

## 無包装状態の保存によるケトプロフェンテープの粘着特性変化とその原因に関する検討

宮崎玉樹<sup>#</sup>, 菅野仁美, 白井明子, 阿部康弘, 安藤大介, 山本栄一, 吉田寛幸, 伊豆津健一

### Changes in the Adhesive Properties of Ketoprofen Tape during Storage Without Packaging and their Causes

Tamaki Miyazaki<sup>#</sup>, Hitomi Kanno, Akiko Usui, Yasuhiro Abe, Daisuke Ando, Eiichi Yamamoto, Hiroyuki Yoshida, Ken-ichi Izutsu

This study aimed to investigate possible changes in the adhesive properties of medical ketoprofen (KPF) tape several days after opening the bag for use. For all 11 currently available brands in Japan, the product is distributed in packages containing seven sheets of KPF tape in one bag, meaning some of the sheets might be left in an open bag for several days. Since the KPF tape formulation contains highly volatile excipients, changes in the composition of the adhesive layer over time, and concomitant changes in quality can be expected after opening the bag. Furthermore, two of the 11 products purchased showed visible KPF crystals in the adhesive layer even when the product was opened for the first time. The amount of crystallization remarkably increased when the sheets of KPF tape were stored without the bag. After opening the bag, highly volatile excipients such as *l*-menthol, dibutylhydroxytoluene and crotamiton vaporized from the tape. X-ray computed tomography revealed that a greater amount of crystallization occurred at the interface with the backing rather than with the liner in the adhesive layer. The nonhomogeneous distribution of crystals suggested that KPF crystallization progressed with the transfer of volatile excipients through the knit backing. Further, the X-ray computed tomography images showed that the crystals reached the adhesive surface as they increased in size. Results from probe tack testing demonstrated that the tack of the product containing KPF crystals decreased during its storage without the bag: from  $6.8 \pm 0.3 \text{ N/cm}^2$  (initial) to  $5.9 \pm 0.9 \text{ N/cm}^2$  (7 days) and  $4.4 \pm 1.2 \text{ N/cm}^2$  (28 days). Physically, the reduction in tackiness was due to a decrease in the adhesive surface area that contacted the test probe because of crystallization near the surface. Moreover, from the perspective of quality control, the presence of crystals on the order of a millimeter in size near the adhesive surface where it contacts with skin might not be desirable. Some KPF tape products showed no obvious crystals even after storage for 3 months, suggesting that an appropriate composition of excipients might help retain KPF in a molecular state. When choosing a tape formulation, it is important to consider its physical stability during both the shelf life and the period after opening the bag until all the sheets of KPF tape are used. In addition, patients should follow instructions to store the products appropriately, and use the sheets of KPF tape within a short time period after opening the bag.

Keywords: ketoprofen tape, without packaging, crystallization, adhesive strength, tape formulation

<sup>#</sup> To whom correspondence should be addressed:

Tamaki Miyazaki; Division of Drugs, National Institute of Health Sciences, 3-25-26 Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki, Kanagawa, 210-9501, Japan; Tel: -81-44-270-6509; Fax: +81-44-270-6511; E-mail: miyazaki@nihs.go.jp

## 1. 緒言

2015年6月に閣議決定された「経済財政運営と改革の基本方針2015」において、後発医薬品の数量シェアを2018年度から2020年度末までのなるべく早い時期に80%以上とする目標が掲げられた。医療用ケトプロフェン(KPF)テープについても先発医薬品からの切り替えが徐々に進み、販売総額が低下傾向を示しているものの、国内の皮膚外用薬市場においては、売り上げの約2割を占めている<sup>1)</sup>。2021年10月現在、KPFテープは先発医薬品1銘柄と後発医薬品10銘柄が流通しており、薬剤別に見た非ステロイド性抗炎症薬貼付剤の中では処方量が最多である<sup>2)</sup>。後発医薬品の数量シェア拡大の目標が継続される中(「経済財政運営と改革の基本方針2021」, 2021年6月18日)、後発医薬品の品質・有効性・安全性の確保が引き続き求められている。

先に述べたようにKPFテープは処方される機会が多く、かつ、銘柄の多様性が高いためか、製剤特性を製品間で比較検討した報告が多い<sup>3-13)</sup>。同じ先発医薬品を標準製剤として開発されたKPFテープであっても、水蒸気透過性や伸縮性、粘着力など使用感に関わる特性や*in vitro*の薬物放出性などが、銘柄によって異なる。例えば、著者らが行った粘着性の検討では、180°ピール粘着力は0.4~1.0 N/cm、プローブタックは2.0~7.2 N/cm<sup>2</sup>、傾斜式ボールタックは20(参考値重量:16.3 g)~25(参考値重量:31.9 g)と、最小値と最大値に2倍かそれ以上の違いが見られた<sup>12)</sup>。また、その検討を行った際、購入時既に膏体面に結晶の析出が認められる製品があること、結晶が目視で確認された製品は未開封で室温保存しても、わずかではあるがタックが経時的に低下する傾向を示すことに気付いた。Azumaらも、結晶の析出したKPF製剤が流通していることを報告している<sup>11)</sup>。

