

〔一 般 論 文〕

各種市販ミノキシジル製剤の安全性・有効性に及ぼす容器の種類の影響

藤堂 浩明^a, 齋藤 美幸^a, 鈴木 宏宙^a, 井上 裕^a, 高山 幸三^a, 杉林 堅次^{*,a,b}^a城西大学薬学部, ^b城西国際大学**Effects of Applicator Type on the Safety and Efficacy of Commercial Minoxidil Products**HIROAKI TODO^a, MIYUKI SAITO^a, HIROMICHI SUZUKI^a, YUTAKA INOUE^a,
KOZO TAKAYAMA^a and KENJI SUGIBAYASHI^{*,a,b}^aFaculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Josai University,
1-1 Keyakidai, Sakado, Saitama 350-0295, Japan^bJosai International University, 1 Gumyou, Togane, Chiba 283-8555, Japan

(Received 17 June 2020; Accepted 19 August 2020)

Summary: It is important when developing effective and safe pharmaceutical products to select adequate active components and formulations as well as to design their containers and devices. Minoxidil was developed as a direct over-the-counter (OTC) drug in 1999 and has long been marketed only by one original company. Recently, many generic products have been marketed. However, the shape and type of the containers for these generic products differ from that of the original product, leading to a possibility that the amount of minoxidil applied by patients may differ. In the present study, the original and three typical generic products with 5% minoxidil external formulations were evaluated for their filling amounts, single application amounts, extent of distribution on application, ability to reach the scalp, and dripping properties. As a result, statistically significant differences were found in the filling amounts and ability to reach to the scalp between the products due to differences in the nozzle shape of the container. In addition, a large variation was observed in some of the generic products in terms of the drug liberation. These results indicate that it is important to suitably design and adequately evaluate the container for OTC products such as minoxidil formulations, which can exhibit toxicity from overuse, and that are easily purchased by consumers.

Key words: minoxidil, applicator shape, scalp reachability, safety and efficacy

医薬品には、その授受に医師による処方箋を必要とする医療用医薬品とそれらを必要とせず購入できる一般用医薬品（OTC 医薬品）がある。いずれの医薬品についても、疾病や症状に対し適切に選択された薬物によって、有効性が得られるが、患者（または生活者）が安全に、かつ使いやすく使用するた

めには、薬物のみならず、剤形、さらには、容器やデバイスを含めた設計をすることが重要である。例えば、吸入剤、点眼剤、プレフィルドシリンジ等は一定量の薬剤が患者に投与されるために、容器やデバイス設計は大変重要である。また、OTC 医薬品は、「一般の人が薬剤師等から提供された適切な情報に基づき、自らの判断で購入し、自らの責任で使用する医薬品」と定義されているので¹⁾、品質、有効性、安全性、さらには、使いやすさを兼ね備えた医薬品とすることが重要である。

*〒350-0295 埼玉県坂戸市けやき台 1-1
城西大学薬学部
TEL : 049-271-7367, FAX : 049-271-8137
E-mail: sugib@josai.ac.jp

ミノキシジル製剤は1999年にダイレクトOTC医薬品(商品名:リアップ, 開発販売社:大正製薬株式会社)として開発され, 先発品会社のみから発売されてきた。また, ミノキシジル製剤に関しては, 行政通知²⁾により, 「ミノキシジル及びニコチンのほか, 同様のリスクが考えられるものについては, 安全性確保等の観点から, ヒトでの同等性を検証する必要があると考え, 当分の間, 生物学的同等性に関する資料を必要とする。」と規定されており, 後発品のガイドライン^{3~4)}に則り生物学的同等性試験を実施する必要があった。このような状況であったが, ここ数年の間に, 製剤の生物学的同等性試験を実施することにより, OTC医薬品の最も低い区分(申請区分(8))で承認が与えられ, 数多くのミノキシジル製剤の後発品が市場にて発売されてきた。

ミノキシジル製剤に関しては, 心血管系への副作用の懸念があり⁵⁾, OTC医薬品という医師の指導なく生活者が購入可能である状況であることから, これまで行政の指導により, 過剰投与, 誤飲等を防ぐため, 1回使用量の厳格性と誤飲防止が必須であり, 計量性及び密封性を有する容器にて発売, 使用されてきた。また, 塗布時の飛び散りや液だれは製剤の目への混入などの安全性上のリスクがあり, さらに, 製剤の頭皮への到達が十分でない期待した効果・効能が得られない可能性さえ懸念される。

本研究では, 最近, 市場にて発売されている容器形状が先発品と異なるため, 生活者の安全性及び有効性の確保のため, 先発品と3種類の後発品5%ミノキシジル含有外用剤を用いて薬液充填量, 1回塗布量, 塗布時の薬液飛散性, 製剤の頭皮到達性, さらに薬液のダレやすさについて検討した。

