

博 士 論 文

トラニラスト含有グミ製剤の服用性に関する研究

本論文は静岡県立大学大学院薬食生命科学総合学府博士論文である

2018年3月

静岡県立大学大学院 薬食生命科学総合学府 薬学科専攻

博士後期課程 実践薬学講座

中垣 史哲

Palatability of gummi formulation including tranilast

March 2018

Fumiaki Nakagaki

略語表

本論文中に用いた略語及び略記号は以下の通りである。

AUC	Area under the plasma concentration-time curve(血漿中濃度時間曲線下面積)
BA	Bioavailability(生物学的利用能)
BE	Bioequivalence(生物学的同等性)
C_{max}	Maximum plasma concentration(最高血漿中濃度)
CQA	Critical quality attributes(重要品質特性)
FDA	Food and drug administration(アメリカ食品医薬品局)
HPLC	High performance liquid chromatography(高速液体クロマトグラフ)
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use(医薬品規制調和国際会議)
JP1	Japanese pharmacopoeia 1st test fluid(日本薬局方 溶出試験 第1液)
JP2	Japanese pharmacopoeia 2nd test fluid(日本薬局方 溶出試験 第2液)
OD錠	Orally disintegrating 錠(口腔内崩壊錠)
QOL	Quality of life(生活の質)
TL-G	Gummi formulation including tranilast(トラニラスト含有グミ製剤)
T_{max}	Time to maximum plasma concentration(最高血漿中濃度到達時間)
VAS	Visual analogue scale(視覚的評価スケール)
WHO	World health organization(世界保健機構)

目次

緒論	1
第 1 章 グミ製剤の物性評価	4
第 1 節 諸言	4
第 2 節 試験方法	5
1.2.1 検体及び試薬	5
1.2.2 各種プラセボグミ製剤の処方及び調製	5
1.2.3 各種プラセボグミ製剤の外観及び物性評価の方法	7
1.2.3.1 外観	7
1.2.3.2 質量偏差試験	7
1.2.3.3 水分活性	7
1.2.3.4 針入度	7
1.2.3.5 圧縮強度	8
1.2.3.6 崩壊試験	8
1.2.3.7 摩損度試験	9
1.2.4 各種プラセボグミ製剤の保存試験	10
1.2.5 統計処理	10
第 3 節 結果	11
1.3.1 各種プラセボグミ製剤の外観及び物性	11
1.3.1.1 外観	11
1.3.1.2 質量偏差	11
1.3.1.3 水分活性	12
1.3.1.4 針入度	12
1.3.1.5 圧縮強度	12
1.3.1.6 崩壊時間	12
1.3.1.7 摩損度	13
1.3.2 各種プラセボグミ製剤の保存安定性	15
1.3.2.1 外観	15
1.3.2.2 針入度	15
1.3.2.3 崩壊時間	15
第 4 節 考察	17
第 2 章 グミ製剤の服用性についての官能試験	19
第 1 節 諸言	19
第 2 節 試験方法	20
2.2.1 検体及び試薬	20
2.2.2 各種プラセボグミ製剤の処方及び調製	20
2.2.3 各種プラセボグミ製剤の服用性の評価	20
2.2.4 統計処理	21

第3節	結果	24
2.3.1	各種プラセボグミの服用性 (First trial)	24
2.3.2	各種プラセボグミ製剤の咀嚼回数及び飲みこみやすさ (Second trial)	24
2.3.3	各種プラセボグミ製剤の製剤学的特性と官能試験結果の相関	27
第4節	考察	30
第3章	トラニラスト含有グミ製剤の開発	31
第1節	諸言	31
第2節	試験方法	32
3.2.1	検体及び試薬	32
3.2.2	トラニラスト含有グミ製剤の処方及び調製	32
3.2.3	トラニラスト含有グミ製剤の外観及び物性評価の方法	33
3.2.3.1	外観	33
3.2.3.2	崩壊試験	33
3.2.3.3	針入度	33
3.2.3.4	圧縮強度	34
3.2.4	トラニラスト含有グミ製剤の溶出試験	34
3.2.4.1	試験条件	34
3.2.4.2	標準液の調製	34
3.2.4.3	UV 吸光度測定条件	34
3.2.5	トラニラスト含有グミ製剤の含量均一性試験	34
3.2.5.1	標準溶液の調製	34
3.2.5.2	検体前処理	35
3.2.5.3	高速液体クロマトグラフ測定条件	35
3.2.6	トラニラスト含有グミ製剤の保存安定性試験	35
3.2.7	トラニラスト含有グミ製剤のイヌ薬物動態試験	35
3.2.7.1	試験条件	35
3.2.7.2	LC-MS/MS 測定条件	36
3.2.8	統計処理	37
第3節	結果	38
3.3.1	トラニラスト含有グミ製剤の外観及び物性	38
3.3.1.1	外観	38
3.3.1.2	崩壊時間	38
3.3.1.3	針入度	38
3.3.1.4	圧縮強度	38
3.3.2	溶出性	39
3.3.3	含量均一性	41
3.3.4	保存安定性	41
3.3.4.1	外観	41
3.3.4.2	針入度	41

3.3.4.3 崩壊時間	41
3.3.4.4 溶出性	41
3.3.4.5 含量	41
3.3.5 イヌにおける薬物動態試験	43
第4節 考察	44
総括	46
謝辞	48
参考文献	49