膏体が粘着層と薬物含有層を兼ねている、いわゆるマトリックス型貼付剤には、徐放性の付与を目的とし、薬物結晶が混在するように戦略的な製剤設計がなされている製品がある<sup>14,15)</sup>。しかし、結晶が認められたKPF製剤は、開封時に肉眼で確認できる結晶析出の程度が試料ごとに異なっただけで、保存中の増加も見られたことから、意図的に設計されたものではないと考えられる。有効成分が膏体に溶解した状態であるように設計された製剤でも、何かしらの原因により結晶化が進行する可能性がある<sup>16,17)</sup>。モデル製剤を用いた検討では、有効成分の結晶化が薬物の放出性<sup>18,19)</sup>や膜透過性<sup>20,21)</sup>、粘着力<sup>22)</sup>に影響を及ぼしたと報告されている。

現在国内で流通している11銘柄のKPFテープはいずれも、一袋が7枚入りの包装単位となっている。薬袋は、アルミニウムとポリエチレンあるいは紙からなる複合フィルム製である。開封後は袋の口を閉めて室温で気

密保管するように注意喚起されているが、通常は1日に1回貼付であることから、使い切るには数日を要する。また、テープを取り出す度に袋の口を開けるため、毎回、周囲の環境に暴露される。KPFパップでは袋から取り出し後、約5時間で膏体中の水が蒸発し、薬物の皮膚透過性が低下したとの報告がある<sup>23)</sup>。テープ剤の膏体は水を含まないが、開封された製剤の経時的な品質変化は、未開封のまま保存した場合とは異なる可能性が推測された。そこで、膏体中に結晶が析出していた製品を含め、無包装状態で保存した際の製剤の変化について、外観、製剤重量及び粘着力に着目した検討を行った。

## 2. 方法

### 2.1. 試料

貼付剤は、皮膚に密着した膏体から有効成分が経皮吸収されることで効果を発揮する。そのため、膏体に使用される粘着剤などの添加物は、製剤特性の決定に大きく関与する。インタビューフォーム(IF)に記載されている添加物の情報から、11銘柄の医療用KPFテープは、膏体成分の組み合わせとして6種類に分類された。さらに、開封時の外観観察及び無包装状態で7日間、室温放置した際の重量変化測定を予備的に行い、残存有効期限も考慮したうえで、膏体成分の異なる次の3製品(用量40 mg, 製剤A, B及びC)を選択した。なお、重量変化は、膏体重量に対する百分率で評価した。

製剤A: 結晶の析出なし、重量変化は約4%、残存有効期限は17カ月

製剤B: 結晶の析出あり、重量変化は2~3%、残存有効期限は16カ月

製剤C: 結晶の析出なし、重量変化は5%以上、残存有効期限は16カ月

また、KPF原末とジブチルヒドロキシトルエン(BHT)は市販の試薬特級品(富士フィルム和光純薬株)、ミリスチルアルコールは試薬1級品(関東化学株)、クロタミトンはLKT Laboratories社の試薬を使用した。

### 2.2. 保存方法

KPFテープを無包装及び未開封状態で、25℃/60%相対湿度(RH)に設定した恒温恒湿器内で保存した。無包装状態のテープは剥離紙(ライナー)を付けたまま、互いに重ならないよう、恒温恒湿器内に張った糸にダブルクリップを用いて吊るした状態で保存した。

### 2.3. 製剤の観察

外観は主に、ライナーを付けたままの製剤を目視により観察した。また、目視観察の後にライナーを取り除き、製剤全体の膏体面を真上からデジタルカメラ(DSC-

RX100M6, ソニーマーケティング(株)で撮影した。得られた画像につき、画像解析ソフトWinROOF2018(三谷商事(株))を用いて、結晶が確認できた面積を半定量的に解析した。

さらに、析出した結晶の形状を観察するため、デジタルマイクロスコープ(RX-100, (株)ハイロックス)及び電子顕微鏡(TM3030Plus, (株)日立ハイテク)も適宜使用した。電子顕微鏡を用いた際は、目視で結晶が確認できた箇所を中心に、ベルトポンチを用いて打ち抜いた直径12mmの製剤を両面シールで試料台に貼り付け、ライナーを剥離後、膏体面の観察に供した。

製剤の内部は、目視で結晶が確認できた箇所を含む約5mm×25mmの製剤切片をメスで切り取り、高分解能三次元X線顕微鏡nano3DX(X線CT, (株)リガク)で観察した。X線源には、Cu K $\alpha$ 線(40kV, 30mA, 1.54Å)を用いた。

