法とは異なり、口腔内における上顎と舌間の加重および唾液による崩壊機構を再現した近年使用が広がりつつある評価手段である²⁾。試験方法は本試験器が推奨する通常法に従った。すなわち、三角形の網目状をした台座板中央に錠剤を置き、これに円柱型の指定荷重(100 g)を載せてから速やかに降下させ、約37°Cとした温湯10 mLに7 mm浸漬させた(図3)。錠剤の載った台座の下で温湯を攪拌するスターラーの回転数は、標準条件である1000 rpmとした。測定は浸漬直後に自動的に開始され、錠剤が下

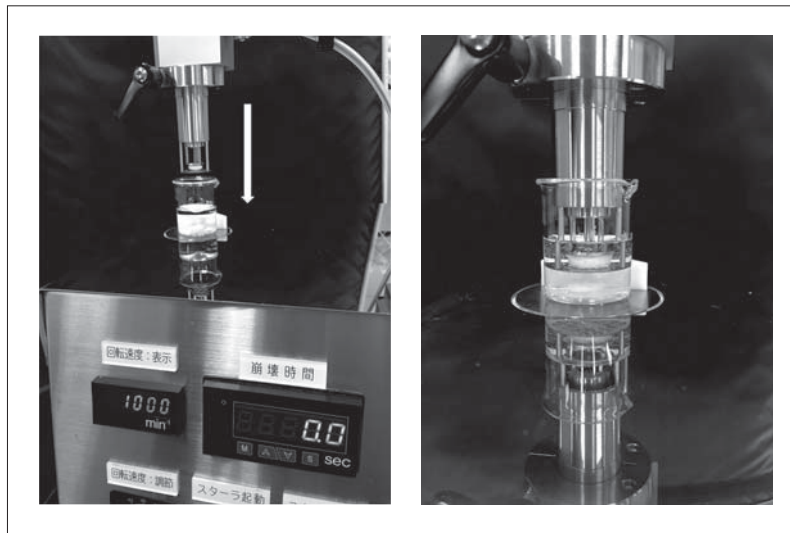


図3 口腔内崩壊錠試験器の測定の様子

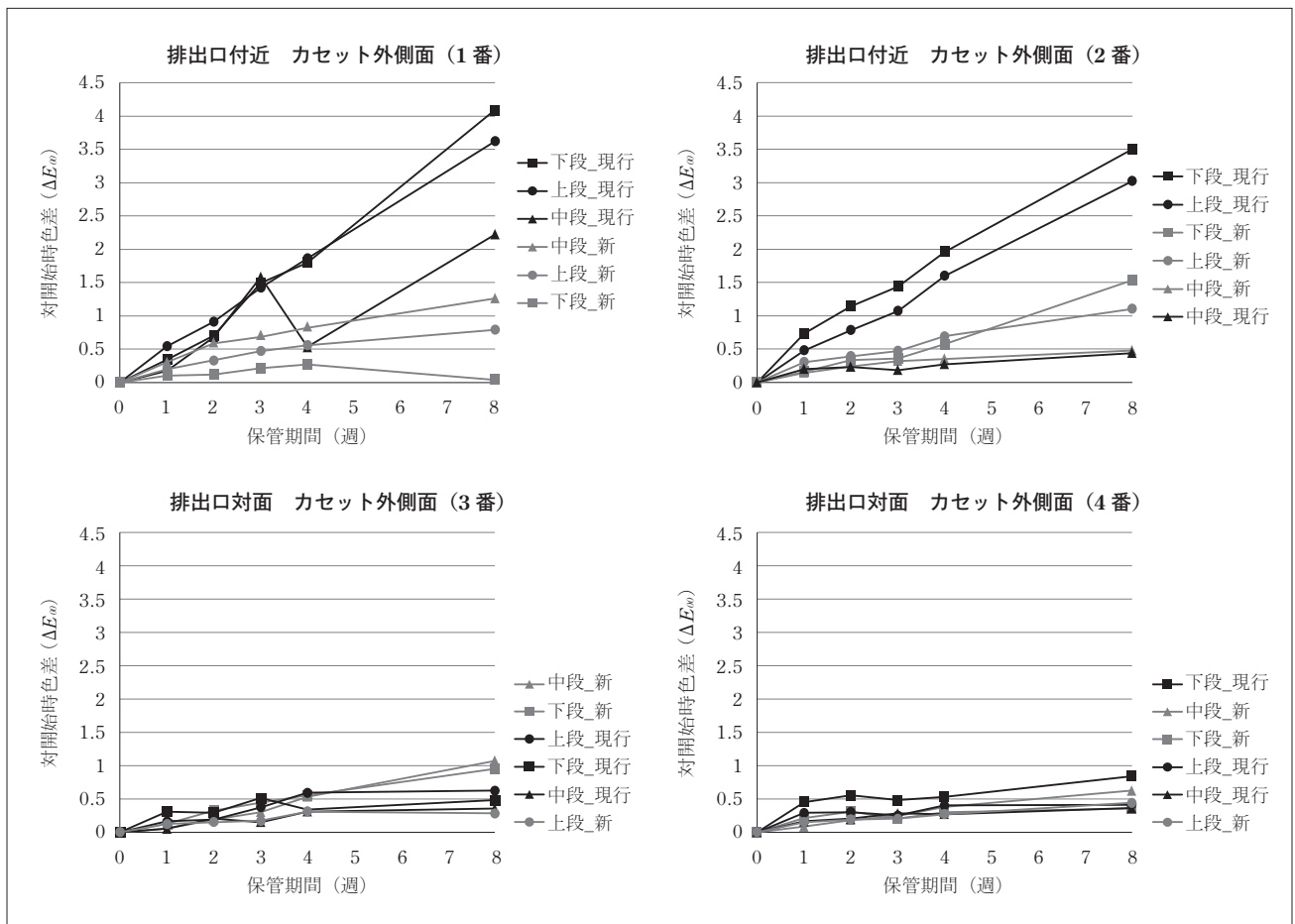


図4 《試験環境1》における排出口付近 (1, 2番) および対面側 (3, 4番) に保管した製剤の色差動向

部から徐々に崩壊し、生じた軟部が網目状の台座下で回転するスターラーの攪拌により順次拡散除去されるのを経て、形状を失い上部の荷重が台座に接するのを電氣的に感知した時点で自動的に終了する機