緒論

近年、医療においては「コンプライアンス」に代わり「アドヒアランス」の考え方が主流となってきている。従来の「コンプライアンス」は、患者は医師等の医療者側の指示に従い管理されるという受動的なニュアンスを含む考え方であったが、「アドヒアランス」は、患者が積極的に治療方針の決定に参加し、その決定に従って治療を実施、継続することを意味する^{1,2)}。期待される治療効果を達成するためには、薬物療法においても患者の服薬アドヒアランスを向上させることが重要である³⁻⁵⁾。服薬アドヒアランスの不良によって期待される治療効果が得られないケース⁶⁾、あるいは、再発するケースでは⁷⁾、新たな治療が必要となり、結果として医療コストの増大につながると考えられる⁸⁾。また、服薬アドヒアランス不良により生じる医療費は、総医療費の0.8~1.7%に達するとも報告されており⁹⁾、平成27年度における日本の国民医療費42兆円から換算すると、3360~7140億円と推定される¹⁰⁾。このように、服薬アドヒアランスの低下は、治療効果の低下へとつながり、経済面からは医療コストの増加を招くことから、医療全体にとって重要な課題であると言える。服薬アドヒアランスには治療コスト、用法の複雑さ、患者の生活環境等、多くの要因が複合的に影響しているため、服薬指導方法の改善、服用回数及び錠数の低減を狙った製剤改良、製剤の包装工夫など、様々な観点から対応が図られている¹¹⁻¹⁸⁾。

剤形の最適化は、服薬アドヒアランスの向上に有用な手段の一つと考えられており、口腔内崩壊錠(OD錠; Orally disintegrating 錠)を始めとし、フィルム製剤、ゼリー製剤など、多くの患者指向の剤形が開発されている¹⁹⁻²⁸⁾。中でも嚥下能力の低下した高齢者や、嚥下能力の未発達な小児には、嚥下しやすい剤形にすることが、期待する治療効果を得る上で重要である。

味覚、特に苦味に敏感な小児に対しては、嚥下性に加え Table 1 に示したような嗜好性を意識した製剤設計により、小児のアクセプタビリティを獲得することが、医薬品を服用できるかを決定する最も重要な因子であり²⁹⁾、実際に小児用製剤としてドライシロップ、チュアブル錠に加えキャンデー製剤、ゼリー製剤等の研究がすすめられ、すでに市販化されているものもある^{30,31)}。小児製剤開発における問題点に関しては、本邦だけの特別な問題ではなく、小児医薬品開発における世界共通の課題である。世界保健機構(WHO; World health organization)においては、2007年から“Make medicines child size”という、小児において有効性及び安全性が確認された適切な剤形の医薬品の開発を促進する取り組みがなされている³²⁾。その他、EU主体の Global Research in Paediatrics-Network of Excellence (GRiP)では、小児用製剤に関連する専門知識や経験を国際

Table 1 Factors related to acceptability of pediatric oral dosage formulations and points to consider in formulation design

Factors related to acceptability of pediatric oral dosage formulations	Points to consider in formulation design
Palatability	Taste, Flavor, Texture
Swallowability	Shape and size
Dose	Volume and number
Appearance	Color, Shape
Dosing frequency	Number of administration / day Timing of administration

的に共有する場が設けられ³³⁾、医薬品規制調和国際会議(ICH; International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use)から2000年に出された「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」(ICH-E11)の改訂(2014年7月)に関するConcept paperにおいては、解決すべき問題として小児用製剤が挙げられている³⁴⁾。

一方、高齢者に対しては、嚥下性に加え、その生理機能及び身体機能の変化を考慮する必要がある。たとえば臨床的に最も汎用されている錠剤であれば、嚥下能力の低下に対しては小さな錠剤が適しているといえる。しかし、手先の不自由さを考慮すると一定以上の大きさの錠剤が望ましい。高齢者用製剤の開発には、この相反する要求を同時に満足しなければならない。興味深いことに、高齢者を対象としたアンケートにおいても、「今後望まれる内服薬の剤形」としてゼリー剤を始めとし、ヨーグルト、プリン、キャンディー、ビスケット、チューインガムなどに薬剤を含有させた菓子様の製剤が望まれていることが報告されており、嗜好性を意識した製剤設計は小児に限ったニーズではないことが分かる^{35,36)}。

菓子様製剤の中でもグミ製剤は、服用時に飲水の必要がなく、また咀嚼して容易に服用することができ、嚥下機能の低下した高齢者や小児にとって服用しやすい剤形であることから注目されている³⁷⁻⁴⁷⁾。グミとは、砂糖や水飴などの糖質を煮詰めたシロップにゲル化剤としてゼラチンを加えた後、冷却固化して得られる乾燥ゼリー菓子のことで、これに薬物を添加して調製した製剤がグミ製剤である。グミ製剤は、嚥下しやすいゼリー製剤だけでなく、指で摘んで取り扱うことのできる経口固形製剤としての両者の特長を有している。

しかしながら、グミ製剤は咀嚼して服用するという特性上、一般的な錠剤と比べて服用中に薬物由来の苦味を感じやすい。さらに、グミ製剤の硬さや弾力性といった物性は咀嚼性に大きく影響する。そのため、グミ製剤の開発に際しては、味や咀嚼性を評価することが重要であると考えられる。同じく咀嚼して服用するチュアブル錠に対しては、米国食品医薬品局(FDA; Food and drug administration)のドラフトガイダンス(Quality Attribute Considerations for Chewable Tablets; Guidance for Industry, June 2016)により、製剤開発に関して評価すべき重要品質特性(CQA; Critical quality attributes)及び留意すべき品質特性が示されている⁴⁸⁾。本ガイダンスを参考にすると、チュアブル錠と同じくグミ製剤の品質特性として重要なのは、硬度や崩壊性、溶出性など、生物学的利用能(BA; Bioavailability)及び既存製剤との生物学的同等性(BE; Bioequivalence)の結果に影響する可能性があるすべての要因が挙げられる。さらには錠剤の大きさ、厚さ、摩損度及び味にも留意すべきであり、これらの特性の一つを選択して管理するのではなく、意図した用途に対する性能を発揮するため、これらの特性を組み合わせる必要がある。硬度は、製造や流通段階で壊れず、かつ意図した患者集団には容易にかみ砕けるよう設定する必要がある。一方、崩壊性は、十分噛み砕かない場合でも、製剤の物理的ストレスにより胃腸障害をおこさない速やかな崩壊が望まれる。