## 2.4. 重量測定

テープ重量は、保存試料を恒温恒湿器から取り出し、約23℃/なりゆき湿度(40~60%RH)の実験室環境と平衡になるように1時間放置した後、秤量した(PG2002-S, メトラー・トレド(株))。

## 2.5. ガスクロマトグラフィー質量分析(GC/MS)

無包装状態での保存において顕著な重量減少が認められた製剤Cを代表として選択し、揮散した成分をGC/MSで確認した。ベルトポンチを用いて打ち抜いた直径10mmの製剤をヘッドスペースバイアル中で加温し、気層中に揮散した成分を分析する、平衡ヘッドスペース法を用いた。GC/MSの測定条件は以下のとおりである。

GC/MS装置:7890B/5977B(アジレント・テクノロジー(株))

カラム:DB-WAX UI(0.25mm ID×30m, 膜厚0.50 $\mu$ m, アジレント・テクノロジー(株))

キャリアガス:ヘリウム(0.5mL/分)

ヘッドスペースオープン温度:80℃(平衡化時間20分)

カラム温度:80℃で2分間保持した後、220℃まで20℃/分で昇温し、1分間保持した。続いて240℃まで5℃/分で昇温し、5分間保持した。

注入口温度:200℃

スプリット比:50:1

イオン化法:電子イオン化法(70eV)

## 2.6. 結晶成分の確認

### 2.6.1. 示差走査熱量(DSC)測定

清浄なピンセットを用いて製剤から採取した膏体約4mgを、ピンホールの開いた蓋付きのアルミパンに量

り取り、示差走査熱量計(DSC 250, ティー・エイ・インストルメント・ジャパン(株))を用いて、窒素気流下、20℃/分の昇温速度で測定した。

### 2.6.2. X線回折(XRD)測定

清浄なピンセットを用いて製剤から採取した膏体をシリコン単結晶製の無反射試料板に載せ、5~40°2 $\theta$ の範囲でXRDパターンを測定した(MiniFlex 600, (株)リガク)。X線源には、Cu K $\alpha$ 線(40kV, 15mA, 1.54Å)を用いた。

## 2.7. 粘着力試験

### 2.7.1. プローブタック試験

ベルトポンチを用いて直径16mmに打ち抜いた製剤につき、(株)イマダ製の電動計測スタンド(EMX-1000N-FA)とフォースゲージ(ZTA-5N)、プローブタック試験治具(MED-IS-20N)を用い、日局のプローブタック試験法に準じて行った。

### 2.7.2. 傾斜式ボールタック試験

(株)安田精機製作所のボールタックテスター(183-BT)を用い、日局のボールタック試験法に準じて行った。また、ボールが粘着面に30秒以上とどまった場合を、停止と判定した。

## 3. 結果

### 3.1. 製剤の観察

#### 3.1.1. 開封時

予備的な検討のために購入したKPFテープの残存有効期限は、すべての製剤で9か月以上あったが、2製品において、膏体面に幅が約0.1mmの白みを帯びた線が複数、目視で確認された。この2製品のうち、残存有効期限が16か月と長い方(製剤B)を選択し、以下の検討を行った。なお、膏体面に白みを帯びた線が確認された2製品の使用期限はどちらも18か月である。その他の9製品では、ライナーの切れ目と一致する箇所に、背割れ加工時に付いたと推測される薄い筋が確認されただけであった。

Fig.1Aに、ライナーを取り除いた製剤Bの膏体面の様子を示す。白みを帯びた線は、ライナーの切れ目と一致する辺りやテープの縁で比較的多かった。目視で線状に見えた物質を電子顕微鏡で観察したところ、針状の結晶が複数並んでいる様子が認められた(Fig.1B)。

さらに、膏体中の結晶の析出部位を確かめるため、X線CTを用いた撮影を行った。X線CTは、対象物を回転させながら連続的に撮影したX線画像をコンピューターで再構成処理し、内部構造を得る手法である。電子密度が高いものほどX線を透過しにくく、再構成画像では白く表現される。テープ断面画像のFig.1Cでは、支持体