構である。試験は6錠を用いて行った。

溶出試験は、12錠につきパドル法で毎分50回転におけるプロファイルを測定した。試験液はpH 1.2 (日局溶出試験法第1液), pH 6.8 (日局溶出試験法

第2液), pH 5.0 (薄めた McIlvaine 緩衝液) および水とし, 先発製剤との生物学的同等性試験を行った際の基準製剤である現行製剤 5 mg 錠および 10 mg 錠の値と比較した。

4. 苛酷試験における品質評価

新製剤の品質を評価するため, 苛酷条件に保存して経時的な変化を調査した。

4.1. 試料

オランザピン OD 錠 5 mg 「明治」の新製剤および現行製剤を用いて試験した。

4.2. 保存条件

熱, 湿度および光の影響を評価するため, 以下の保存条件で試験した。

- ① 40°C ガラス瓶密栓: 3 箇月間
- ② 25°C 75% RH ポリ瓶開放: 6 箇月間
- ③ 25°C 白色蛍光灯 1000 lux 無包装: 総照度 120 万 lux・hr (約 50 日)

4.3. 評価項目および試験方法

性状, 錠剤硬度, 崩壊時間, 溶出試験, 定量試験を行った。

性状: 20 錠を白紙上または白紙上に置いた時計皿にとり, 外観を観察した。

錠剤硬度: 硬度計を用い, 10 錠測定して平均値を算出した。

崩壊時間: 日局に従って試験した。

溶出試験: 本製剤の規格試験法に従って試験した。

定量試験: 本製剤の規格試験法に従って試験し, 対表示含量を求めた。

5. 統計学的処理

《試験環境 1》における自動分包機内保管の変色変化は, 開始前を基準とした経時的変化 (ΔE_{00}) を Wilcoxon の順位和検定にて検討を行った。その際の有意水準を 0.01 とした。

《試験環境 2》における自動分包機内保管の変色変化は, 開始前を基準とした経時的変化 (ΔE_{00}) を Wilcoxon の順位和検定にて検討を行った。その際の有意水準を 0.05 とした。

II 結果

1. 自動分包機内保管における変色評価

《試験環境 1》における開始時からの色差 ΔE_{00} の変動推移を図 4 に示した。1 番および 2 番はカセッ

表 1 色差の表現の参考表

目視による色差の程度	ΔE^*_{ab}
きわめてわずかに異なる (trace)	0 ~ 0.5
わずかに異なる (slight)	0.5 ~ 1.5
感知し得るほど異なる (noticeable)	1.5 ~ 3.0
著しく異なる (appreciable)	3.0 ~ 6.0
きわめて著しく異なる (much)	6.0 ~ 12.0
別の色系統になる (very much)	12.0 以上

トの排出口付近に置いた製剤であり, 3 番および 4 番は排出口と対面する奥側に位置したものである。縦軸の ΔE_{00} は変色度合いを示し, 値が大きいほど変化が大きいことを表している。色差と目視程度の相関は米国国家標準局 (NBS) 作成の表 1 が知られており, 計算式の違いで ΔE^*_{ab} と ΔE_{00} は厳密には一致しないが, 参考として掲載した。ここでは, ΔE^*_{ab} がおおよそ 1.5 を超えると目視で違いを識別できるとされている。

排出口から遠い 3 番と 4 番はすべての ΔE_{00} が 1.5 を下回っているのに比べ, 排出口付近側は 1 番の現行製剤上中下段, および 2 番の現行製剤上下段と新製剤の上段の計 6 点が 1.5 を上回った。このことから, 排出口付近の方が変色しやすく, 対面である奥側は変色しにくいことが示された。さらに, 素錠である現行製剤は ΔE_{00} が 3 ~ 4 に達して著しく変化したのに対し, コーティングを施した新製剤は最大でも ΔE_{00} が 1.5 を超えることはなかった。現行製剤と新製剤の ΔE_{00} に有意差があるか確認するため, 変化の大きい排出口付近の最終時点を対象として, Wilcoxon の順位和検定を行った。排出口付近の 2 錠両面から 4 つの値が得られていることから, カセット位置上中の 3 段分を合計して得た 12 個の値を用い, それぞれの ΔE_{00} の中央値の差について有意差検定を行った。その結果, p 値は 0.0002 であったことから, 両者には有意水準 0.01 で有意差があり, 新製剤は現行製剤と比べて変化を抑制した。

図 5 は調剤室および各カセット内の温度であり, 図 6 は同じ箇所相対湿度である。温度は空調機の影響を受け, 日中上昇して夜間週末に下がる傾向にあった。一方, カセット内の温度は調剤室内より高く推移した。相対湿度は, 調剤室内が最も高く, それに比べて分包機内はやや低く推移した。さらに