実験方法

1. 試料

先発品, 後発品I, II及びIIIを試験に用いた。なお, 先発品には, 発毛剤として最も市場に出ているリアップX5プラスローション(大正製薬)を用いた。これらの製品は, ドラッグストアより購入したものを使用した。試験に用いた4種のミノキシジル含有外用剤の製剤組成, 容器の外観, 容器ノズルの形状及びノズル吐出口の直径をTable Iにまとめて示す。容器の種類は, 先発品の容器(容器Aと称す), 後発品I及びIIの容器(容器Bと称す。なお,

後発品I及びIIの容器は同じ), 後発品III(容器Cと称す)の容器の3種であった。令和元年11月時点で, 後発品は13品目発売されているが, 容器Aは先発品のみで, 先発品と同一の容器はなく, 容器Bは後発品I及びIIともう一社のもを加え3種, 容器Cは後発品IIIを加え10種ある。ただし, 容器Cの中には, キャップ形状等に微妙な違いがあるものもあるが, 本論文では吐出部は同一なものとして取り扱った。すなわち, 現時点で3種類の容器のミノキシジル含有外用剤が存在していた。

なお, 試験中は, 試験結果に対して試験者の主観が入らないよう, 容器デザインをテープで覆い, 先発品, 後発品I, II及びIIIをそれぞれ, A, B, C及びDとラベリングを行った。

直径55mmの定性濾紙No.1(東洋濾紙株式会社, 東京), 人毛黒髪(BS-B3A, 株式会社ビューラックス, 埼玉)は市販品を使用した。

2. 実験者

実験は, 試験を計画した「計画者」, 試験を実施した「試験者」及び試験結果を評価した「評価者」に分担して実施した。「計画者」は, 著者のうち, 井上裕, 高山幸三及び杉林堅次とした。「試験者」は, ミノキシジル製剤を使用した経験がない城西大学薬学部または同大学大学院薬学研究科に所属する20代学生5名とした。また, 「評価者」は, 著者のうち, 藤堂浩明, 齋藤美幸及び鈴木宏宙とした。

試験に際し, 事前に各製品の使用方法をよく読み, 本試験に用いないテスト製品を用いて, 薬液を正しく塗布できるようにした。なお, 試験者と評価者間では, ダブルブラインドで試験を行い, 試験では, 試験者5人で4製剤をランダムに用いた。なお, すべての試験において各製剤を3回ずつ実施した。






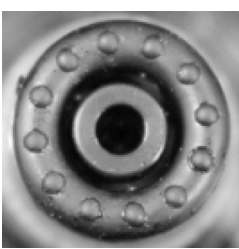
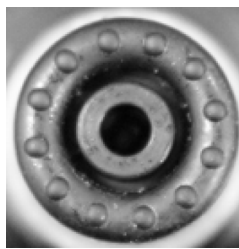
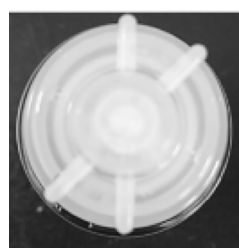
3. 1回塗布量及び薬液総充填量評価

各製品について, 蓋を外し, 容器を逆さまにすることで, 計量室に薬液が溜まることを確認した。1回塗布ごとに容器(蓋は含まない)の重量を測定し, 重量減少量と各製品の薬液の比重から1回塗布量を算出した。さらに, 計量された薬液を全て塗布した時の総重量を算出し, 薬液総充填量とした。

4. 薬液飛散性評価

試験方法の概略をFig. 1に示す。直径55mm定性濾紙No.1の片面に塗布した薬液が浸みださないように, 直径50mmの円形のセロファンテープ(封

TABLE I. OTC hair growth products containing minoxidil.

	Original	Generic I	Generic II	Generic III
Component (100 mL)	Minoxidil : 5.0 g Additives : cetanol, 1,3-butylene glycol, dibutylhydroxytoluen, phosphoric acid, ethanol	Minoxidil : 5.0 g Additives : glycerin, 1,3-butylene glycol, phosphoric acid, ethanol	Minoxidil : 5.0 g Additives : ethanol, propylene glycol, 1,3-butylene glycol, Tartaric acid	Minoxidil : 5.0 g Additives : ethanol, 1,3-butylene glycol, propylene glycol, pH adjuster
Type of container	Container A	Container B	Container B	Container C
Appearance				
Shape of nozzle				
Diameter of nozzle	8 mm	18 mm	18 mm	6.5 mm

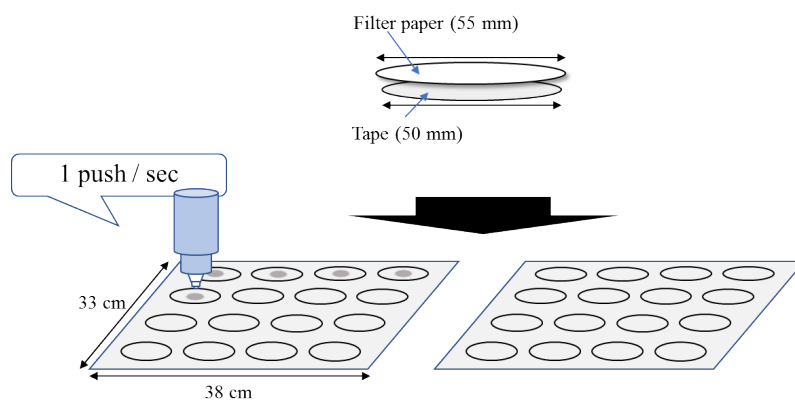


Fig. 1. Evaluation method of scatter abilities of each minoxidil formulation at application.