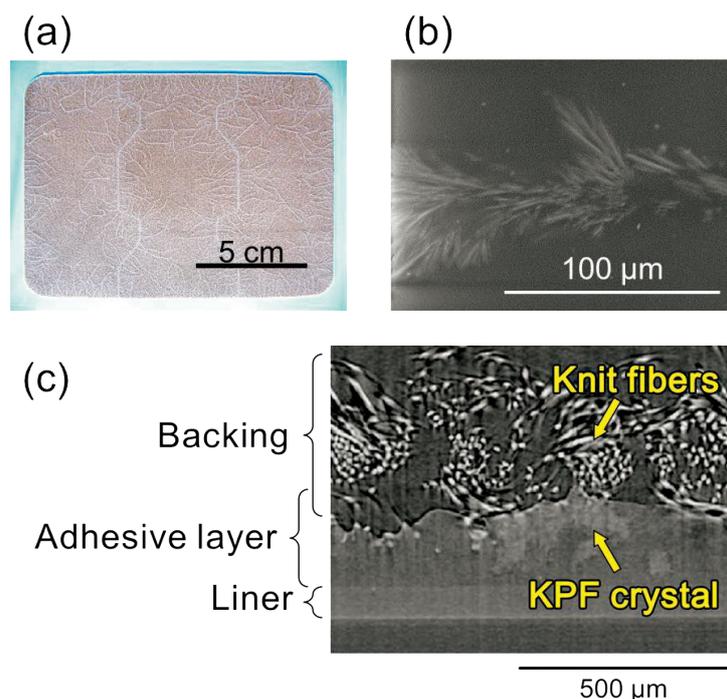


Fig. 1 Precipitated crystals in KPF tape B

(a) appearance of the adhesive surface when the package was opened, (b) electron microscope photograph of the crystal, (c) X-ray CT image of the cross section of the tape.

に使用されているニット繊維の密度が最も高く、湾曲した白い線あるいは白い粒（断面方向）として写っている。画像の下端及びニット繊維間の空隙に含まれる空気層はX線が素通りするため、黒く写っている。KPF結晶は、析出して密度が高くなったことで周囲の膏体よりもやや明るく写り、存在が確認された。撮影箇所を変えて数ポイント観察したところ、Fig. 1Cのポイントも含め、結晶は膏体と支持体の界面に多く析出していることがわかった。ただし、成長した結晶には、ライナーにまで達しているものもあった。

### 3.1.2. 経時的変化

約1カ月の試験期間中、無包装状態で保存した製剤Bでは、膏体面に占める結晶の面積が経時的に増加する傾向が見られた。画像解析による半定量的な測定において、膏体面に占める結晶の面積は、開封時には約14%であったが、7日後には直径が約3～5 mmの白みを帯びたスポットも複数認められ、約18%に広がった（図表は示さず）。スポットは、微細な結晶が多数まとまって析出したものであることが、デジタルマイクロスコープを用いた観察からわかった。28日後、スポットの数と面積が増えると共に、複数の針状結晶が並んで析出した線状の幅は約2倍になり、透明なライナー越しでも視認が容易になった。膏体面に占める結晶の面積は、約27%に増加していた。他方、未開封の場合には、28日以内に顕著な変化は見られなかった。ただし、3カ月以降、使用期限

に至るまでの長期的な観察では、次第に結晶が増加する様子が認められた。

なお、開封時に肉眼で結晶が観察されなかった製剤A及びCでは、それぞれ使用期限の2年及び1.5年に至るまで、結晶の析出が確認されなかった。

### 3.2. 結晶成分の確認

製剤Bの膏体についてDSC測定を行ったところ、結晶が見られない箇所から採取した膏体のDSCサーモグラムには熱的变化が観察されなかったが、目視で結晶が認められた箇所から採取した膏体のDSCサーモグラムには、95.3℃に吸熱ピークが認められた（Fig. 2）。これは、試薬KPFの融点96.7℃と極めて近似した値であった。膏体中で融点がやや低くなったのは、添加物の混在による融点降下あるいは結晶化度の低さが原因と考えられた。

また、Fig. 3に示すように、結晶を含む膏体のXRDパターンには、KPFの特徴的な回折ピーク（ $2\theta = 6.4, 13.1, 14.3, 17.3, 18.3, 20.0, 22.0, 22.8, 26.0, 27.1, 27.9, 28.4, 29.4, 32.6, 34.5, 36.2, 36.6, 38.3, 38.8$ 及び $39.5^\circ$ ）との誤差が $0.5^\circ$ 以内で一致する複数のピークが認められた。一方、結晶が見られない箇所から採取した膏体では、ハローパターンのみが観察された。なお、KPFの特徴的な回折ピークの $2\theta$ 値は、図の下部に示したPowder Diffraction File (PDF) #00-038-1582を参照した。

