〔資　　料〕

ブロチゾラム口腔内崩壊錠における製剤特性の検討

A Comparison of the Physicochemical Property of Brotizolam Orally Disintegrating Tablets

井上 裕*，荒木 淳一，成澤 杏奈，村田 勇，木村 昌行，金本 郁男
YUTAKA INOUE *, JUNICHI ARAKI, ANNA NARISAWA, ISAMU MURATA, MASAYUKI KIMURA, IKUO KANAMOTO

城西大学薬学部 医薬品安全性学講座

Received Jun 16, 2011
Accepted September 13, 2011

Summary：We examined the disintegration time, the hardness, the friability, the content uniformity and the dissolution to evaluate the physicochemical property of an original and four generic formulations of brotizolam orally disintegrating tablets：five formulations as formulations A, B, C, D and E of original and generic drugs. As a result, the disintegration time of formulation D (22.5 seconds) was about 2 times longer in comparison with that of formulation C (10.5 seconds). The hardness of formulation A (68.1N) was greater than that of the other formulations. Though the hardness of formulation D (60.8N) was similar to that of formulation E (61.2N) and formulation E contained the same excipients as formulation D, the disintegration time was different between the two formulations. Therefore, the difference in contents of the excipients included in the formulations is regarded as the factor that affected the disintegration time. The percentage of friability was 1% or lower in all the formulations ensuring that the tablets were mechanically stable. When it was determined based on the Japanese Pharmacopeia XV, the content uniformity was 15% or lower in all the formulations. The dissolution rate was 85% or higher within 15 minutes in all the formulations. As a result, it is suggested that the content of the excipients and a difference in the type of excipients greatly influence the physicochemical property of formulations.

Key words：brotizolam, orally disintegrating tablet, generic drug, disintegration time

要旨：本研究では，ブロチゾラム口腔内崩壊錠の先発品および後発品の5製剤（製剤A, B, C, DおよびE）間の物理化学的特性を評価するために，崩壊試験，硬度試験，摩損度試験，質量偏差試験および溶出試験を行った．その結果，製剤D（22.5秒）の崩壊時間は製剤C（10.5秒）に比べて約2倍であった．また，硬度試験においては，製剤A（68.1N）は他の製剤と比べて硬い値を示した．硬度の値がほぼ同じ値であった製剤D（60.8N）およびE（61.2N）は，同様の添加剤を含有しているにもかかわらず，崩壊時間に相違が確認された．このことから，製剤に含まれる添加剤の違いおよび製造法の違いが崩壊時間に影響を及ぼした要因と考えられる．摩損度試験では，すべての製剤において試験前後の質量変化はほとんどなく，質量減少率は1%以下であった．また，含量均一性試験の結果，日局15改正に基づき判定値（%）を確認したところ，すべての製剤で15%以下となり，規格に適合した．溶出試験では，すべての製剤において15分間で溶出率85%以上であった．以上のことから，製剤間の物理化学的性質は，添加剤の含有量や種類の違いなどが大きく影響していると考えられる．

キーワード：ブロチゾラム，口腔内崩壊錠，後発医薬品，崩壊時間

* 〒350-0295　埼玉県坂戸市けやき台1-1
TEL・FAX：049-271-7317
E-mail：yinoue@josai.ac.jp

1. 諸言

我が国の国民医療費は，年々増大しており，平成21年度で35.3兆円にのぼる[1]．高齢者の総人口に対する割合も22%を超え，本格的な高齢社会となっている[2]．高齢社会の中では，医療費抑制の面から後発医薬品の普及は大きな課題である[3]．そのため薬剤師による後発医薬品の提供および管理はリスクマネジメントの観点からも重要視されている．また，薬剤師間で後発医薬品への認識が異なっており，医療機関によって採用状況や使用促進の状況に違いが見られている[4]．薬剤師自らが収集・評価した情報に基づいて採用薬を決める体制づくりが求められている．また，後発医薬品の数は年々増加し，様々な剤形の製剤が販売されてきた．その中のひとつに速崩錠もしくは，口腔内崩壊錠（OD：Oral Disintegrant）がある．口腔内崩壊錠は患者に対するQOLの向上，コンプライアンスやアドヒアランスの改善を担う製剤として用いられている．特に，服用する際に水無しもしくは少量の水で良いことから，高齢者，小児，嚥下困難者や水分摂取の制限が必要な患者に対しても服用が簡便な製剤である．海外での嚥下障害患者を対象とした検討では，口腔内崩壊錠を服用する場合には，従来の錠剤を服用する場合に比べ嚥下に要する力が減少し，また気道障害のレベルは増加しなかったとの報告もある[5]．口腔内崩壊錠の製剤的工夫には，ある程度強度を保ちながら速やかな崩壊性をもつ製剤特性が要求され，製剤処方設計が難しい側面をもつことが知られている．李らの報告[6]では，低温軟化物質のショ糖脂肪酸エステルをエチルセルロースに配合し，薬物と共に造粒した核粒子をコーティングと熱処理することで，崩壊性及び苦味マスキングが向上した．また，臨床での管理および調剤においては，口腔内崩壊錠の耐久性や安定性など取り扱いが難しいことが知られている[7,8]．