味に関しては、中嶋及び関らがモデル薬物としてアリピプラザール及びエピナスチン塩酸塩を用いてグミ製剤の官能的マスキング効果について検討しており、グミ製剤自体の甘味に加えフレーバー添加することで有意にマスキング効果を示すことを報告している^{49,50)}。服用性及び嗜好性に関しては、前述のように硬さに加え本剤形に特有の物性である弾力及び歯切れなどが大きな影響を及ぼすと考えられるが⁵¹⁾、これまでにグミ製剤の物性と服用性及び嗜好性の関係を明らかにし、グミ製剤として臨床に適した物性について考察した研究は行われていない。そこで本研究では、

グミ製剤の服薬アドヒアランス向上を目指した臨床製剤学的特性を明らかとすることを目的とした。

第 1 章では、物性の異なるグミ製剤を製造することを目的として、グミ製剤の服用性に影響を及ぼすと考えられる処方中の水分含有率及びゼラチン含有率に着目し、それらの含有率が異なるプラセボグミ製剤を製造し、製剤物性について評価した。

第 2 章では、グミ製剤の物性と服用性との相関性を明らかにし、服用性に優れたグミ製剤を開発することを目的として、第 1 章で製造した物性の異なる 11 種類のプラセボグミ製剤を用いて官能試験を実施し、服用性及び嗜好性について定量的に評価した。

第 3 章では、薬物を含んだグミ製剤の物性評価、及び薬物の溶出を含む薬剤としての特性把握を目的として、第 2 章での検討結果を踏まえ、モデル薬物を用いたグミ製剤を作製し製剤試験、安定性試験及びイヌ薬物動態試験を行った。モデル薬物には、アレルギー疾患治療剤であるトラニラスト (Fig. 1) を用いた⁵²⁾。トラニラストは、現在、経口固形製剤としてカプセル、細粒、ドライシロップの 3 種類の剤形が存在しており、小児から高齢者まで幅広い年齢層で用いられている薬剤である。小児患者を対象としたドライシロップは、保護者の手で服用させる幼児に向けた剤形としては優れているが、自身で服用できるような小児に対しては利便性が劣ることが報告されている⁵³⁾。一方、アレルギー疾患小児患者の保護者を対象としたアンケートにおいては、服薬に関して確実に飲める安心感を重視する回答が最も多かった⁵⁴⁾。アレルギー疾患の治療では、特に薬剤に対する患者及び保護者のアドヒアランスが治療効果に大きな影響を及ぼすと考えられることから、ドライシロップの服用性に関する課題をカバーできると考えられるグミ製剤の開発は、保護者の服薬介護から離れて一人で服薬しなければならない学童期 (6~12 歳) の服薬アドヒアランス向上に寄与すると期待される。また、厚生労働省のリウマチ・アレルギー対策委員会の報告によると、平成 17 年には国民の約 3 人に 1 人であったアレルギー疾患患者は、平成 23 年では、国民の約 2 人に 1 人となっており、ここ数年で患者数が急速に増加していることが分かる^{55,56)}。先述したように、嚥下性に加え、その生理機能及び身体機能の低下した高齢者に対しても服用しやすい剤形であるグミ製剤は、患者数が増加傾向にあるアレルギー疾患領域の治療薬における剤形選択の幅を広げることで、服薬アドヒアランス向上に寄与することが期待される。

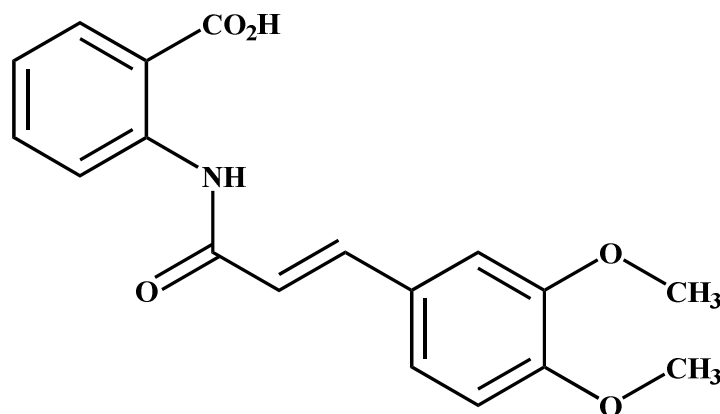


Fig. 1 Chemical structure of tranilast (pKa; 3.7, Mw; 327.33)

第1章 ギミ製剤の物性評価

第1節 諸言

小児用製剤には、エリキシル剤、シロップ剤及びドライシロップ剤等の剤形がすでに市販されているが、その多くは薬物由来の苦みを甘味によりマスキングするに過ぎず、過剰の甘味、臭い及び食感への配慮など多くの改善の余地があると考えられる。それらの課題を改善する小児用製剤として、並木らは、甘味料だけでなくフレーバー添加により苦みを緩和し、食感に優れたギミ製剤に関する研究を報告している³⁷⁻⁴⁷⁾。ギミとは乾燥ゼリー菓子のこと、これに薬物を添加して調製した製剤がギミ製剤である。ギミ製剤は、服用時に飲水の必要がなく、咀嚼して服用でき、また甘味を有するため苦い薬剤に抵抗を示す小児患者に有用である。アセトアミノフェン等のモデル薬物を用いたギミ製剤の溶出性や保存安定性、さらには、健康成人を対象とした味覚官能試験の報告はあるものの、ギミ製剤の弾力、硬さや歯切れの良さに関する研究はこれまでに報告されていない。ギミ製剤は一般的な経口固形製剤とは異なり、咀嚼して服用するというチュアブル錠と同じ特徴を持つ。咀嚼に大きな影響を及ぼすギミ製剤の物性として、硬度が挙げられる⁵¹⁾。一般的な錠剤では、咀嚼により一旦破断すると咬合力が急激に減少するという特性があり、硬度計を用いた破断応力が硬度の指標として用いられる。よって、破断応力が低いほうが容易に噛み砕くことができ、咀嚼及び服用性に優れていると言える。対して、ギミ製剤のような粘弾性のある製剤は、破断応力だけでなく弾力性や歯切れの良さなども患者の咀嚼及び服用性に大きく影響を及ぼすと考えられることから、服用性の向上を目指すためには、これらの特性も重要な因子となる。