印シール 50 mm 丸形透明, シールのところ, メイドインたんたん, 兵庫) を貼付し, ナンバリングした. 1 回/秒の間隔で塗布した. 塗布部位の写真撮影した画像から塗布時の薬液の飛散性を評価した.

5. 頭皮到達性評価

試験法の概略を Fig. 2 に示す. まず, アルミ箔(ニッパクホイル 30 cm×50 m, 三菱アルミニウム株式会社, 東京) の上にキムタオル (日本製紙クレシア

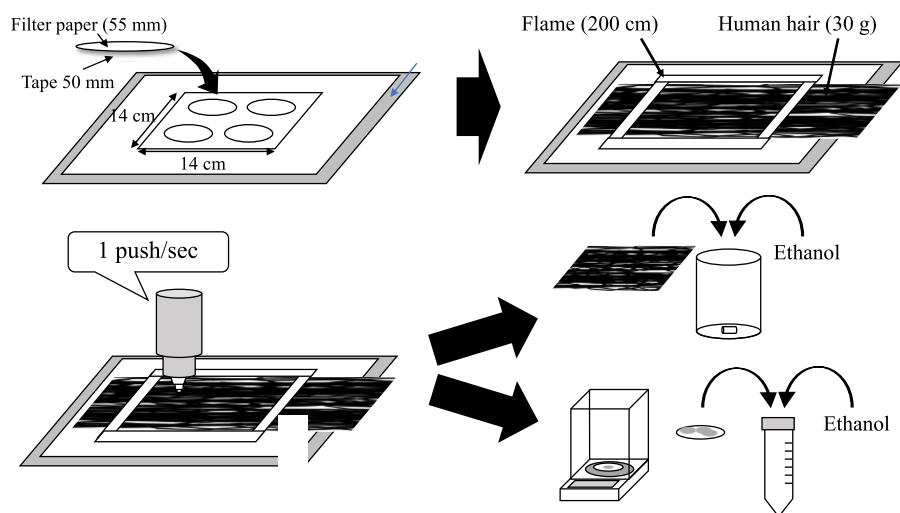


Fig. 2. Evaluation method of reachability of each minoxidil formulation to the scalp.

TABLE II. HPLC system for determination of minoxidil.

Pump	LC-20AD	
UV detector	SPD-20A	
System controller	SCL-10A	Shimadzu Co., Kyoto, Japan
Auto injector	SIL-20AC	
Degasser	DGU-20A ₃	
Column	Inertsil® ODS-3, 5 μm, 4.6 × 150 mm	GL Sciences Inc., Tokyo, Japan
Column oven	CTO-20AC	Shimadzu Co., Kyoto, Japan
Analysis software	LCsolution	
Column temperature	40°C	
Wavelength	280 nm	
Mobile phase	0.1% Phosphoric acid aqueous solution + 5 mM Sodium lauryl sulfate : Acetonitrile = 60 : 40	
Flow rate	1 mL/min	
Injection volume	2.0 μL	
Retention time of MXD	9.14 min	
Quantitation limit of MXD	9.03 μg/L	

株式会社，東京)を敷き，その上に頭皮の一部と見立てた直径 50 mm の円形のセロファンテープを貼付した直径 55 mm 定性濾紙 No. 1 を 4 枚塗布面積 (200 cm²) 内に並べた．その後，濾紙を覆うように，人毛黒髪 (30 g) を均等に塗布面積内に広げ，薬液を満遍なく塗布した．塗布の間隔は飛散性評価時と同様，1 回/秒とした．なお，塗布中の動画撮影も行い，計画通りに実験を行ったかどうか，実験終了後に確認した．塗布終了後，濾紙に染み込んだ薬液の重量を測定した．さらに，薬液の重量のみでは

ミノキシジル量の比較が不正確となる可能性が考えられたため，濾紙中のミノキシジル量を HPLC にて定量した．製剤塗布後の濾紙を樹脂製のチューブに入れ，さらに 10 mL のエタノールを加え 15 分間攪拌することにより，ミノキシジルを抽出した．抽出液中のミノキシジル量を HPLC にて定量した．なお，Table II に濾紙中のミノキシジルの定量に使用した HPLC システム及び定量条件を示す．また，毛髪に附着したミノキシジル量も濾紙中のミノキシジル量と同様の方法にて 30 mL のエタノールを用いて