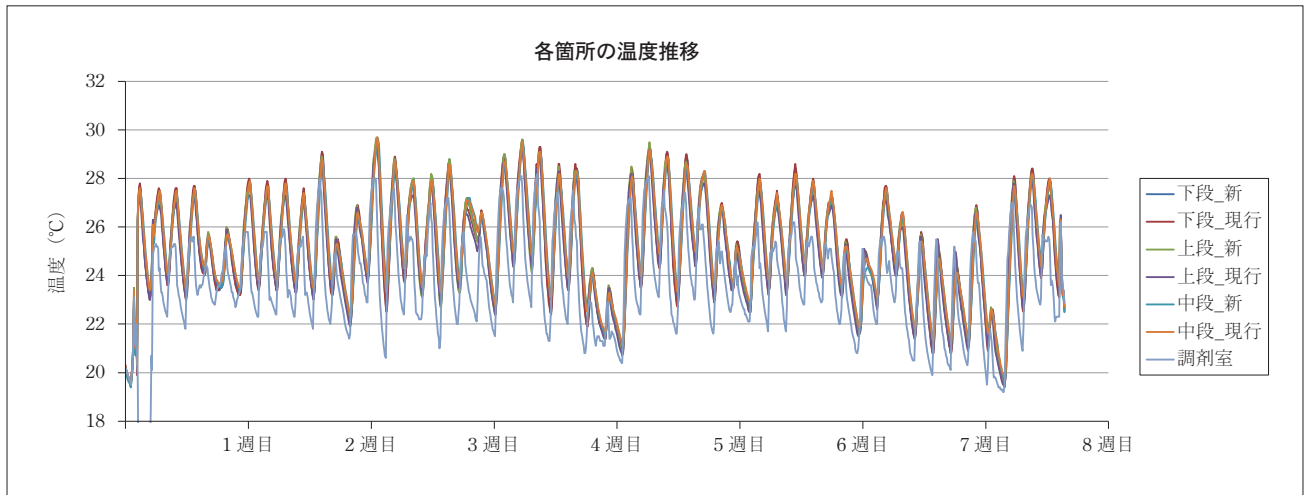


図5 《試験環境1》における調剤室と各カセット内の温度推移

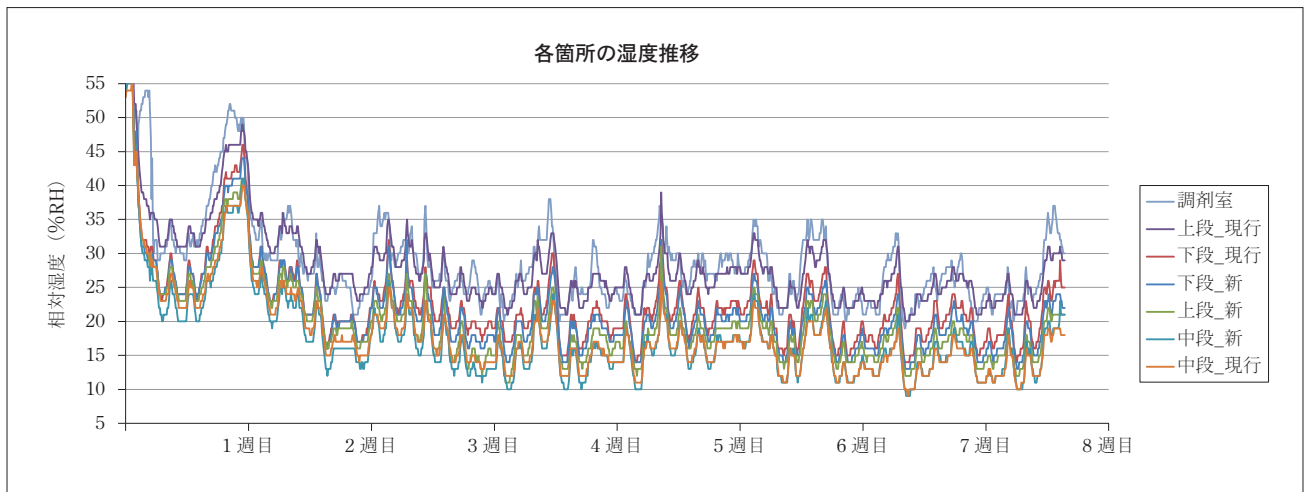


図6 《試験環境1》における調剤室と各カセット内の相対湿度推移

分包機内では、上段の現行製剤のカセット内湿度は比較的室内に近い程度に高く、下段の現行および新製剤のカセット内湿度がこれに続き、中段は低く推移した。

《試験環境2》における開始時からの色差変動推移を図7に示した。1番および2番はカセットの排出口付近に置いた製剤であり、3番および4番は排出口と対面する奥側に位置したものである。

8週間実施した《試験環境1》と比べ、《試験環境2》は4週間の保存であったことから、最終時点の ΔE_{00} はほとんどが1未満であり、1.5を超えたのは1箇所のみとなった。しかしながら、 ΔE_{00} が1を超えたのはすべて排出口付近であり、排出口側の方が変色しやすい傾向は《試験環境2》においても確認された。さらに、図7のように ΔE_{00} が増大し

やすかったのはいずれも素錠である現行製剤であった。《試験環境2》についても、最終時点の現行製剤と新製剤の排出口付近の検体につき Wilcoxon の順位和検定を行った。カセット位置上中下の3段分を合計して得た12個の値について有意差を検定した結果、p値は0.03であった。このことから、両者には有意水準0.05で有意差があり、現行製剤と比べて新製剤の変化は抑制されていると言えた。最終時点の外観の一例として、下段から回収した製剤を図8に示した。写真で示したように、現行製剤はカセット排出口では肉眼観察でも変色が認識された。一方、新製剤では変色はほとんど認められなかった。