そこで本章では、物性の異なるギミ製剤を製造することを目的として、ギミ製剤固有の物性を規定する因子として、水分含有率及びゼラチン含有率に着目し、それらの含有率が異なるギミ製剤を製造した。また、製造したギミ製剤の水分活性値、崩壊時間、針入度及び圧縮強度を評価した。なお、針入度は、ギミ製剤の硬さを示し、服用性を予測し得る重要なパラメータとして、圧縮強度は、ギミ製剤の弾力を予測し得る重要なパラメータとして測定した。

第2節 試験方法

1.2.1 検体及び試薬

豚ゼラチン(AP-50, 株式会社ニッピ, 東京), 還元麦芽糖水飴(アマルティシロップ, 三菱商事フードテック株式会社, 東京), D-ソルビトール液(75%, 興和株式会社, 愛知)及び無水クエン酸(和光純薬工業株式会社, 大阪)を用いた。

1.2.2 各種プラセボグミ製剤の処方及び調製

Table 2 に水分含有率及びゼラチン含有率の異なる 11 種類のプラセボグミ製剤の処方を示した。なお, 水分含有率は, 12.9, 19.1, 25.3, 31.5, 37.7%の 5 段階に, ゼラチン含有率は 3.4% (L2~L4), 6.9% (M1~M5), 13.7% (H2~H4)の 3 段階に調製した。水分含有率の範囲は, 後述する水分調整の際の濃縮限界から設定し, ゼラチン含有率の範囲は, ばらつきのない分注操作が可能なゼラチン添加量である 13.7%を上限, グミとしての成形性を確保できる 3.4%を下限として設定した。

Table 2 Components of gummi formulations

Component (%)	Low content of gelatin			Middle content of gelatin					High content of gelatin		
	L2	L3	L4	M1	M2	M3	M4	M5	H2	H3	H4
Gelatin	3.4	3.4	3.4	6.9	6.9	6.9	6.9	6.9	13.7	13.7	13.7
Hydrogenated maltose starch syrup	48.9	45.0	41.0	50.7	46.7	42.8	38.8	34.9	42.4	38.4	34.5
D-Sorbitol sol.	27.9	25.6	23.4	28.9	26.6	24.4	22.1	19.9	24.1	21.9	19.6
Citric acid	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
Water	19.1	25.3	31.5	12.9	19.1	25.3	31.5	37.7	19.1	25.3	31.5
Total	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

グミ製剤の調製は既報を一部変更して行った³⁹⁾。Fig. 2 に各種プラセボグミ製剤の調製フローを示した。還元麦芽糖水飴並びに D-ソルビトール液を秤量混和した後に 135°C を超えないように加熱し、水分の一部を蒸発させた濃縮液を調製した。そこへクエン酸を加水溶解した液、ゼラチンに水を加え膨潤させた後に 60°C で加温溶解した液を 70°C 保温下で順に添加し、混合することでプラセボグミベースを調製した。なお、水分含有率は、還元麦芽糖水飴と D-ソルビトール液の濃縮度合いを変化させることで調整した。水分含有率 12.9% のグミ製剤は、還元麦芽糖水飴-D-ソルビトール混液中の水分を可能な限り濃縮し蒸発させて調製し、水分含有率 37.7% のグミ製剤は、還元麦芽糖水飴-D-ソルビトール混液を全く濃縮せずに調製した。クエン酸及びゼラチン水溶液に、濃縮度合いを調整した還元麦芽糖水飴-D-ソルビトール混液中の水分を合わせた水量を算出し、全質量で除した数値に 100 を乗することで処方中の水分含有率を計算した。