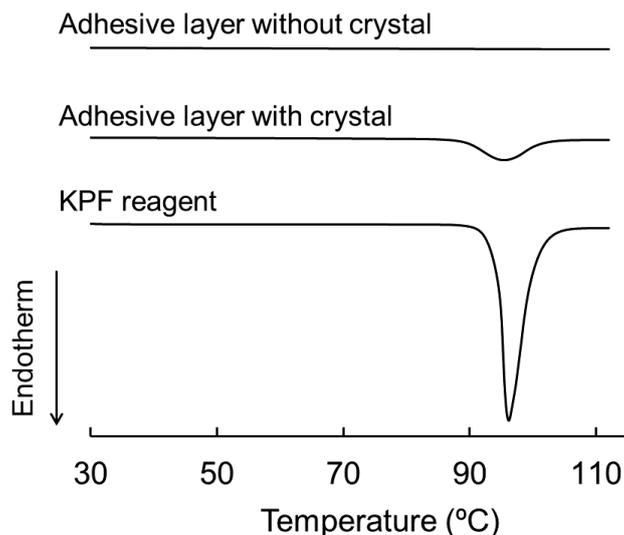


Fig. 2 DSC thermograms of KPF reagent and adhesive layer of KPF tape B

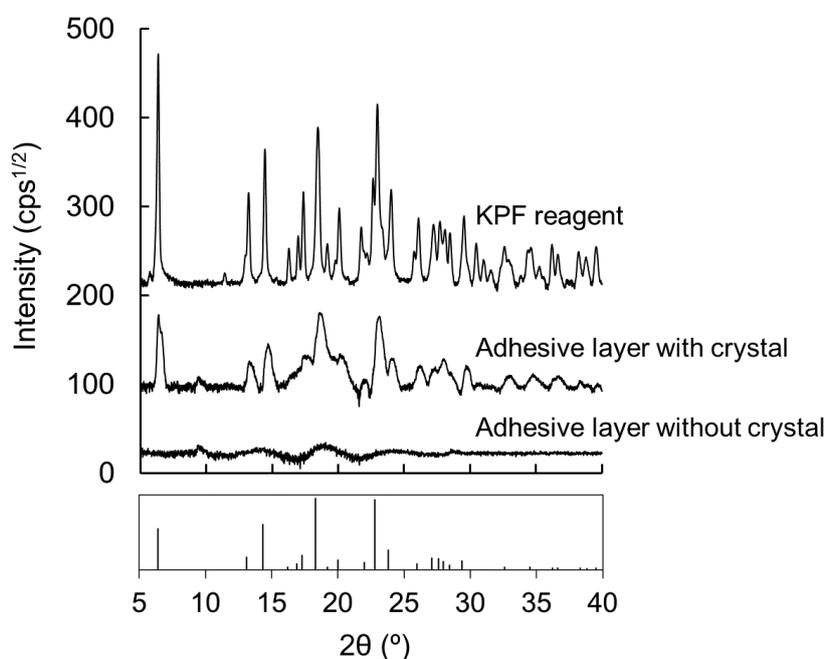


Fig. 3 X-ray diffraction patterns of KPF reagent and adhesive layer of KPF tape B

The pattern from PDF #00-038-1582 is shown at the bottom of the figure.

また、結果は示していないが、製剤A及びCでは、結晶が析出しやすいと考えられる背割れ及び製剤の縁近傍から採取した膏体であっても結晶由来のピークは認められず、ハローパターンが観察された。

### 3.3. 製剤重量の変化

無包装状態で3製剤を保存したところ、すべての製剤において重量減少は7日以内に完了し、その後は顕著に変化しなかった。各製剤のIFに記載された膏体重量（製剤A及びB：2g/枚、製剤C：1.4g/枚）を基に算出した変化率は、製剤Aが3.8%、製剤Bが2.6%、製剤Cが

6.4%であった。なお、未開封の場合には、3製剤とも3カ月以内の有意な重量変化は認められなかった。

3製剤の添加物情報をIFで比較したところ、製剤Cには、製剤A及びBに含まれる常温大気圧下で容易に揮発する成分が共通して使用されていた。また、無包装状態での重量減少が最も顕著であったことから、製剤Cを代表として選択し、消失した成分のGC/MS分析を行った。製剤CのIFに記載された添加物（軽質流動パラフィン、*l*-メントール、クロタミトン、メタクリル酸・アクリル酸n-ブチルコポリマー、天然ゴムラテックス、スチレン・ブタジエン合成ゴムラテックス、ミリスチルアル