近年，ブロチゾラム口腔内崩壊錠の先発医薬品および後発医薬品が発売されてきた．ブロチゾラムは，ベンゾジアゼピン系受容体に作用し，催眠作用や抗不安作用などの治療効果を期待して使用されている．また，効果および用法により就寝前に服用することが多く，嚥下困難者や水分摂取が制限されている患者への有用性も報告されている[9]．このように，就寝前に速崩製剤として水分が不要もしくは少量の水分で服用できる利便性から，患者のニーズや医療従事者のケアの面からも有用な製剤のひとつであると考えられる．しかし，口腔内での即崩壊性やそれぞれの製剤の特徴を認識したうえで調剤を行う必要があるにもかかわらず，口腔内崩壊錠の製剤特性情報についてはあまり報告されていない．そこで，今回筆者らは，ブロチゾラム口腔内崩壊錠の5種類について製剤間の特性を評価するために，崩壊試験，硬度試験および摩損度試験を行った．また，品質評価の指標として，含量均一性試験および溶出試験を行ったので報告する．

2. 方法

1. 試料

薬価収載されているブロチゾラム0.25 mgを含有する口腔内崩壊錠の5銘柄を用いた．先発医薬品1銘柄及び後発医薬品4銘柄は，製剤A：レンドルミンD錠0.25 mg（日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社），製剤B：レンデムD錠0.25 mg（沢井製薬株式会社），製剤C：ブロチゾラムM錠0.25「EMEC」（エルメッドエーザイ株式会社），製剤D：ブロチゾラムOD錠0.25 mg「タイヨー」（大洋薬品工業株式会社），製剤E：ブロチゾラムOD錠0.25 mg「JG」（日本ジェネリック株式会社）とした．

2. 崩壊試験

崩壊試験は，日局の崩壊試験器との相関関係が示され[10]，口腔内の崩壊時間と同様とされた[11,12]口腔内崩壊試験器ODT-101（富山産業社製）を用いて，各製剤10錠の崩壊時間を測定した．また，口腔内崩壊試験器の条件は，10 gの錘を用いて25 rpmで実施した．

3. 硬度試験

錠剤硬度は，硬度試験器モンサント硬度計（ミナトメディカル株式会社製）を用いて，直径方向で各製剤10錠を測定した．

4. 摩損度試験

錠剤摩損度は，日局15収載に記載されている方法に従って，摩損度試験器TFT-1200（富山産業社製）を用いた．各製剤とも質量が6.5 gを超える最小の錠数を試験試料錠数とし，ドラムを100回転させた後に，摩損度（初期質量に対する質量百分率）を算出した．

5. 含量均一性試験

含量均一性試験は，日局15収載に準拠して実施した．各製剤10錠及びブロチゾラム標準品より，5 μg/mLの試料溶液及び標準溶液を調製した．これらの溶液をHPLCで定量し，表示量に対するブロチゾラムの含有量を計算した．

なお，HPLCの条件は，日本薬局方外医薬品規格第三部（以下，局外規第三部）のブロチゾラム錠の溶出試験に準拠した．検出器は紫外吸光光度計を用いて，測定波長を240 nmとした．カラムは，Inertsil®ODS-3（φ5 μm, 150 mm × 4 mm）を使用し，温度は30℃とした．移動相は，水／アセトニトリル混液の比率が63：37になるように調製した．流速は1.7 mL/min，試料注入量は100 μLとした．