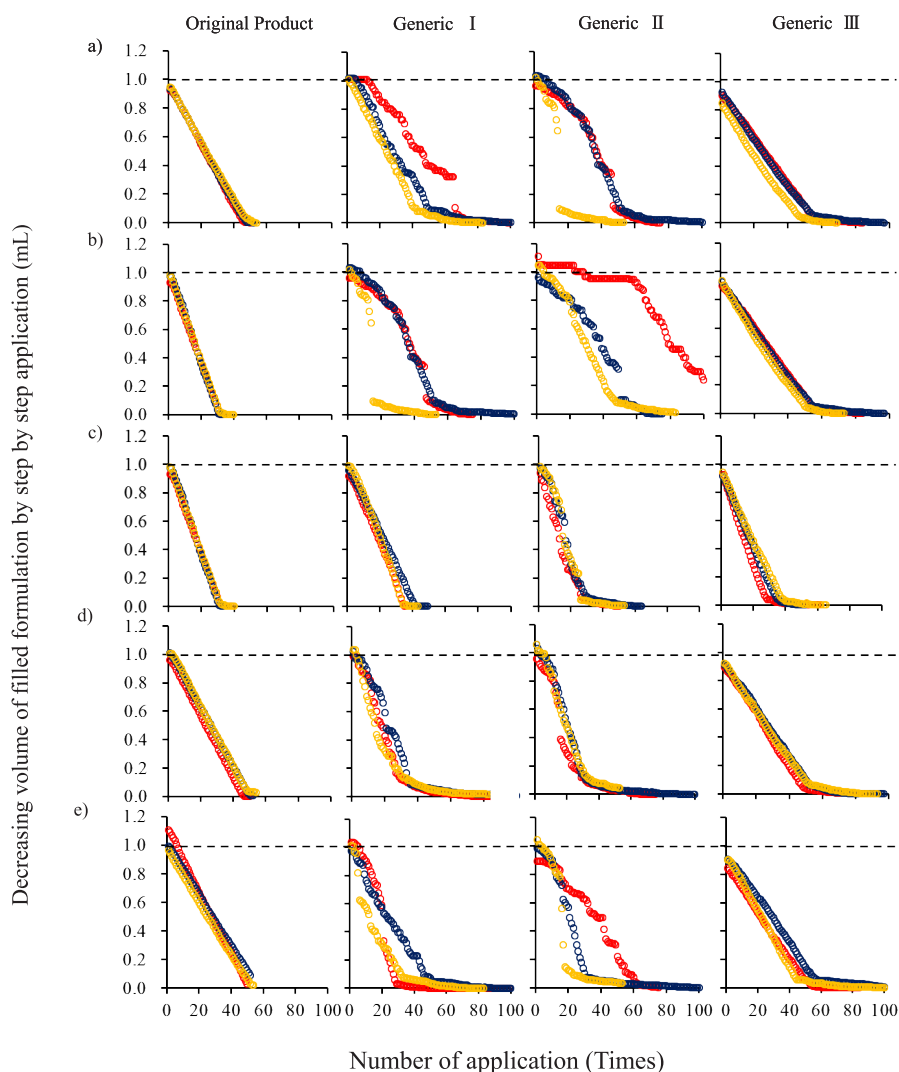


Fig. 3. Decreasing volume of filled formulation by step by step application. a) to e) were the results by 5 different testers. The red circle, blue circle, and yellow circle are the results of the first, second, and third times, respectively.

抽出し、HPLCにて定量した。濾紙及び毛髪からの抽出率は、それぞれ、 $98.4 \pm 0.7\%$ 及び $93.1 \pm 4.0\%$ であった。なお、MXD量はこれらの抽出率を考慮して算出した。

さらに、視覚的頭皮到達性評価として、アルミ箔の上に敷いたキムタオルの上に、人毛黒髪(30g)を均等に塗布面積(200 cm²)内に広げ、薬液を満遍なく塗布した後、キムタオルがどれだけ濡れているかを確認した。

6. 薬液のダレやすさ評価

傾斜角度30°のボールタック試験機(PI-1201, テスター産業株式会社, 埼玉)の傾斜にスチール板を設定した。その上に、TLC板のアルミニウム面が

表になるように貼り付け、各種容器に充填された薬液及び容器から取り出した各製剤40 µLを5回ずつ塗布し、塗布部より流れた薬液の距離を測定した。

7. 統計学的解析

一元配置分散分析及びTukey-Kramer法を用いて多重検定を行った。

結果・考察

1. 1回塗布量及び薬液総充填量

Fig. 3に各ミノキシジル製品の各回の1回塗布量及び薬液総充填量の結果を示す。先発品及び後発品Ⅲは、いずれの試験者及び試験回数においても、充填した薬液を全て塗布するまで、重量減少量が直線