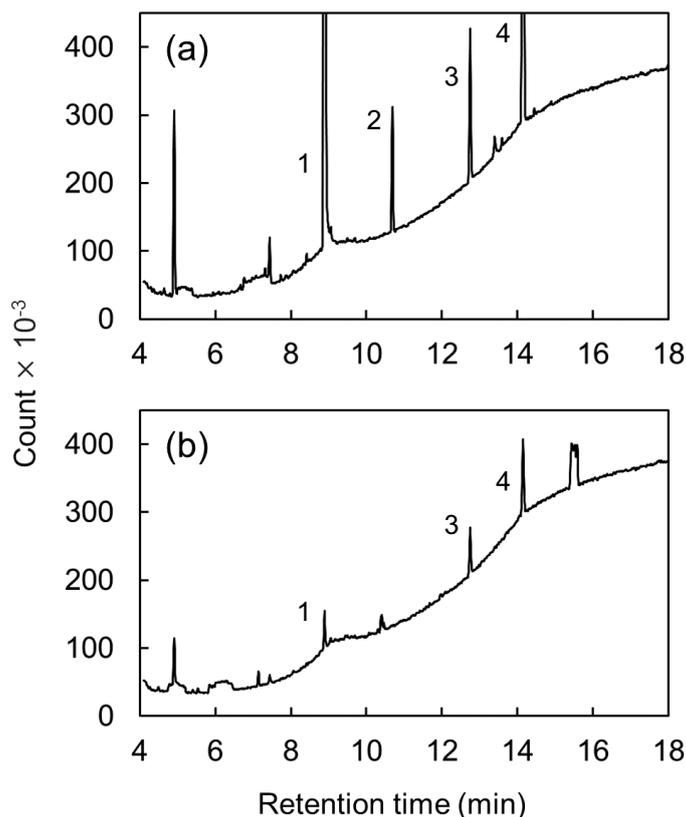


Fig. 4 GC/MS charts of components volatilized from KPF tape C  
(a) at the time of opening the package, (b) after leaving for one month in a laboratory environment  
1, *l*-menthol: 2, BHT: 3, myristyl alcohol: 4, crotamiton

Table 1 Changes in tack during storage at 25°C/60%RH

KPF Tape	Package	Tack (N/cm <sup>2</sup> )		
		Initial	7 days later	28 days later
A	-	3.8 ± 0.3	3.9 ± 0.4	3.9 ± 0.4
	+	-	-	3.4 ± 0.2
B	-	6.8 ± 0.3	5.9 ± 0.9*	4.4 ± 1.2**
	+	-	-	6.1 ± 0.8
C	-	2.0 ± 0.1	2.1 ± 0.2	1.9 ± 0.2
	+	-	-	2.1 ± 0.3

The results are shown as mean and standard deviation (n = 6). Significant differences were analyzed by t-test (\* p ≤ 0.05, \*\* p ≤ 0.01).

コール, BHT, ポリブテン, モノオレイン酸ソルビタン, ポリソルベート80)の中で, 揮発性が高い*l*-メントール, BHT, ミリスチルアルコール, クロタミトンのピークが同定された (Fig. 4 A)。また, 無包装状態で実験室環境 (18~20°C/約20% RHのなりゆき湿度) に1カ月間放置したところ, 開封直後に対して*l*-メントールは0.4%, ミリスチルアルコールは31%, クロタミトンは1.0%に減少し, BHTは不検出となった (Fig. 4 B)。

### 3.4. 粘着力

#### 3.4.1. プローブタック試験

製剤A及びCは包装の有無にかかわらず, 1カ月の観察期間中における結晶の析出は認められず, タックに有意な変化は認められなかった (Table 1)。

一方, 結晶が析出していた製剤Bは, 無包装での保存により経時的にタックが低下し, 初期値との有意差が次第に大きくなった。未開封の場合にも, 平均値は初期値

よりも1割程度低下していたが、有意差は検出されなかった。

#### 3.4.2. 傾斜式ボールタック試験

保存中のタックの低下が顕著であった製剤Bにつき、傾斜式ボールタック試験法で6回の繰り返し測定を行った。開封直後は、日本産業規格 (JIS) のNo. 24 (参考値:  $\phi$  19.1 mm, 28.2 g) ボールを6回、No. 25 (参考値:  $\phi$  19.8 mm, 31.9 g) ボールを4回、停止させた。28日間、無包装状態で保存した試料は、No. 24ボールを6回停止させたが、No. 25ボールは1回も停止させることができなかった。

### 4. 考察

製剤Bにおいて目視で結晶が認められた箇所の膏体は、DSC測定においてKPFの融点に相当する温度領域 (94~97°C) に吸熱ピークを示したこと (Fig. 2)、ブロードではあるがXRDパターンのピーク位置がKPFの特徴的なピークの $2\theta$ 値と複数箇所一致したこと (Fig. 3) から、結晶は有効成分のKPFであると判断された。他方、製剤A及びCは、デジタルマイクロスコブを用いた背割れ直下及び製剤の縁近傍の膏体の観察、DSC測定、XRD測定のいずれにおいてもKPF結晶の存在が確認されなかった。

また、製剤Bを無包装状態で保存すると未開封の場合に比べ、視認される結晶が占める面積は顕著に増大した。Fig. 4で示したように、開封保存すると膏体中の揮発性成分が消失する。IFに記載された添加物情報によれば、製剤Bに含まれる揮発性の高い成分は*l*-メントールとBHTである。プラスチック製のライナーは膏体中の揮発性成分や周囲環境の水蒸気をほとんど透過させないのに対し、ニット生地は支持体は気体を透過させるため近傍の膏体組成は変化しやすい。X線CT観察によって、膏体と支持体の界面における結晶が多いことが明らかになったが、これは、膏体組成の変化が結晶化を促進した結果と考えられた。溶媒の揮発過程における、有効成分の局在化が示唆された。

今回検討対象としたKPFテープのようなマトリックス型の製剤には、過飽和状態を利用することにより、有効成分の体内への移行性を向上させたものが多い<sup>17, 24)</sup>。しかし、過飽和状態は熱力学的に不安定なため、製剤組成によっては薬物が結晶化する場合がある<sup>19, 20, 25-30)</sup>。膏体に使用されている添加物への薬物の溶解度、膏体に含まれる溶剤や溶解補助剤の濃度が分子型薬物の安定性に影響を及ぼす。IFに記載された添加物の情報によれば、製剤B及び今回詳細な検討は行っていないが購入時に結晶化が見られたもう1つの製剤は共に、他の9製品では使用されていない添加物が数種類使用されている。混合