含量の判定として，日局15収載の判定値を求めた．この値が，判定基準である15%を超えないときに適合とした．判定値の式を以下に示す．

判定値 = $|M - \bar{X}| + ks$

M：特に規定している場合以外は表示量（100.0%）を用いる

$\bar{X}$：$X_1, X_2 \ldots X_n$の平均値

$X_1, X_2 \ldots X_n$：試験した個々の試料に含まれる主薬含量（表示量に対する%）

n：試験した試料の全個数

k：判定係数，k = 2.2とした

s：試料の標準偏差

6. 溶出試験

溶出試験は，日局15収載のパドル法に準拠して実施した．溶出試験器は，NTR-593（富山産業社製）を使用し，試験液には精製水900 mLを用い，37.0 ± 0.5℃，パドル回転数50 rpmの条件下で各製剤3錠を溶出させた．試料溶液は，HPLCにて定量した．なお，試験法およびHPLCの条件は，含量均一性試験と同様にブロチゾラム錠の局外規第三部に準拠して行った．

3. 結果

1. 崩壊試験

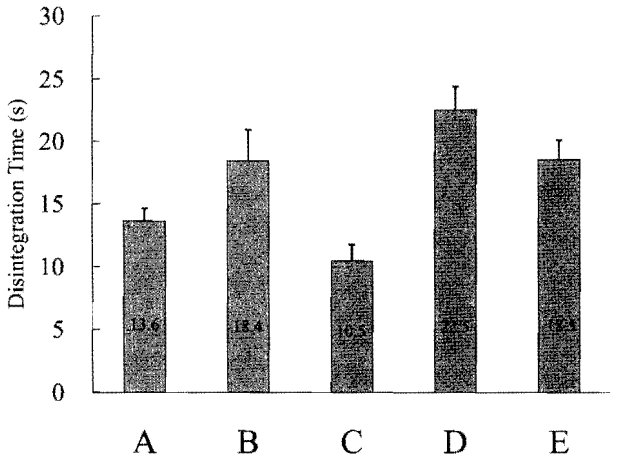
崩壊試験の結果，製剤A：13.6 ± 1.0秒，製剤B：18.4 ± 2.5秒，製剤C：10.5 ± 1.3秒，製剤D：22.5 ± 1.9秒および製剤E：18.5 ± 1.6秒であり，すべての製剤で30秒以下の崩壊時間となった（Fig. 1）．

2. 硬度試験

硬度試験の結果，製剤A：68.1 ± 3.9N，製剤B：56.2 ± 2.8N，製剤C：58.7 ± 4.8N，製剤D：60.8 ± 3.2Nおよび製剤E：61.2 ± 3.2Nであり，すべての製剤で50N以上の硬度であった（Table 1）．

3. 摩損度試験

摩損度の結果は，製剤A：-0.04%，製剤B：0.04%，製剤C：0.32%，製剤D：0.19%および製剤E：



Each value represents the mean ± S.D.(n=10).

Fig. 1 Disintegration Time of OD-tablets

Table 1 Hardness and Friability of OD-tablets

	A	B	C	D	E
*Hardness (N)	68.1±3.9	56.2±2.8	58.7±4.8	60.8±3.2	61.2±3.2
**Friability (%)	-0.04	0.04	0.32	0.19	0.28
[After/Before(g)]	[6.592/6.590]	[6.631/6.633]	[6.744/6.757]	[6.582/6.604]	[6.765/6.784]

*Each value represents the mean±S.D.(n=10).
**Each value represents After/Before of tablet weight(A:n=39, B:n=39, C:n=40, D:n=37, E:n=37).

0.28%の質量減少であり，1.0%以下であった（Table 1）．また，すべての製剤で目視によるひび，割れおよび欠けは観察されなかった．

4. 含量均一性試験

含量均一性試験の結果をTable 2に示した．各製剤のブロチゾラム含有量は，表示量に対して97～102%の範囲内であった．また，判定値は製剤A:5.6，製剤B:4.3，製剤C:5.3，製剤D:3.3および製剤E:5.2とすべての製剤において，日局15収載の基準である判定値15%以下であり，適合していた．

5. 溶出試験

溶出試験の結果をFig. 2に示した．すべての製剤において，15分で85%以上の溶出率であることが確認された．

4. 考察

今回の研究では，5種類のブロチゾラム口腔内崩壊錠を用いて，崩壊試験，硬度試験，摩損度試験，含量均一性試験および溶出試験を行った．結果が示すように，試験によっては製剤間に違いが認められた．これは，製剤間に物性の違いがあるためと予想される．