図9は《試験環境2》における調剤室および各カセット内の温度であり、図10は相対湿度を示して

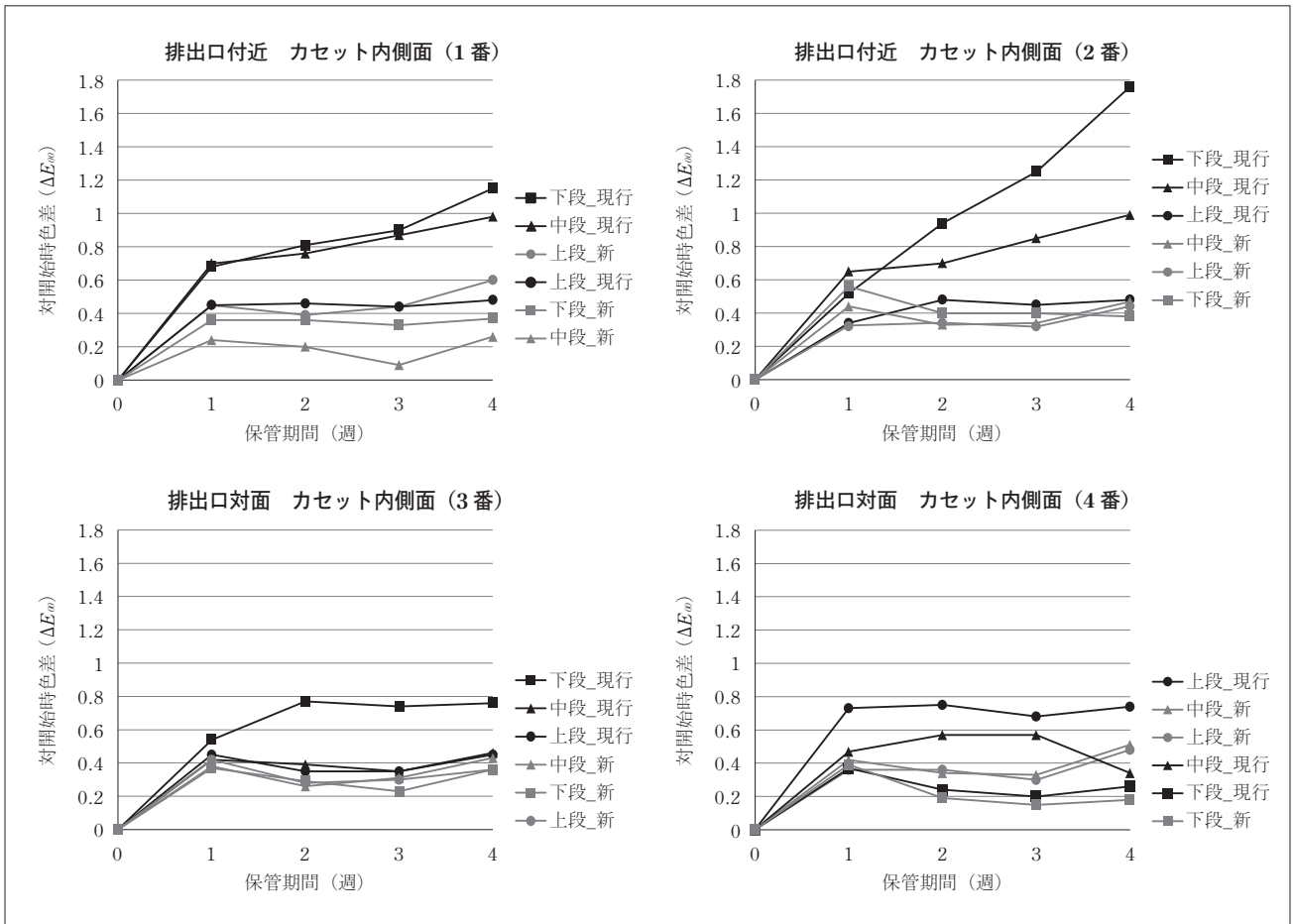


図7 《試験環境2》における排出口付近 (1, 2番) および対面側 (3, 4番) に保管した製剤の色差動向





	現行製剤	新製剤
排出口付近 カセット内側面 (2番)	 $\Delta E_{00} = 1.76$	 $\Delta E_{00} = 0.38$
排出口対面 カセット内側面 (3番)	 $\Delta E_{00} = 0.76$	 $\Delta E_{00} = 0.36$