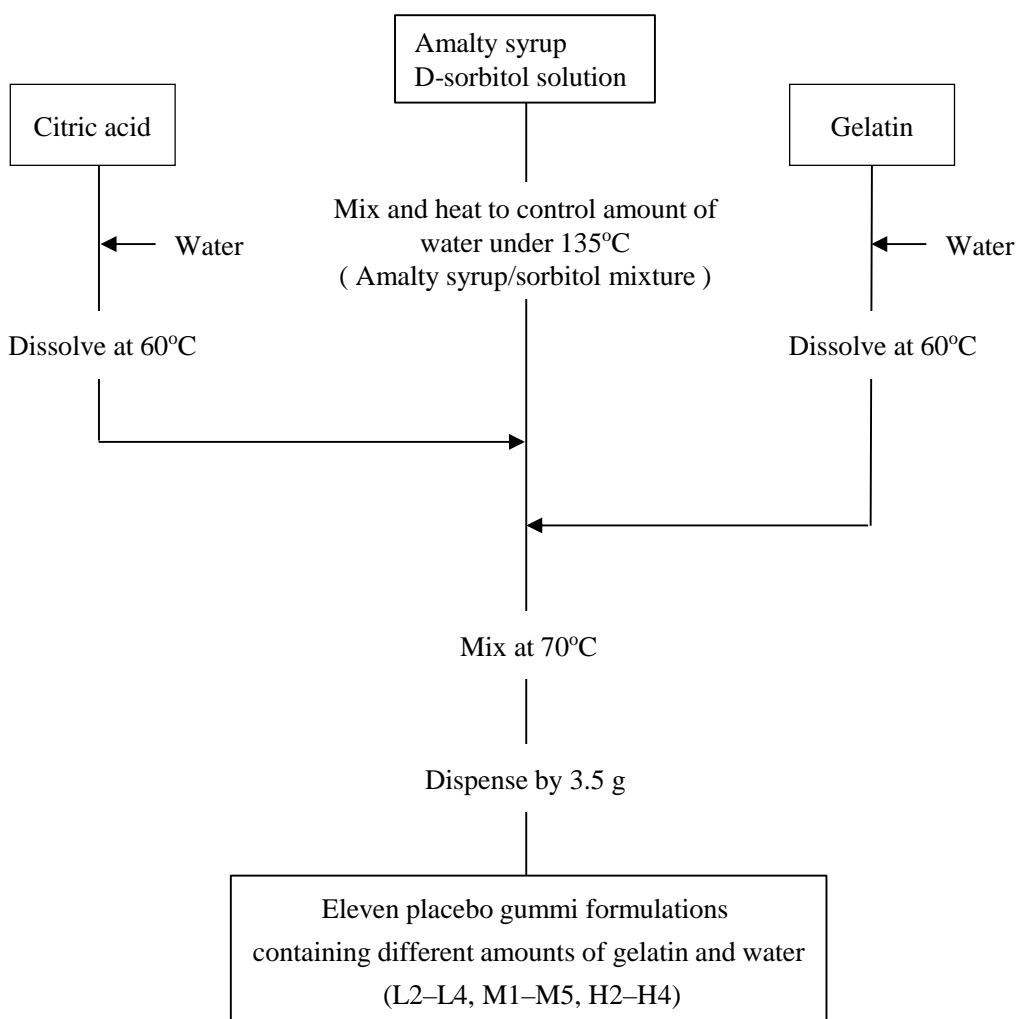


Fig. 2 Procedure for preparation of gummi formulations

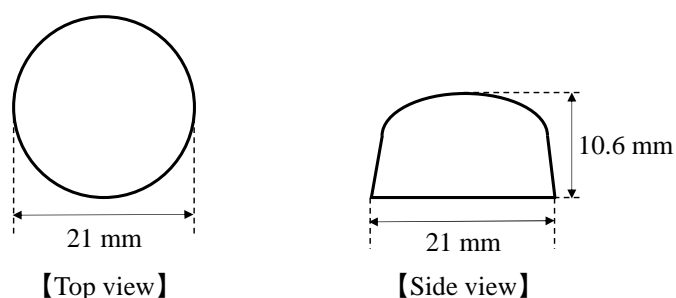


Fig. 3 The shape of gummi formulations (3.5 g)

以上の方法で調製した各種プラセボグミベースをプラスチックプレートの丸型ポケットに注射筒を用いて 3.5 g ずつ分注して成形した (Fig. 3)。なお調製の際、 $\pm 1\%$ の質量変動までは許容した。

針入度測定用のグミはプラセボグミベースを 100 mL ビーカーに分注し、成形した (直径 50 mm, 高さ 35 mm の円柱形)。

1.2.3 各種プラセボグミ製剤の外観及び物性評価の方法

1.2.3.1 外観

プラセボグミ製剤の色味及び透明度を目視で確認した。

1.2.3.2 質量偏差試験

本試験は、有効成分濃度 (有効成分質量を製剤質量で割ったもの) が均一であるという仮定で行われる試験である。ロットを代表する検体 10 個について質量を精密に測定することで質量バラツキの範囲を確認し、平均質量を算出した。なお、本章では、薬物含有していないプラセボグミ製剤における質量偏差試験のため、有効成分含量及び判定値の算出を行わなかった。

1.2.3.3 水分活性

水分活性値とは、グミ製剤の示す水蒸気圧 P と最大水蒸気圧 P_0 との比を表した値である (P/P_0)。水分活性測定装置 (ROTRONIC AG, Zurich, Switzerland) を用いて測定を行った。シリカゲルをサンプルチャンバーに入れ、水分活性値を 0.200 程度に落とした。検体の入ったサンプルカップをサンプルチャンバーにセットし、その上に測定ステーションを乗せた。温度、水分活性の両方の値が安定したことを確認し、値を読み取った。

1.2.3.4 針入度

針入度測定器 (池本理化工業株式会社, 東京, Fig. 4) を用いて測定を行った ($n=3$)。針入度測定器の目盛板のラックを上方に引き上げてから、目盛板の裏側にある指針のつまみを回転し指針を 0 点に合わせた。次に支柱の中間にある針ホルダーを上方に引き上げ目盛板のラックの底部に軽く接するようにした。グミ製剤をアルミ容器に入れ、水浴用のガラス容器の三角架上に置き、本体の回転円盤状に乗せて検体面を針の先端に接するまで上げた。50 g の針ホルダーを 5 秒間

貫入させた後、目盛板のラックを針ホルダーの上面まで押し下げ、示した目盛を読み取った。なお、1目盛は0.1 mmとした。

1.2.3.5 圧縮強度

レオメーター(株式会社サン科学, 東京, Fig. 5)に歯型の冶具(歯型(大))を固定し、台座に検体を静置した。冶具で押す距離(深度)は、一定距離(7 mm)に固定し測定した。

1.2.3.6 崩壊試験

第十七改正日本薬局方 一般試験法 崩壊試験法に準じて、試験を実施した(n=3)。崩壊試験器(富山産業株式会社, 大阪)のガラス管に検体を1個ずつ入れ、補助盤を入れた。試験液に水を用いて、 $37 \pm 2^\circ\text{C}$ で試験器を作動させた。ガラス管内に検体の残留物を全く認めない時点で検体崩壊が認められたとき、検体は崩壊したものと判定し、その時間を崩壊時間として記録した。なお、中心処方であるM3処方においては、また、グミ製剤を咀嚼して服用すること及び液性による崩壊への影響を想定し、分割したグミ製剤(Fig. 6)を用いた条件及び日局 溶出試験第1液(pH 1.2)及び第2液(pH 6.8)(それぞれJP1; Japanese pharmacopoeia 1st test fluid 及びJP2; Japanese pharmacopoeia 2nd test fluid)を用いた条件でも試験を実施した。