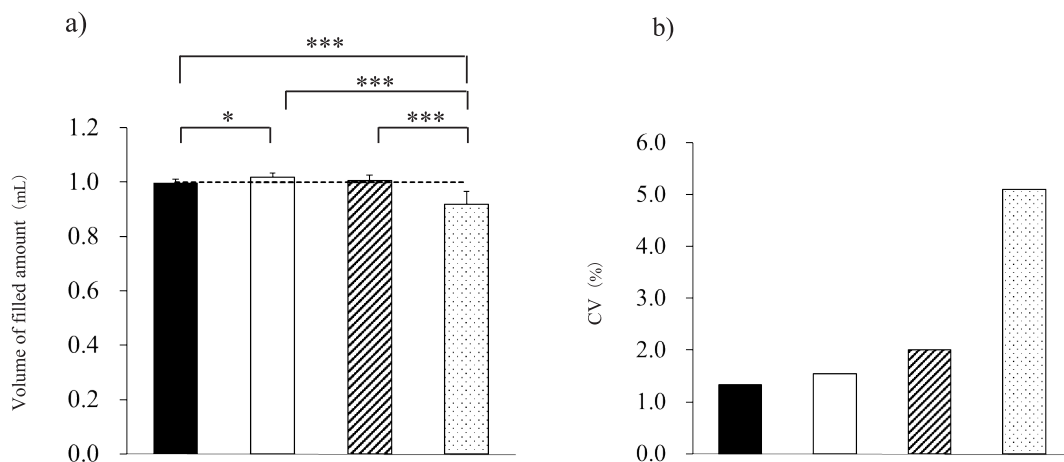


Fig. 4. Total filling amount of each minoxidil product. a) Total filling amount, mean \pm S.D. ($n = 60$). * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$. b) Coefficient of variation (%). Columns: ■ original product, □ generic I, ▨ generic II, and ▩ generic III, respectively.

性を示しており、1回塗布量がいつも均一にできることを確認できた。一方、後発品I及びIIは、重量減少量が塗布回数に対し直線性を示さず、1回塗布量が過剰となる時点が生じることが明らかになった。これらの結果から、後発品I及びIIは、使用者の違いや使用者の使い方によって、各回の1回塗布量が異なる可能性があり、塗りたい部位に十分に塗布できない（塗布量が少なくなる）可能性や過剰投与により、有効性及び安全性が十分に確保されない可能性が考えられた。また、後発品IとIIは同一の容器を使用しているため、同様の結果が得られたと考えられた。

薬液総充填量については、先発品、後発品I及びIIは、それぞれ、0.99 mL、1.01 mL及び1.00 mLであったのに対し、後発品IIIは0.91 mLであり有意に低値を示した（Fig. 3のそれぞれのグラフの縦軸切片の値を参照し、Fig. 4に示した）。先発品、後発品I、II及びIIIの吐出口の直径はそれぞれ、8 mm、18 mm、18 mm及び6.5 mmであり、後発品IIIの容器の吐出口の直径が最も小さい。このことが後発品IIIに関して、製剤が吐出口から出にくく、容器内にわずかではあるが製剤が残り、総吐出量として1.0 mLに満たなくなった原因であると推察される。また、後発品IIIは、他の製品と異なり、いずれの試験者でも1.0 mLに満たない量しか容器ノズルに充填できなかったため、ノズルの構造上の問題の可能性も考えられた。

以上より、先発品のみで、1回塗布量及び薬液総

充填量のいずれの試験でも良好な結果が得られた。したがって、先発品は、1.0 mLを正確に計量・塗布できるのみならず、1回塗布時の吐出量も均一であることから、安全性、有効性及び使い勝手の面からも、利点があると考えられた。

2. 薬液飛散性

Fig. 5に各製品を濾紙上に塗布したときの、薬液の分布を示す。なお、視覚的にわかりやすいよう、塗布回数1~16回目の結果のみを示し、濾紙上に塗布された薬液を確認しやすいよう、薬液が塗布された部分を点線で囲み、さらに得られた結果を写真撮影したものをグレースケールで示す。いずれの試験者でも同様の傾向が確認できたため、Fig. 5には試験者4が2回目に行った結果を示す。

いずれの製品もほぼ濾紙の中心付近に製剤塗布が確認できるが（黒色破線内側）、後発品I及び後発品IIでは、一部濾紙外への薬液の飛散が確認され（白色破線内側）、いくつかの濾紙上には薬液の塗布が確認できなかった。一方、先発品及び後発品IIIは、すべての濾紙に薬液の塗布が確認され、濾紙外への薬液分布は確認されなかった。以上の結果から、後発品I及びIIは塗布時の塗布部位以外への薬液飛散のリスクがわずかにあると考えられた。

3. 頭皮到達性

Fig. 6及びFig. 7に各製品の頭皮到達性の定量的評価及び視覚的評価の結果を示す。Fig. 6は各製剤を用いたときの試験者間の比較結果を、Fig. 7は各製剤間の比較結果を示す。なお、Fig. 7に示す視覚