図8 《試験環境2》の自動分包機内下段にセットした製剤の4週間目の外観

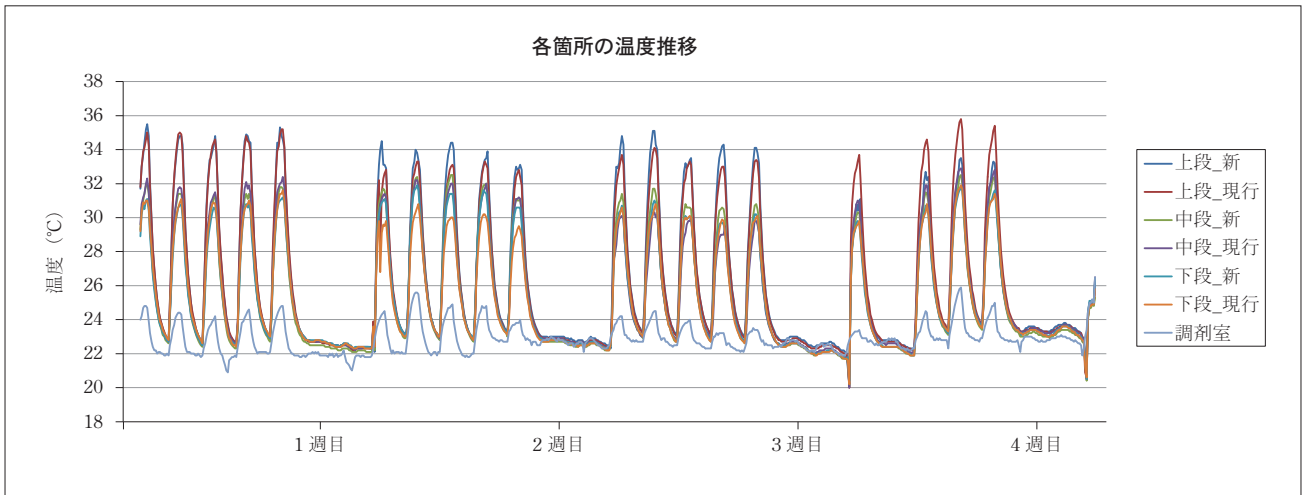


図9 《試験環境2》における調剤室と各カセット内の温度推移

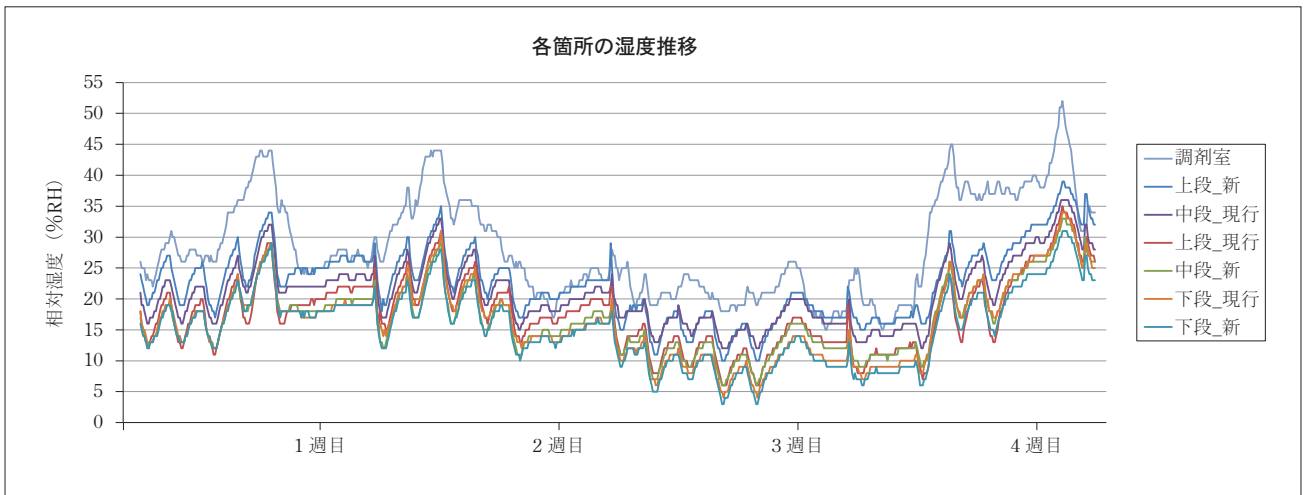


図10 《試験環境2》における調剤室と各カセット内の相対湿度推移

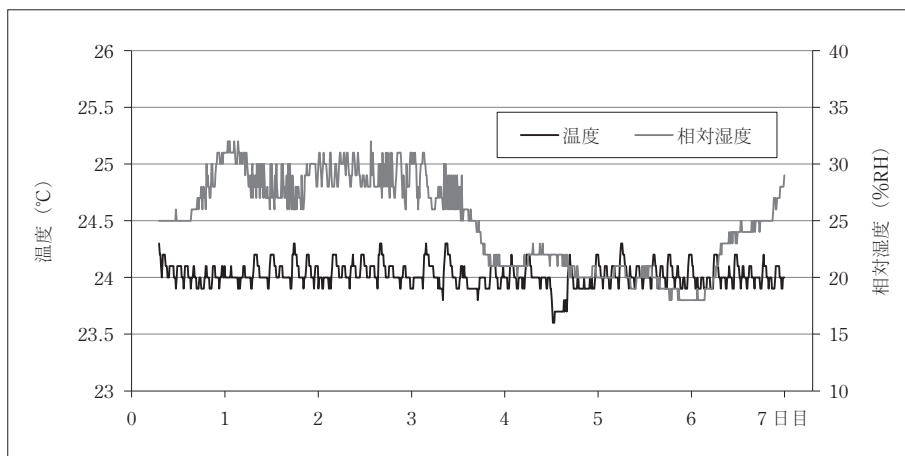


図11 変色調査を行った環境の温湿度推移

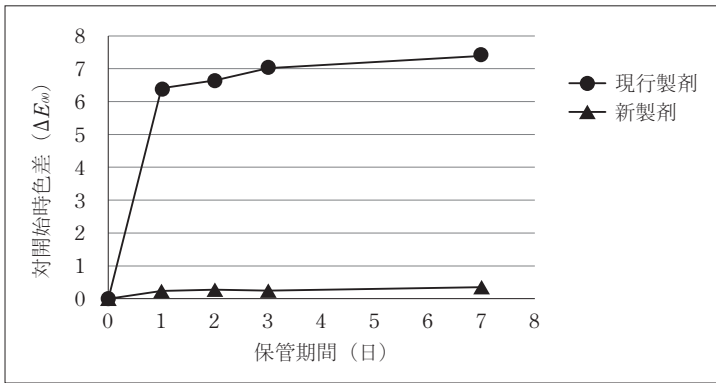


図12 オランザピン OD錠 10mg「明治」現行製剤および新製剤の無包装気流暴露環境における色差動向

いる。実施時期が冬期であり、《試験環境1》と同様に調剤室の温度は空調の影響を受けて日中上昇し夜間週末に下がる傾向にあったが、それにも増してカセット内の温度変化が大きい特徴があった。相対湿度も温度の増減に従う動きを示しており、室内よりもカセット内の方が5～20%程度低く推移した。さらに、分包機内の相対湿度は上段の新製剤と中段の現行製剤のカセットが最も高く、下段は低い値で推移した。