比が不明なため推測の域を出ないが、それらの添加物がKPFの結晶化を促進する原因となった可能性は否定できない。さらに、開封後には揮発性添加物が減少したことで組成比が大きく変化し、結晶化が促進されたと考えられた。ただし、同様に揮発性添加物が減少した製剤AやCでは検討期間中の結晶析出が認められなかったことから、製剤Bの処方設計は、溶解状態にあるKPF分子の膏体中での保持に関して、最適化が不十分であったと言える。

製剤Bでは、結晶の増加と共にプローブタックが低下する現象も確認された。タックは、軽い力で短時間接触した際に発揮される貼り付く力であり<sup>31)</sup>、膏体表面の状態に影響されやすい。成長した結晶はライナー付近、すなわち、プローブとの接触面にまで達していることがX線CT観察で示された。結晶が成長した試料におけるタックの低下は、プローブと接触する実質的な膏体面積の減少が原因と考えられた。

日局一般試験法に粘着力試験法<sup>32)</sup>が記載される以前の医薬品製造販売指針には、「通常No. 4以上の重いボールが停止した場合に粘着力が良好であるといわれている」と記載されている<sup>33)</sup>。ここでのNo. 4ボールのサイズは、JIS規格のNo. 10 (参考値:  $\phi$  7.9 mm, 2.0 g) に相当する。製剤BのIFにも製剤の物性として、「清浄なスチールボール (No. 4以上) をころがすとき、スチールボールは粘着面で停止する」との記載が見られる。無包装状態で28日間保存した製剤Bは、JIS No. 10ボールの約14倍の重量を有するNo. 24ボールを停止させた。実用的な観点からは、結晶の析出による粘着力低下の影響は無視しうる範囲内であった。しかし、非ステロイド性抗炎症薬貼付剤は、比較的長期にわたり毎日使用する機会が多い。また、局所作用性であるため、同一患部に貼り続けることになる。溶液状態で塗布したKPFの皮膚刺激性については、動物実験で陰性の結果が報告されている<sup>34)</sup>。固体である試薬KPFの化学物質等安全データシート (<https://labchem-wako.fujifilm.com/sds/W01W0111-0109JGHEJP.pdf>, 2022/05/02) では、皮膚刺激が指摘されている。皮膚に対する物理的な刺激という点でも、目視で容易に確認されるサイズの結晶の存在は望ましくない。また、テープ剤における有効成分の結晶化傾向は薬物放出に影響を与える要因として報告されており<sup>18, 19)</sup>、流過程での結晶化は、製剤機能の恒常性確保の観点からもリスク要因と考えられた。

### 5. 結論

予備的な検討も含め、流通する11銘柄の医療用KPFテープについて開封後の外観や重量変化などを比較したところ、結晶析出の有無やテープ重量及び粘着力の変化

の程度は銘柄によって異なることが明示された。非ステロイド性抗炎症薬貼付剤は、複数枚が一袋に入った包装単位で流通しており、通常、使い終わるまでに数日間を要する。開封された製剤の安定性はメーカーの保証範囲外であるが、想定される使用期間中に品質が大きく変化しない処方設計は、先発医薬品、後発医薬品にかかわらず重要と考えられる。また、使用者は注意事項を守って適切に製剤を保管し、早期に使用することが望まれる。