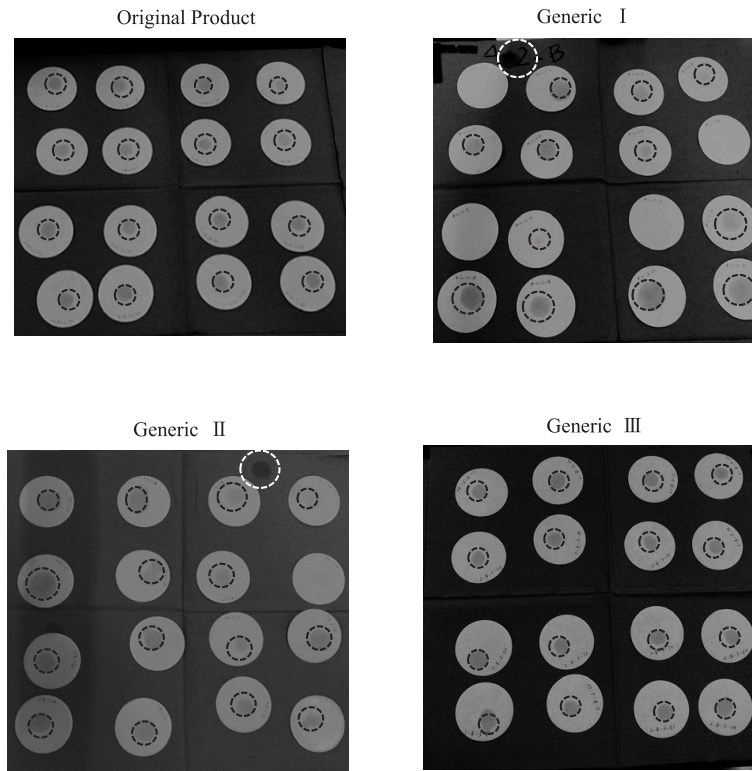


Fig. 5. Scatter images of each minoxidil formulation at application. Conversion of grayscale image from original one was conducted to distinguish the distribution of applied formulation on the inside or outside of filter paper. Dotted circles with black color show applied formulation on filter paper, whereas those with white color represent scattered formulation.

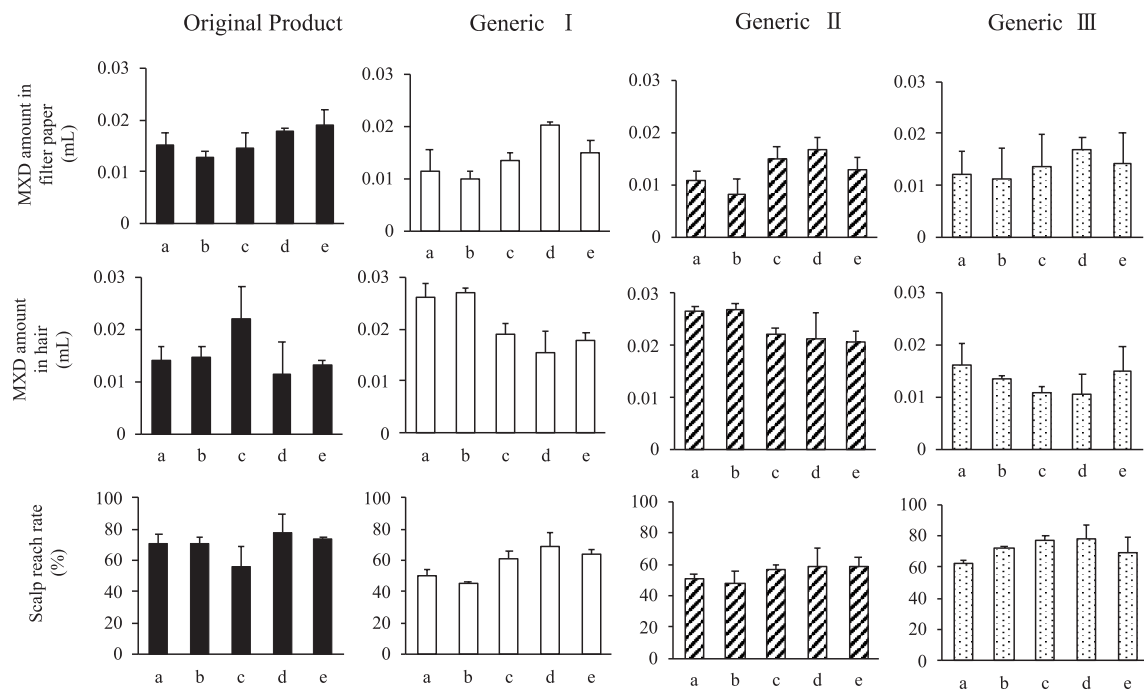
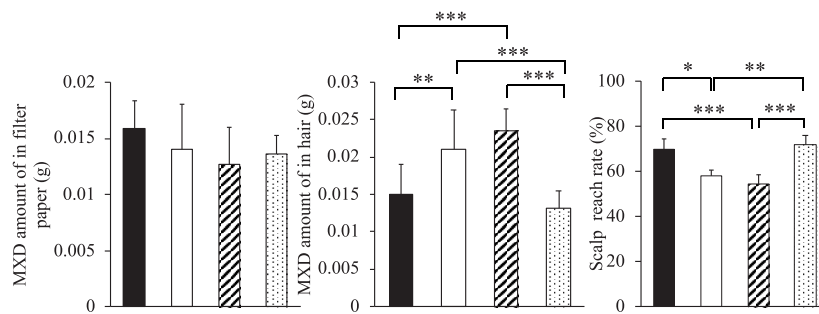