2. 無包装気流暴露環境下における変色耐性

風量 1.2 m³/min に設定した保管環境における温湿度の推移を図11に示した。試験期間中の温度は23.6～25.5℃ (平均24.0℃)、相対湿度は18～32% RH (平均25% RH) であった。図12に各製剤の開始時からの色差 ΔE₀₀ の変動推移を示した。自動分包機カセット内と比べ、直接気流を受け続ける環境に置かれた現行製剤は、1日目ですでに ΔE₀₀ が6を超え、きわめて著しく変化した。これに対し、新製剤は7日間経過しても ΔE₀₀ は0.4に留まり、ほとんど変化していなかった。

3. 口腔内崩壊性および溶出性

口腔内崩壊錠試験器で測定した現行製剤および新製剤の崩壊時間の平均値を表2に示した。現行製剤は5mg錠が24.1秒、10mg錠が21.2秒であった。これに対し、皮膜の溶解が加わる新製剤でも30秒以内であった。

新製剤の各試験液における溶出試験結果について、基準となる現行製剤の値と併記して5mg錠の結果を図13に、10mg錠の結果を図14に示した。いずれもすべての試験液で溶出プロファイルはほぼ一致しており、新製剤の溶出性は経口固形製剤の処方変更に関する生物学的同等性試験ガイドライン

表2 口腔内崩壊錠試験器で測定した崩壊時間

製剤規格		5 mg 錠	10 mg 錠
崩壊時間 (秒)	現行製剤	24.1 ± 2.0	21.2 ± 1.5
	新製剤	25.5 ± 2.3	27.5 ± 1.8

6錠の平均値 ± S.D.

[H12.2.14 医薬審 67 (一部改正 H24.2.29 薬食審査発 0229-10)] に従った判定において現行製剤と生物学的に同等とみなされた。

4. 苛酷試験における品質評価

表3に40℃閉栓条件の測定結果を示した。新製剤および現行製剤とも性状や硬度、含量は3箇月間変化せず、崩壊時間や溶出性も個々値を含めてほとんど変化しなかった。表4に25℃75%RH開栓の測定結果を示した。一般的に高湿度環境下では硬度が低下するケースが多いが、新製剤も現行製剤と同様に6箇月間経過しても硬度の低下は10N程度であった。また、崩壊時間は両製剤とも平均で6秒程度短縮する傾向にあったものの、規格内であった。6箇月間保存後の溶出性は現行製剤および新製剤で91.4%および91.3%であり、規格(85%以上)に適合し、含量の低下も認められなかった。表5には光試験における測定結果を示した。いずれの評価項目においても両製剤はほぼ開始時の値を維持しており、光の影響を受けなかった。

III 考察

自動分包機内保管において、コーティングされた新製剤の変色はわずかであった。一方で、現行製剤には変色の進行が認められた。しかしながら、温湿度や自動分包機中のカセットのセット位置との関係