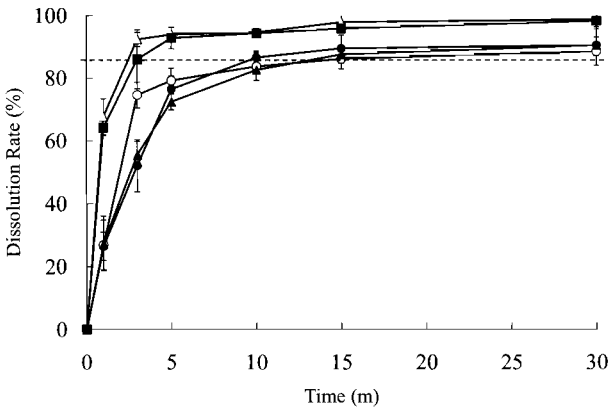
崩壊時間に関して，日本薬局方においては口腔内崩壊錠の崩壊時間の基準は規定されていない．米国のUSP（米国薬局方）では，崩壊時間が30秒以内であることが推奨されている[13]．今回，最も崩壊時間が早い製剤で10.5秒（製剤C），最も崩壊時間が遅い製剤でも22.5秒（製剤D）であった．よって，すべての製剤で30秒以内の崩壊時間が確認されたことからUSPを目安とすると適正な製剤であると考えられる．実際に口腔内に服用する際にも，崩壊試験とほぼ同様な時間で崩壊するものと示唆された．また，李らの報告[14]によると，添加剤や製造法の違いが崩壊速度に影響を及ぼすとされている．今回のブロチゾラム製剤においても，同一の主成分を含有しているにもかかわらず，製剤によって崩壊時間に違いが確認されたことは，添加剤による影響だと考えられる．

硬度に関して，最も高い硬度では製剤Aの68.1Nであった．また，最も低い硬度を示した製剤Bの56.2Nにおいても，錠剤の製造工程や輸送中の衝撃に耐えうる値の30N以上[15]の硬度に適合していた．このことから，すべての製剤で出荷過程における破損に耐える硬度であると示唆された．しかし，崩壊時間と同様に製剤間で硬度に差が認められたことは，添加剤の種類や含量の違いがあること，そして製造法の違いによるものだと考えられる．錠剤の硬度については，一般的に硬度が高くなるほど崩壊時間も長くなるものとされている．しかしながら，硬度がほぼ同等である製剤Dと製剤Eでは同一の添加剤を含有しているにもかかわらず，崩壊時間に相違が確認された．また，崩壊時間に影響があると考えられるヒドロキシプロピルセルロースやクロスポビドンに関しては，製剤B，DおよびEそれぞれに含有しており，崩壊時間に相違が示されたことは，添加剤の量の違いに起因すると推察された（Table 3）．製剤Cについて58.7Nと十分に必要な硬度を示している一方で，崩壊時間については10.5秒と崩壊時間が短かった．製剤Cは，他製剤と比較して使用されている添加剤の中に界面活性剤であるポ

Table 2　Content Uniformity of OD-tablets

	A	B	C	D	E
Brotizolam content (%)	97.3±1.9	97.2±1.2	97.6±1.8	100.4±3.3	101.2±2.2
Acceptance value	5.6	4.3	5.3	3.3	5.2

Each value represents the mean±S.D.(n=10).



Each point represents the mean ± S.D.(n=3).
Symbols are represented as follows; ●: A, ○: B, ▲: C, △: D, ■: E.

Fig. 2　Dissolution Rate-time profiles of Brotizolam OD-tablets

リビニルアルコールが含まれている（Table 3）．ポリビニルアルコールの親水性を向上させる特性[16]が，口腔内崩壊錠における崩壊時間を短縮させる要因になったと考えられる．また，Table 3 に示すように各製剤によって口腔内崩壊錠に用いられている添加剤に違いがみられる一方で，添加剤の特徴を活かした製剤技術により，錠剤の硬度や摩損を保ち，崩壊時間の短縮を可能としたと考えられる[17]．

摩損度について，すべての製剤において日本薬局方に定めるところの，目視によるひびや欠けは観察されず，質量の減少率についても 1% 以内に収まる結果となった．摩損度試験は，一定の高さから落下を繰り返すことで流通過程や院内分包における欠けや割れの品質を確認する．また，錠剤の破損には硬度だけでなく形状も大きく関与するという報告がある[18]．このことから，すべての製剤において錠剤の形状に問題はなく，院内における一包化や自動錠剤分包機にも適正に使用することが可能だと考えられる．