#### 引用文献

- 1) “2019年世界の皮膚外用薬市場”，井川瑞希編，TPCマーケティングリサーチ株式会社，大阪，pp 30-33 (2019)
- 2) 田中博之，石井敏浩：厚生指針，2020;67:9-13.
- 3) Saita A, Inoue A, Ishibashi H, Tominaga K, Hore S, Miki A, Ohtani H, Ono N, Sawada Y: *Yakugaku Zasshi*. 2008;128:795-803. doi: <https://doi.org/10.1248/yakushi.128.795>
- 4) Ohtani M, Matsumoto M, Namiki M, Yamamura Y, Sugiura M, Uchino K: *Yakuzaigaku*. 2011;71:120-125. doi: <https://doi.org/10.14843/jpstj.71.120>
- 5) Awa K, Satoh H, Hori S, Sawada Y: *Yakugaku Zasshi*. 2012;132:135-144. doi: <https://doi.org/10.1248/yakushi.132.135>
- 6) 丸山徹，宮村重幸，成底徹：薬局，2013;64:3175-3179.
- 7) 関本佳奈子，阿部佳奈子，山崎道穂：応用薬理，2013;85:83-89.
- 8) Matsumoto K, Kohno T, Sugiyama T, Sakamoto Y, Shimada A, Kuroda Y, Terajima T, Maezawa K, Kizu J: *Jpn J Pharm Health Care and Sci*. 2014;40:672-676. doi: <https://doi.org/10.5649/jjphcs.40.672>
- 9) Wada Y, Kihara M, Nozawa M, Shimokawa K, Ishii F: *Drug Discov Ther*. 2015;9:229-233. doi: 10.5582/ddt.2015.01032
- 10) 植松卓也，小林淳司，芹澤健一，木下史一，松浦亨，南雲昭人，垣沼智之，菅尾高裕：日本病院薬剤師会雑誌，2016;52:513-517.
- 11) Azuma M, Fujii M, Inoue M, Hisada H, Koide T, Kemper M, Yamamoto Y, Suzuki N, Suzuki T, Fukami T: *Biol Pharm Bull*. 2018;41:1348-1354. doi: <https://doi.org/10.1248/bpb.b18-00019>
- 12) Miyazaki T, Kanno H: *Pharm and Med Device Regulatory Sci*. 2020;51:234-245.
- 13) Nozawa M, Goto M, Wada Y, Ishii F, Shimokawa K: *Drug Discov Ther*. 2021;15:87-92. doi: 10.5582/ddt.2021.01034
- 14) Kato H, Nagata O, Yamazaki M, Suzuki T, Nakano Y: *Yakugaku Zasshi*. 2002;122:57-69. doi: <https://doi.org/10.1248/yakushi.122.57>
- 15) Yamazaki M: *Membrane*. 2003;28:255-262. doi: <https://doi.org/10.5360/membrane.28.255>
- 16) McAfee DA, Hadgraft J, Lane ME: *Eur J Pharm Biopharm*. 2014;88:586-593. doi: 10.1016/j.ejpb.2014.08.007
- 17) Cilurzo F, Casiraghi A, Selmin F, Minghetti P: *Curr Pharm Des*. 2015;21:2733-2744. doi: 10.2174/1381612821666150428125046
- 18) Schulz M, Fussnegger B, Bodmeier R: *Eur J Pharm Biopharm*. 2011;77:240-248. doi: 10.1016/j.ejpb.2010.11.011
- 19) Suksaeree J, Siripornpinyo P, Chaiprasit S: *J Drug Deliv*. 2017; 2017:7358042. doi: 10.1155/2017/7358042
- 20) Santos P, Watkinson AC, Hadgraft J, Lane ME: *Int J Pharm*. 2011;416:155-159. doi: 10.1016/j.ijpharm.2011.06.024
- 21) Sadeghi M, Ganji F, Taghizadeh SM, Bahram D: *Iran J Pharm Res*. 2016;15:283-294.
- 22) Mohamed LA, Kamal N, Elfakhri KH, Willett D, Wokovich A, Strasinger C, Cruz CN, Raney SG, Ashraf M, Zidan AS: *Int J Pharm*. 2020;578:119132. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119132>
- 23) Yamamoto Y, Yamauchi R, Ohno S, Asai K, Fukami T, Koide T: *Biol Pharm Bull*. 2019;42:2102-2108. doi: <https://doi.org/10.1248/bpb.b19-00758>
- 24) Subedi RK, Oh SY, Chun MK, Choi HK: *Arch Pharm Res*. 2010;33:339-351. doi: 10.1007/s12272-010-0301-7
- 25) Schurad B, Tack J, Lipp R: *Drug Dev Ind Pharm*. 2005; 31: 505-513. doi: 10.1080/03639040500215842
- 26) Furuishi T, Io T, Fukami T, Suzuki T, Tomono K: *Biol Pharm Bull*. 2008;31:1439-1443. doi: 10.1248/bpb.31.1439
- 27) Jain P, Bang AK: *Int J Pharm*. 2010;394:68-74. doi: 10.1016/j.ijpharm.2010.04.042
- 28) Schulz M, Fussnegger B, Bodmeier R: *Eur J Pharm Sci*. 2010;41:675-684. doi: 10.1016/j.ejps.2010.09.011
- 29) Jain P, Bang AK: *Pharm Res*. 2013;30:562-571. doi: 10.1007/s11095-012-0901-7
- 30) Michaelis M, Leopold CS: *Drug Dev Ind Pharm*. 2015;41:1532-1540. doi: 10.3109/03639045.2014.971029
- 31) 浦濱圭彬：日本ゴム協会誌，2003;76:412-417.

- 
- 32) “第十八改正日本薬局方”, 厚生労働省 医薬・生活衛生局, pp 159-161 (2021)
- 33) “医薬品製造販売指針2012”, 一般社団法人レギュラトリーサイエンス学会編集, じほう, 東京, pp 116-117 (2012)
- 34) Lee BS, Choi YG, Son WC, Jung KM, Kim JJ, Kim BH: *Arch Toxicol.* 2007;81:743-748. doi: 10.1007/s00204-007-0199-0