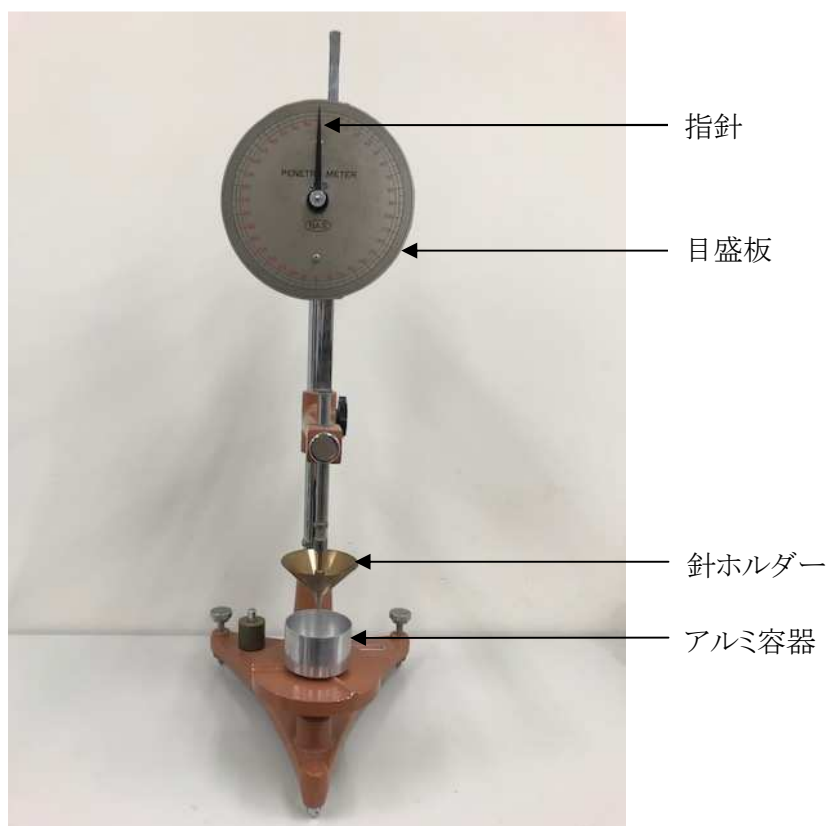


Fig. 4 Penetrometer for penetration study

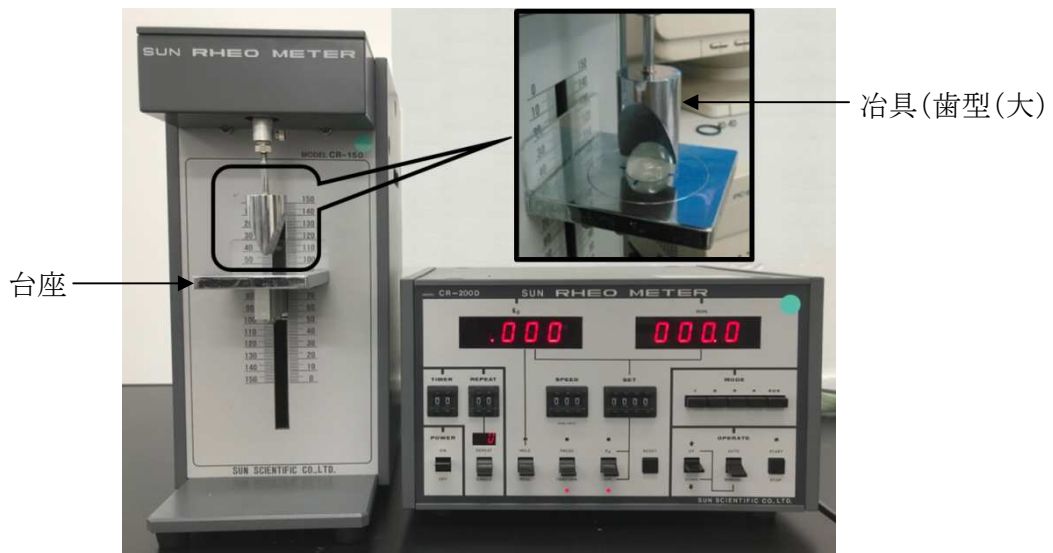


Fig. 5 Rheometer for compression study

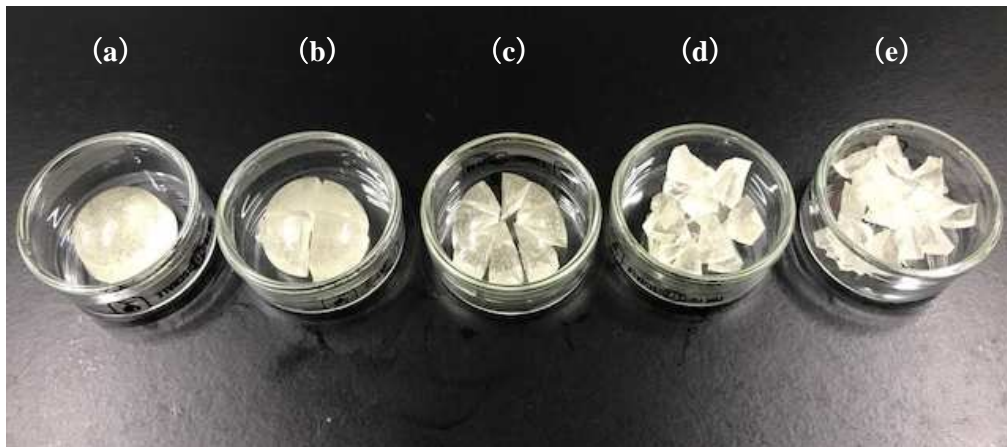


Fig. 6 Appearance of undivided (a) and divided gummi formulations (divided into 4 (b), 8 (c), 16 (d) and 32 (e))