含量均一性試験において，ブロチゾラム含有量が 97 ～ 102% であり，日本薬局方に定めるところの判定値 15% 以下の値を示しており，適合していた．含量均一性試験は，医薬品の規格として主薬含量の均一性と正確性を保証するものであり，今回はすべての製剤について，主薬含量の品質に同等性が示唆された．

溶出試験において，製剤 A，製剤 B および製剤 D と比較し，製剤 C および製剤 E の初期の溶出率について違いが観察されたが，すべての製剤の溶出率が 15 分以内に 85% 以上であることが確認された．

Table 3　Additive list of OD-tablets

OD-tablets	OD-tablets' additive
A	乳糖水和物，結晶セルロース，トウモロコシデンプン，軽質無水ケイ酸，アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)，l-メントール，ステアリン酸マグネシウム，フマル酸一ナトリウム
B	D-マンニトール，トウモロコシデンプン，ヒドロキシプロピルセルロース，クロスポビドン，軽質無水ケイ酸，ステアリン酸マグネシウム，アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物），l-メントール，香料
C	D-マンニトール，トウモロコシデンプン，ポリビニルアルコール，軽質無水ケイ酸，ジメチルポリシロキサン
D	D-マンニトール，ヒドロキシプロピルセルロース，クロスポビドン，ステアリン酸マグネシウム，グルコノ-δ-ラクトン，メタケイ酸アルミン酸マグネシウム，アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物），水アメ，香料
E	D-マンニトール，ヒドロキシプロピルセルロース，クロスポビドン，ステアリン酸マグネシウム，グルコノ-δ-ラクトン，メタケイ酸アルミン酸マグネシウム，アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物），水アメ，香料

この結果，製剤間の溶出性において，薬物吸収に影響を与えるような品質的問題がないものと示唆された．

睡眠導入剤であるブロチゾラム製剤は，就寝前に 1 錠服用する薬剤であり，単剤で服用されるケースも多い．しかし，口腔内崩壊錠の特徴について患者にあまり周知されておらず，水無しもしくは少量の水で服用することは少ない[19]．そのため，薬剤師は口腔内崩壊錠に関して患者に正しい知識を指導することが必要であり，特にブロチゾラム口腔内崩壊錠では就寝前に 1 錠で良いという利便性も活かすべきだろう．

近年，後発医薬品の使用が促進されている中で，先発医薬品と後発医薬品との同等性を検討する研究が多く報告されている．今回，口腔内崩壊錠の品質評価である含量均一性試験や溶出試験に加えて，崩壊時間，硬度，摩損度の物性評価により各製剤間に若干の差は認められたが，有効性や安全性に大きな影響はないと考えられた．このような後発医薬品の情報を活用することで，患者のニーズにあった薬剤選択の手助けになることを期待する．

文　献

1) 厚生労働省：平成 21 年度医療費の動向，診療種類別の概算医療費．http://www.mhlw.go.jp/topics/medias/year/09/2.ht mL
2) 総務省統計局：人口推計（平成 21 年 10 月 1 日現在）．http://www.stat.go.jp/data/jinsui/2009np/pdf/gaiyou.pdf#page=4
3) 吉田康子，吉田佳監，坂本純一：ジェネリック医薬品の承認審査の現状，*IRYO*，2009；11：702-7.
4) 河合優，小島しのぶ，矢野宗敏：外来患者の後発医薬品に関する意識調査と処方イベントモニタリングによる後発医薬品の評価，ジェネリック研究，2008；2：44-9.
5) Carnaby-Mann G, Crary M：Pill swallowing by adults with dysphagia, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2005；131：970-5.
6) 李超杰，坂本光男，小林利安：苦味薬物をマスキングした口腔内崩壊錠の開発，薬剤学，2010；70：141-50.
7) 加賀谷隆彦，井上岳，厚田幸一：ナフトピジル口腔内崩壊錠（ブリバス®OD 錠 75 mg）の自動錠剤分包機を用いた調剤の検討，*Progress in Medicine*，2007；27：2226-9.
8) 尾鳥勝也，西野貴司，田口祐子，梶英輔，矢後和夫：ファモチジン口腔内崩壊錠の後発医薬品に対する品質評価，日本病院薬剤師会雑誌，2008；44：1259-63.