PTP 開封性に及ぼすファクターの研究

○久保田 清（第一三共(株) 製薬技術本部 製剤技術研究所）

村田 実希郎（横浜薬科大学 臨床薬学科 薬剤学研究室）

定本 清美（横浜薬科大学 臨床薬学科 薬理学研究室）

Study of the factors which gives it to PTP opening characteristics

Kiyoshi KUBOTA (Daiichi Sankyo Co., Ltd.),

Mikio MURATA (Yokohama College of Pharmacy),

Kiyomi SADAMOTO (Yokohama College of Pharmacy)

1. はじめに

薬物治療の危機管理では「あらゆる状態の患者が自身で服薬できること」が重要となるため、特にハンディキャップのある患者に対して薬剤の使用性を確立することが製剤・包装分野での課題となっている。手指機能に関しては、定本らの研究¹⁾があるが、今回、医薬品の汎用包装形態であるPTPにおける薬剤の取出し易さ（開封性）について、官能評価をベースにPTPサイドの様々な要因の影響を調査したので報告する。

【今回の研究の目的】

- PTP側の要因として
 - 底材の僅かな剛性の違いを検出できるか？
 - 比較的硬い底材の平均的なNRSは？
 - 空隙率の違いはどのように影響するか？
- ばらつきの大きな官能評定で有意な結果を得るために必要となるパネラー（データ）の数
- 薬剤を取出すまでのプロセスを分解して評価できないか（トータルの取出し性を表す指標）？
（底材：PTPのポケット成形材料）

階に分けて、それぞれの官能評点から総合的な取出し性を表す(3角レーダーチャートの面積)。

記号	製剤	フィルム
S1	プラセボー小	VSL4610N PVDC 積層 330 μ m
S2	プラセボー小	VSL4620 PVDC 積層 280 μ m
M1	プラセボー中	VSL4610N PVDC 積層 330 μ m
M2	プラセボー中	VSL4620 PVDC 積層 280 μ m
L1	ビオフェルミン	VSL4610N PVDC 積層 330 μ m
L2	ビオフェルミン	VSL4620 PVDC 積層 280 μ m

図1 官能評価用サンプル

ポケットの肉厚・材質毎で共通

VSL4610N PVDC積層 330 μ m (n=30)					VSL4620 PVDC積層 280 μ m (n=30)				
	MEAN	S.D.	Min	Max		MEAN	S.D.	Min	Max
天面	203	6.4	193	216	天面	164	5.5	150	172
側面	182	9.7	165	195	側面	155	7.1	142	173
コーナー	155	8.1	142	173	コーナー	113	5.4	103	124

2. 方法

【実験1 管理された水準の検出力調査】

図1に示す6種類のサンプル(水準:材質2種、ポケット内空隙率3種)について、28名のパネラーが1回の官能評価3種類×4回繰返す(1つのサンプルについてn=56の評価データ)。図2サンプル割付により実験を進めていき、データ数14, 28, 42, 56についてサンプル間でスチューデントt検定を行い、材質、空隙率の違いが検出されるデータ数を調査。

【実験2 デザインと新評価法】

ポケット材質(金型)を共通とし、成形条件のみコントロールして、ポケット高さ、肉厚を変えたサンプル3(4)種を試製。錠剤取り出しまでを3段

NRS (Numeric Rating Scale)

- 0 : 取出せない
 1,2 : 極めて取出し難い
 3,4 : やや取出し難い
 5,6 : 取出し易くも、取出し難くもない
 7,8 : やや取出し易い
 9,10 : 極めて取出し易い

試験の繰返し 1,2群とも 各14名

1 群 ①→⑤→②→⑥
2 群 ③→⑦→④→⑧
サンプル群

	S1	S2	M1	M2	L1	L2
①	✓		✓		✓	
②	✓			✓	✓	
③	✓		✓			✓
④	✓			✓		✓
⑤		✓	✓		✓	
⑥		✓		✓	✓	
⑦		✓	✓			✓
⑧		✓		✓		✓

図2 官能試験評価用サンプル割付

3. 結果と考察

【実験1 管理された水準の検出力調査】

表1より材質の違いについては、錠剤形状(大、中、小)によらず、明確な有意差が検出された。空隙率の影響については、L2以外の組み合わせで、S1・M1, S2・M2の組み合わせでは有意差を認めず、この範囲での(錠剤寸法)空隙率は出し易さに影響しないと考えられた。

L2のNRSが大きく、他のサンプルとの比較で明確な有意差を認めた。L1の材料が硬く、また錠剤が大きいことから変形したポケットが錠剤を挟み込んだことが推察された。

図2よりデータ数14, 28, 42では、サンプル間の有意差が出きっていない。一方、56では有意差のついていないが水準は0.43以上と明らかに大きくほぼ漸進化しており、これ以上サンプルを増やしても新たな傾向は認められないと考えられる。(官能評価には、n=50程度が必要)