1.2.3.7 摩損度試験

第十七改正日本薬局方 参考情報 摩損度試験法に従い、試験を実施した(n=1)。なお、検体同士が付着することを防ぐために、検体には微量のステアリン酸マグネシウムを塗布して試験を実施した。試験前に検体(10個)の質量を精密に量り、摩損度試験器(ELECTROLAB Inc., Mumbai, India)のドラムに投入した。ドラムを100回転(25 rpm)させた後、検体を取り出し、質量を精密に量った。同検体を用いて追加で400回転、合計500回転させた後の質量も精密に量った。試験後の検体に破損がみられるときは不適合とした。摩損度は以下の式に従い計算した。

$$\text{摩損度}(\%) = (\text{試験前質量} - \text{試験後質量}) / \text{試験前質量} \times 100$$

1.2.4 各種プラセボグミ製剤の保存試験

保存試験は、グミ製剤のプラスチックプレートにラップをした上で遮光及び気密条件(チャック付ラミネート袋(ラミジップ AL-22, 生産日本社, 東京, 素材:ポリエチレン, アルミニウム, ポリエチレンテレフタレート))で行った。検体は、ゼラチン含有率を 6.9%に固定し、水分含有率を 5 段階に変化させて調製した処方 M1~M5 の 5 種のプラセボグミ製剤とした。保存条件は 5°C(恒温恒湿器(日立製作所, 東京))又は 25°C(恒温恒湿器(エスペック株式会社, 大阪))とし、検体測定は、開始時, 1, 3 及び 6 ヶ月の時点で行った。評価項目は外観, 針入度及び崩壊時間とした。

1.2.5 統計処理

統計処理には Graphpad Prism ver. 5.02(Graphpad software,Inc., San Diego, CA, USA)を使用し、直線回帰分析を行い、スピアマンの順位相関係数を求めた。p 値が 0.05 未満のとき有意差ありと判定した。

第3節 結果

1.3.1 各種プラセボグミ製剤の外観及び物性

1.3.1.1 外観

調製した 11 種類のプラセボグミ製剤の外観を Fig. 7 に示した。いずれの処方においてもグミ製剤としての成形が可能であった。水分含有率の高いグミ製剤は透明感があるが、水分含有率の減少に伴い、その透明度は低下した。また、ゼラチン含有率の増加に伴い、ゼラチンの色である黄白色を呈し、透明度は低下した。

1.3.1.2 質量偏差

各種プラセボグミ製剤の平均質量は、規定質量である 3.45~3.55 g の範囲 ($3.5 \text{ g} \pm 1.5\%$ 以内) であった ($n=10$)。




		Water content				
		1 (12.9%)	2 (19.1%)	3 (25.3%)	4 (31.5%)	5 (37.7%)
Gelatin content	L (3.4%)	 L2 L3 L4				
	M (6.9%)	 M1 M2 M3 M4 M5				
	H (13.7%)	 H2 H3 H4				

Fig. 7 The appearance of gummi formulations containing different amounts of gelatin and water (L2-L4, M1-M5, H2-H4)

1.3.1.3 水分活性

各種プラセボグミ製剤の水分活性値を Table 3 に示した。水分含有率 12.9%である M1 処方において最も低値を示し(0.582), 水分含有率 37.7%である M5 処方において最も高値を示した(0.881)。また, 水分含有率が等しい処方間(水分含有率 19.1%:L2, M2, H2, 水分含有率 25.3%:L3, M3, H3, 及び水分含有率 31.5%:L4, M4, H4)の水分活性値は同程度の値を示した。

1.3.1.4 針入度

各種プラセボグミ製剤の針入度を Fig. 8 a に示した。針入度は, グミ製剤中の水分含有率の増加, 及びゼラチン含有率の低下に伴い増加した。

1.3.1.5 圧縮強度

各種プラセボグミ製剤の圧縮強度を Fig. 8 b に示した。圧縮強度は, グミ製剤中の水分含有率の増加, 及びゼラチン含有率の低下に伴い減少した。さらに, 針入度と圧縮強度の相関性(R^2 値 =0.811, $p<0.001$)を Fig. 9 に示した。

1.3.1.6 崩壊時間

各種プラセボグミ製剤の崩壊時間を Fig. 8 c に示した。崩壊時間は, 水分含有率を変動させても, 大きな差異は認められず, ゼラチン含有率の上昇により, 増加した。また, 液性の影響及び咀嚼して服用することを考慮し, 水に加え pH 違いの試験液を用いて分割したグミの崩壊時間を確認した(Fig. 10)。水及び JP2(pH 6.8)の結果は同等の崩壊挙動であったが, JP1(pH 1.2)では若干崩壊が早まった。また, 分割数の増加に伴い崩壊時間は早くなり, 8 分割以上で一定の値(5~8分)となった。

Table 3 Water activity and friability of placebo gummi formulations

Formulation	Water activity	Friability (%)	
		Rotated 100 times	Rotated 500 times
L2	0.675 ± 0.005	0.05	0.11
L3	0.760 ± 0.008	0.14	0.41
L4	0.819 ± 0.012	0.22	0.64
M1	0.582 ± 0.002	0.12	0.26
M2	0.674 ± 0.004	0.06	0.13
M3	0.772 ± 0.009	0.17	0.24
M4	0.829 ± 0.010	0.03	0.06
M5	0.881 ± 0.010	0.16	0.48
H2	0.737 ± 0.004	0.04	0.10
H3	0.799 ± 0.008	0.11	0.22
H4	0.855 ± 0.011	0.24	0.44

Each data of water activity represents the mean ± SD (n=3).

Friability shows % weight loss.