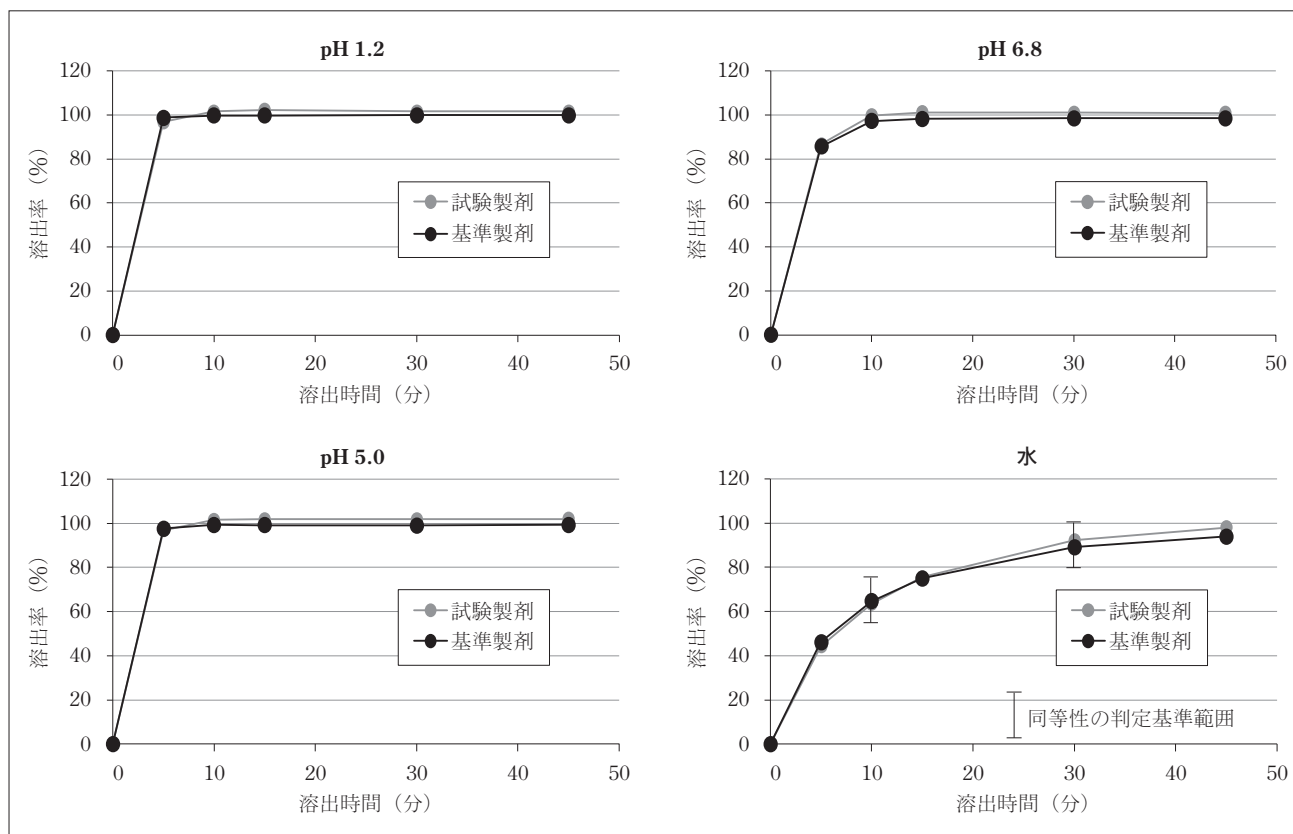


図 13 新製剤の 5 mg 錠 (試験製剤) と現行製剤の 5 mg 錠 (基準製剤) の溶出性比較

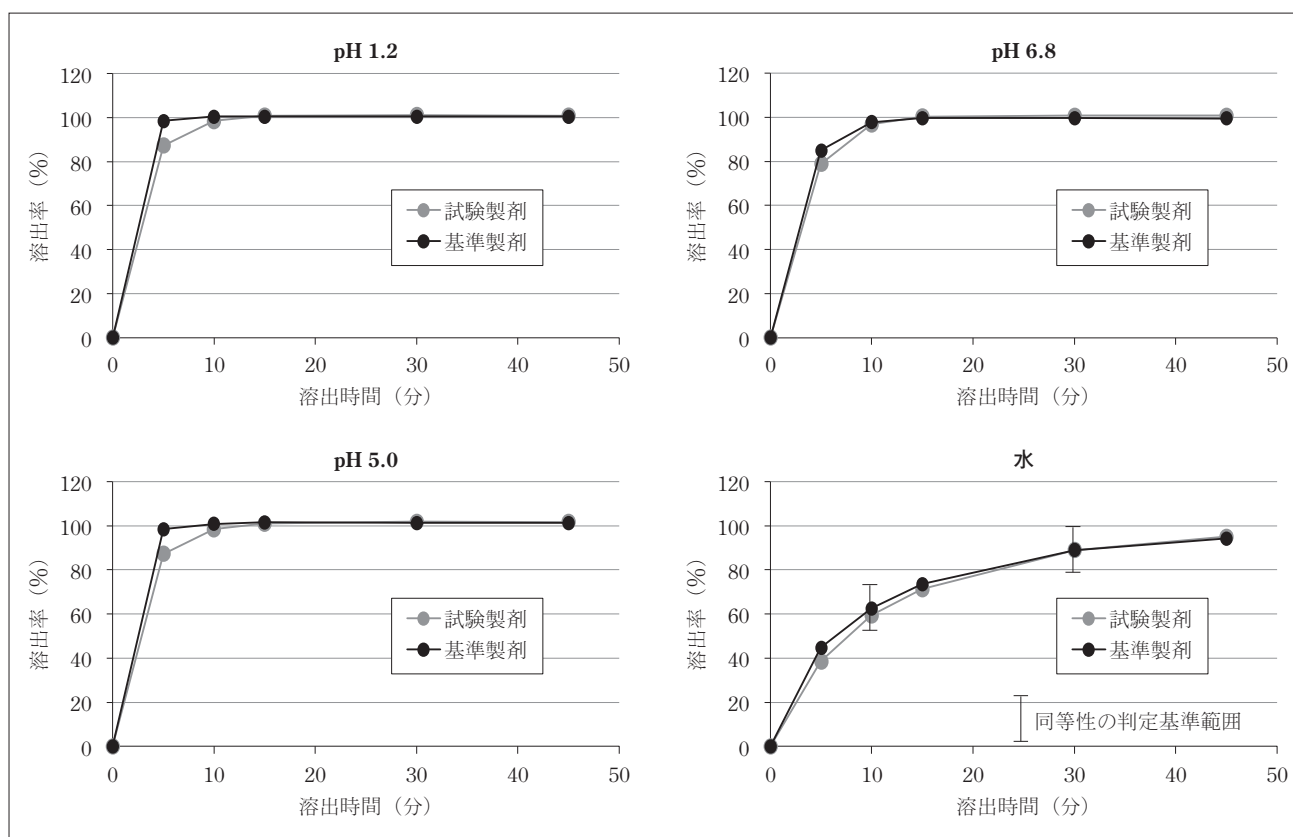


図 14 新製剤の 10 mg 錠 (試験製剤) と現行製剤の 10 mg 錠 (基準製剤) の溶出性比較

表3 40°Cガラス瓶閉栓条件に保存した5mg錠の測定結果

製剤種	評価項目 (単位)	保存期間			
		開始時	1箇月	3箇月	
現行製剤	性状	黄色・素錠	変化なし	変化なし	
	硬度 (N)	89	88	89	
	崩壊時間 (秒)	最大値	29.2	28.9	25.4
		最小値	22.5	19.5	19.9
		平均値	26.5	23.7	22.0
	溶出性 (%)	最大値	100.2	99.7	98.1
最小値		98.4	98.6	94.4	
平均値		99.4	99.3	96.1	
含量 (%)	98.76	98.85	98.78		
新製剤	性状	黄色・ コーティング錠	変化なし	変化なし	
	硬度 (N)	68	70	69	
	崩壊時間 (秒)	最大値	30.5	31.1	30.2
		最小値	27.4	26.2	24.1
		平均値	29.4	28.2	28.6
	溶出性 (%)	最大値	100.1	98.6	98.5
最小値		98.0	97.8	96.3	
平均値		99.1	98.1	97.2	
含量 (%)	99.72	99.34	99.38		