Fig. 6. Quantitative evaluation of reachability of each minoxidil formulation to the scalp surface. a) to e) were the results of five different testers. Columns: ■ original product, □ generic I, ▨ generic II, and ▩ generic III, respectively. mean \pm S.D. ($n = 3$). a) to e) were the results by 5 different testers.



	Original product	Generic I	Generic II	Generic III
1				
2				
3				

Fig. 7. Quantitative evaluation of reachability of each minoxidil formulation to the scalp surface. Columns: ■ original product, □ generic I, ▨ generic II, and ▤ generic III, respectively. mean ± S.D. ($n = 15$). * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$. Visual assessment of reachability of each minoxidil formulation to model scalp surface. The image shows the reachability of the model scalp surface (paper) after applying each minoxidil formulation. The result of the examiner #5 is shown as a representative example. The test was performed in triplicate.

的評価は、試験者5名の結果に大きな相違がなかったため、代表的なものとして試験者5の1回目の結果を示した。

試験者間で同一製剤を用いた頭皮到達性に差は認められなかった (Fig. 6)。一方、先発品及び後発品Ⅲの頭皮への到達性 (%) は同程度であったが、後発品Ⅰ及びⅡは先発品及び後発品Ⅲに対して有意に低値を示した (Fig. 7)。前述したように、先発品、後発品Ⅰ、Ⅱ及びⅢの容器吐出口の直径はそれぞれ、8 mm, 18 mm, 18 mm 及び 6.5 mm であり、後発品Ⅰ及びⅡの容器吐出口の直径は、先発品の2.3倍、後発品Ⅲの2.8倍である。したがって、後発品Ⅰ及びⅡは、先発品及び後発品Ⅲに比べ、塗布時に頭髮に接触する面積が大きいため、頭皮への到達性が低くなったと考えられる。

また、視覚的評価 (Fig. 7) においては、先発品及び後発品Ⅲは塗布面積内に一定間隔で塗布できている様子が観察されたのに対し、後発品Ⅰ及びⅡでは、不均一であり、部分的に塗布出来ていない箇所も認められた。これらのことから、容器吐出口の直径が大きいと、塗布時に製剤が頭髮に付着し、十分な量の製剤が頭皮に到達されず、期待した効果が得られないリスクがあると考えられた。壮年性脱毛症における脱毛や薄毛には、前頭部や頭頂部における脱毛の程度により、いくつかのパターンが報告されている⁶⁾。したがって、比較的毛量が多い患者もいること、また、薄毛治療は若年からの対処が望ましいと言われていることから、比較的毛量が多い患者を想定した試験を実施した。今回の結果から、薄毛患者の中でも比較的毛の量が多い患者にとっては、容

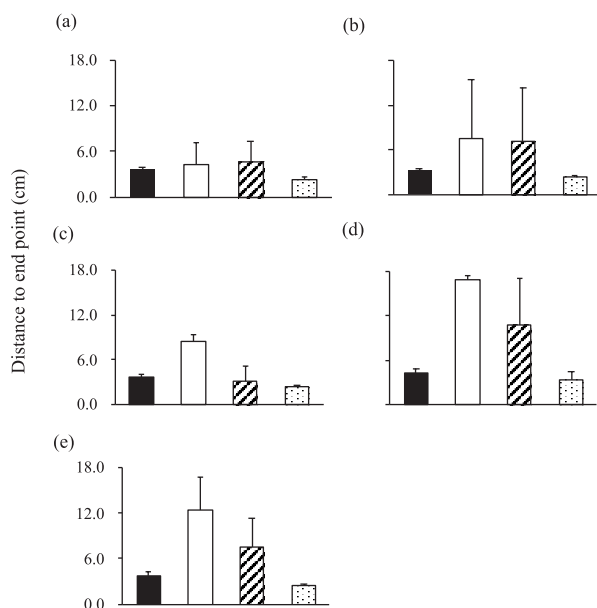


Fig. 8. Dripping properties of each minoxidil product (data by tester). a) to e) were the results by 5 different testers. Columns: ■ original product, □ generic I, ▨ generic II, and ▩ generic III, respectively. Mean ± S.D. ($n=5$).