表1 平均NRS (n=56) とシュートン検定結果

	S1 4.8	S2 5.9	M1 5.1	M2 6.1	L1 5.9	L2 7.7
S1		0.006 **	0.431	0.001 **	0.008 **	0.000 **
S2			0.033 *	0.610	1.000	0.000 **
M1				0.009 **	0.042 *	0.000 **
M2					0.625	0.000 **
L1						0.000 **
L2						

t-test	n=14	n=28	n=42	n=56
	$\alpha=5\%$	$\alpha=1\%$	$\alpha=5\%$	$\alpha=1\%$
S1 vs S2	0.059	0.009 →*	0.0105 *	0.006 **
S1 vs M1	0.358	0.440	0.523	0.431
S1 vs M2	0.079	0.019 →*	0.005 →	0.001 **
S1 vs L1	0.234	0.033 →*	0.077 ←	0.008 →
S1 vs L2	0.000 **	0.000 **	0.000 **	0.000 **
S2 vs M1	0.272	0.041 →*	0.029 *	0.033 *
S2 vs M2	0.704	0.798	0.787	0.610
S2 vs L1	0.578	0.767	0.522	1.000
S2 vs L2	0.046 *	0.013 *	0.000 →	0.000 **
M1 vs M2	0.401	0.078	0.015 →*	0.009 →
M1 vs L1	0.669	0.116	0.186	0.042 *
M1 vs L2	0.001 **	0.000 **	0.000 **	0.000 **
M2 vs L1	0.793	0.953	0.378	0.625
M2 vs L2	0.009 **	0.008 **	0.000 **	0.000 **
L1 vs L2	0.017 *	0.011 *	0.000 →	0.000 **

図2 データ数とシュートン検定結果

【実験2 デザインと新評価法】

実験1の結果より、PTPより薬剤を取出すときの感覚は複数の要因によることから、パネラーの手法の違いなどによっても、評点が分かれる。すなわち、単純なNRSでは、取出し易さ・難さを説明しきれていない。そのため、3つの段階を3つの要素として、それぞれに対する要因を推定した。

3要素の内容は

- ・A軸: ポケットを変形させて薬剤を押し始めるまで
- ・B軸: アルミを破るまで
- ・C軸: 薬剤を排出するまで

3要素のNRS 評点の目安

NRS	A軸: 初期のポケット変形	B軸: アルミ箔を押し破る迄	C軸: 薬の取り出し
0	薬に当たるまでポケットを変形できない	アルミを押し破るところまでポケットを変形できない	取り出せない 薬を排出できない
1	極めて変形しにくい 硬い 指が痛い	極めて破りにくい 硬い 指が痛い	極めて取り出しにくい 硬い 指が痛い
2	やや変形しにくい やや硬い やや指が痛い	やや破りにくい やや硬い やや指が痛い	やや取り出しにくい やや硬い やや指が痛い
3	変形しやすくも 変形しにくくもない	破りやすくも 破りにくくもない	取り出しやすくも 取り出しにくくもない
4	やや変形しやすい やや柔らかい 指への抵抗がほとんどない	やや破りやすい やや柔らかい 指への抵抗がほとんどない	やや取り出しやすい やや柔らかい 指への抵抗がほとんどない
5	極めて変形しやすい 柔らかい 指への抵抗がまったくない	極めて破りやすい 柔らかい 指への抵抗がまったくない	極めて取り出しやすい 柔らかい 指への抵抗がまったくない

総合評点: レーダーチャートの面積 $\propto$ PTPから薬剤の取り出し易さ

3点の座標 A, B, C軸の評点をa, b, c とするとそれぞれの座標

Aの座標を(0, 0)として B (-0.866b, -a-0.500b) C (0.866c, -a-0.5c) より

面積 = $\frac{1}{2} \times \text{ABS}[(-0.866b \times (-a-0.5c)) - (-a-0.500b) \times 0.866c]$ ABSはカッコ内の絶対値

A, B, C軸とPTP特性との関係

- ・A軸: ポケットを変形させて薬剤を押し始めるまで
 - ✓ ポケット形状(径)が影響 小さいと点圧が大きくなる
 - ✓ ポケット天面、R部の肉厚並びに底材の剛性(硬さ)が影響
 - ✓ 圧点の集中とポケットの剛性の複合的要因で、指への応力が決まる
 - ✓ 高空隙率が影響 空隙大→変形大 逆の場合は仕事量が少ない→影響小
- ・B軸: アルミを破るまで
 - ✓ A軸と同じ影響に加え、アルミの破れ易さ(アルミ箔の厚み、粘り)
 - ✓ 高さ、体積空隙率が大きい場合 ポケットの大きな変形も必要になり、この場合ポケットR部、側面の肉厚と底材の剛性が重要
 - ✓ アルミ箔が破れたときの応力の緩和[明確な降伏値]が無い場合、指への応力が継続して、官能的には出し難さを感じ易い
- ・C軸: 薬剤を排出するまで
 - ✓ 変形したポケットが薬剤を挟み込んだり、破れたアルミ箔がスムーズな排出を阻害したりする **ピンチ力の小さなパネラーには最も重要**
 - これを防止するために、適度な体積空隙率と破れやすく"コシ"の弱いアルミ箔の設計が必要

参考文献

- 1). Kiyomi Sadamoto, et al : The effect of pinch strength to the ability of opening medical package in patient with Rheumatoid Arthritis Human Engineering Vol. 48, No4 204-206 (2012)