表4 25°C 75% RH 白色瓶開栓条件に保存した5mg錠の測定結果

製剤種	評価項目 (単位)	保存期間				
		開始時	1箇月	3箇月	6箇月	
現行製剤	性状	黄色・素錠	変化なし	変化なし	変化なし	
	硬度 (N)	89	71	69	73	
	崩壊時間 (秒)	最大値	29.2	23.1	21.6	22.7
		最小値	22.5	17.4	16.8	18.5
		平均値	26.5	19.6	20.0	20.8
	溶出性 (%)	最大値	100.2	100.3	96.2	93.1
最小値		98.4	99.4	94.7	89.5	
平均値		99.4	99.9	95.5	91.4	
含量 (%)	98.76	98.92	99.00	98.71		
新製剤	性状	黄色・ コーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし	
	硬度 (N)	68	62	57	59	
	崩壊時間 (秒)	最大値	30.5	33.1	27.0	28.4
		最小値	27.4	21.9	19.0	15.6
		平均値	29.4	26.5	23.1	22.9
	溶出性 (%)	最大値	100.1	99.0	99.3	91.8
最小値		98.0	98.1	97.1	90.3	
平均値		99.1	98.5	98.1	91.3	
含量 (%)	99.72	99.93	98.72	99.86		

表5 25°C白色蛍光灯 1000 lux 曝光条件に保存した5 mg錠の測定結果

製剤種	評価項目 (単位)		総照度		
			開始時	60万 lux・hr	120万 lux・hr
現行製剤	性状		黄色・素錠	変化なし	変化なし
	硬度 (N)		89	89	92
	崩壊時間 (秒)	最大値	29.2	28.7	30.8
		最小値	22.5	24.3	23.2
		平均値	26.5	26.4	27.5
	溶出性 (%)	最大値	100.2	99.1	97.7
最小値		98.4	98.0	96.4	
平均値		99.4	98.4	96.9	
含量 (%)		98.76	98.31	97.67	
新製剤	性状		黄色・ コーティング錠	変化なし	変化なし
	硬度 (N)		68	68	70
	崩壊時間 (秒)	最大値	30.5	35.6	35.6
		最小値	27.4	27.7	25.1
		平均値	29.4	31.5	29.7
	溶出性 (%)	最大値	100.1	99.5	99.5
最小値		98.0	98.2	97.2	
平均値		99.1	98.6	98.3	
含量 (%)		99.72	98.65	98.19	

に明確な傾向・相関は確認できなかった。より苛酷な常時気流暴露環境に無包装保管した試験では、現行製剤と新製剤に明確な差が生じた。これらの結果によれば、自動分包機内で起きうる変色はコーティングを施したことで大幅に抑制できると考えられた。なお、口腔内での崩壊時間を遅延させ過ぎないために皮膜を薄く設定したことから、衝撃などにより錠剤の一部が傷つくようなことがあると、部分的に変色を生じる可能性はあると考えられる。皮膜を施したことにより、崩壊時間や口腔内崩壊時間は現行製剤と比べてやや遅延したが、30秒以内であれば服用感は大きく変わらないものと推察している³⁾。

まとめ

オランザピン OD 錠「明治」の変色防止を目的として、コーティング化した製剤を開発した。その効果を調査するため、調剤環境における自動分包機のカセット内保管試験を行った。その結果、《試験環境1》および《試験環境2》の双方において、外気

に接する排出口付近では現行製剤が変色しやすいという結果を得た。一方で、コーティングを施した新製剤は変色しにくいことが確認された。苛酷条件下における製剤品質評価も行った。使用性に影響する錠剤硬度は、75% RH においても維持された。服用性に影響する崩壊時間は概ね30秒以下であった。さらに、有効性に影響する溶出性や含量も経時的に安定であった。

コーティング化したオランザピン OD 錠「明治」は、調剤に影響する直径や厚みは現行製剤と近似させ、同等の品質を確保した。そのうえで、変色を生じるリスクを大幅に抑制できると考えられる。なお、本製剤改良は、実際の調剤現場において分包機内に錠剤を一時保管するケースが想定されたため、ユーザーのニーズに応えるべく実施したものである。一方、本剤の品質は最終包装形態での保証であり、開封後はなるべく速やかに使用することが望ましく、本改良をもってその管理が緩和するものではない。本報告が、本剤の更なる適正使用の一助となることを望む。

利益相反

本試験は著者らにより実施され、本稿は Meiji Seika ファルマ株式会社の社員が執筆した。

参考文献

- 1) 上野和行, 小林真理子, 片桐裕貴, 他: 非包装条件下におけるオランザピン口腔内崩壊錠の外観変化の評価.

医学と薬学 **75**: 1293-1302, 2018.

- 2) 角谷 亮, 酒井 寛, 室 博之, 槇野 正: 崩壊性評価技術—口腔内崩壊錠試験器 OD-mate の開発. PHARM TECH JAPAN **28**: 193-196, 2012.
 - 3) 山崎啓之, 永田将司, 佐藤梨恵, 他: 速崩壊性錠剤の口腔内崩壊時間と *In Vitro* 崩壊試験法の評価. 医療薬学 **32**: 1124-1131, 2006.
-