器の形状により頭皮に製剤が到達しにくい可能性が示唆された。

4. 薬液のダレやすさ

各製品の薬液のダレやすさの結果を Fig. 8 に示す。後発品 I 及び II は、先発品及び後発品 III と比較して、塗布後の製剤のダレによる移動距離が長く、製剤が液ダレしやすい傾向が認められた。また、後発品 I 及び II は、いずれの試験者及び試験回数においても、ばらつきが認められたことから、一回塗布量の不均一性、すなわち、塗布時に一度に多くの量が吐出された際に、液がダレやすくなると推察された。実際の頭皮では、塗布後の製剤の皮膚への浸透や毛髪への付着が想定されたため、今回の実験では、塗布後の製剤の浸透を除いた条件で、塗布後の製剤のダレやすさを評価するため、実際の頭皮ではなく TLC 板のアルミニウム面を用いた。なお、各製品の同一量 (40 μ L) を滴下した際の薬液の移動距離は、先発品、後発品 I、II 及び III がそれぞれ、8.7 cm, 9.2 cm, 9.3 cm 及び 8.8 cm であり有意な差は認められなかった。この結果と Fig. 8 における異なる試験者であっても薬液の距離にばらつきが小さい結果は、液ダレのばらつきが、製剤物性ではなく、容器構造の違いに起因することを示唆するものと考えられた。

結 論

各ミノキシジル製剤からの薬液充填量、頭皮到達性はノズル形状が異なることで、統計的に有意な差が認められた。また、液ダレのしやすさも製品によっては、バラツキが大きいものがあった。ミノキシジル外用剤では 1 回 1.0 mL を 1 日 2 回塗布とするとの用法用量が定められているものの、製品によっては、計 1.0 mL を塗布できない、また、1.0 mL を塗布できても十分量が頭皮へ到達できない可能性が考えられた。また、液ダレは一度に多くの薬液が吐出されることにより起こると推察される。患部からの液ダレによって、誤飲や目への混入等の安全性面のリスクが懸念される。したがって、OTC 医薬品のように消費者が自ら選択し、購入・使用できる医薬品、特にミノキシジル製剤のような過剰使用により毒性が懸念される製剤に関しては、安全かつ有効に使用するために、薬液のみならず、適切な容器設計及び評価が重要であると考えられた。また、後発品に関する情報収集や実際の問題点の提起は、薬剤師が生活者へ OTC 薬を推奨する際の情報提供の礎になると思われる。なお、著者の主観が入ったことは否めないが、読者の分かりやすさのため、各製品の

TABLE III. Summary of differences for each minoxidil product.

	Original product	Generic I	Generic II	Generic III
Type of container	Container A	Container B	Container B	Container C
Accuracy of filling volume (1.0 mL) * ¹	○	○	○	×
Accuracy of single application amount * ²	○	×	×	○
Difficulty of scatterbility of the minoxidil solution * ³	○	○	○	○
Reachability to the scalp * ⁴	○	×	×	○
Difficulty of dripping properties of minoxidil solution * ⁵	○	×	×	○

○ : good, × : poor.

Criteria of "good": *¹ more than 1 mL of filling volume with less than 2% CV in Fig. 4, *² Linearity decreasing volume in Fig. 3, *³ No scatter by visual observation, *⁴ more than 60% of scalp arrival rate in Fig. 7, *⁵ Short distance to endpoint with less variation in Fig. 8.

評価結果を Table III にまとめて示す.

利益相反

なお、本論文に関して、開示すべき利益相反関連事項はない。

引用文献

- 1) Interim report from the Panel on the Rationalization of Non-prescription Drug Approval Reviews, "Overview of OTC drugs in Self-medication" (November 8, 2002): <<https://www.mhlw.go.jp/shingi/2002/11/s1108-4.html>>, cited 26 December, 2019, (written in Japanese).
- 2) Director notification of Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare (PFSB/ELD 1121 notification No. 12, November 21, 2014): <<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/0000092760.pdf>>, cited, 26 December, 2019 (written in Japanese)
- 3) Bioequivalence testing guideline for generic drugs of topical formulations (PFSB/ELD notification No. 1122404, November 24, 2006): <https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tb3259&dataType=1&pageNo=1>, cited, 26 December, 2019 (written in Japanese)
- 4) Bioequivalence testing guidelines for generic drugs (PFSB/ELD 0229 notification No. 10, 29 February, 2012): <<https://www.pmda.go.jp/files/000160026.pdf>>, cited, 26 December, 2019 (written in Japanese)
- 5) S. Otomo, Hair growth effect of minoxidil, *Folia Pharmacol. Jpn.*, **119**, 167–174 (2002).
- 6) I. Takashima, M. Iju, M. Sudo, Alopecia androgenetica—Its incidence in Japanese and associated conditions, *Hair Research*, 287–293 (1981).