1.3.1.7 摩損度

調製したプラセボグミ製剤の摩損度を Table 3 に示した。100 回転はもちろん、より過酷な条件である 500 回転でも目標値である 1.0%以下を満たした。また、試験後の検体はいずれも破損していないことを目視にて確認した。

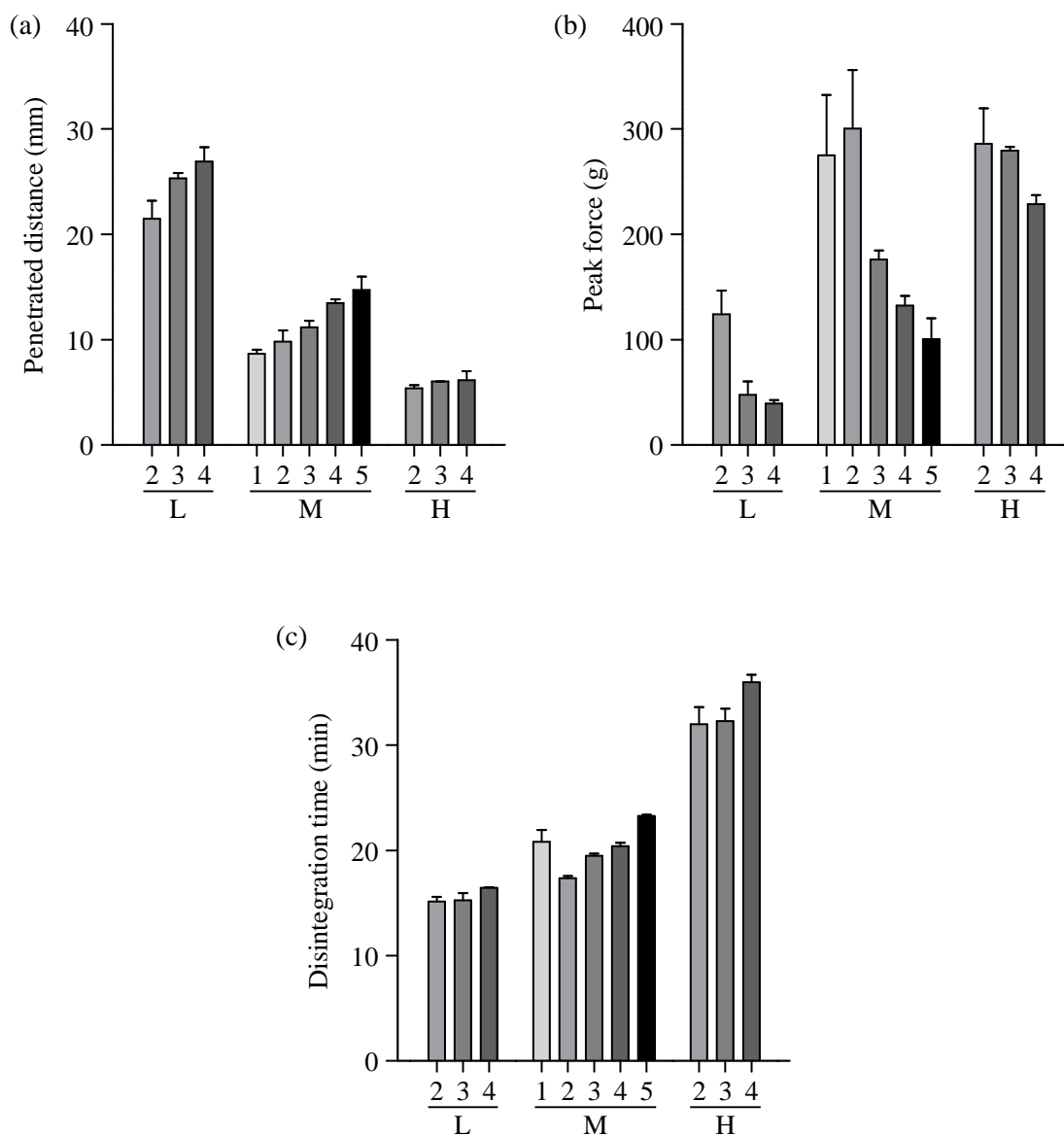


Fig. 8 The results of penetrated distance (a), restitution (b) and disintegration time (c) of placebo gummi formulations

Each data represents the mean \pm SD (n=3).

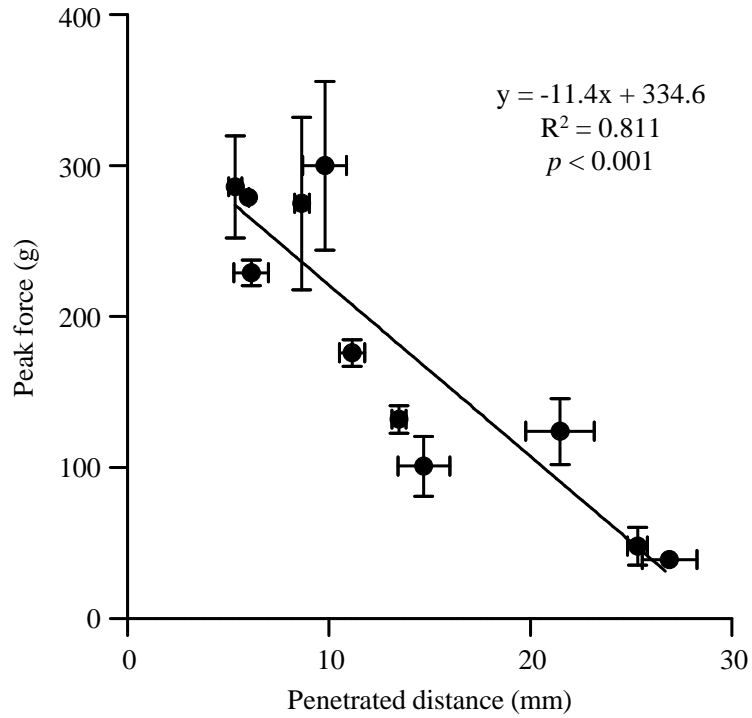


Fig. 9 Relationship between penetrated distance and restitution of placebo gummi formulations

Each point represents the mean \pm SD (n=3) of penetration and restitution of each gummi formulation.

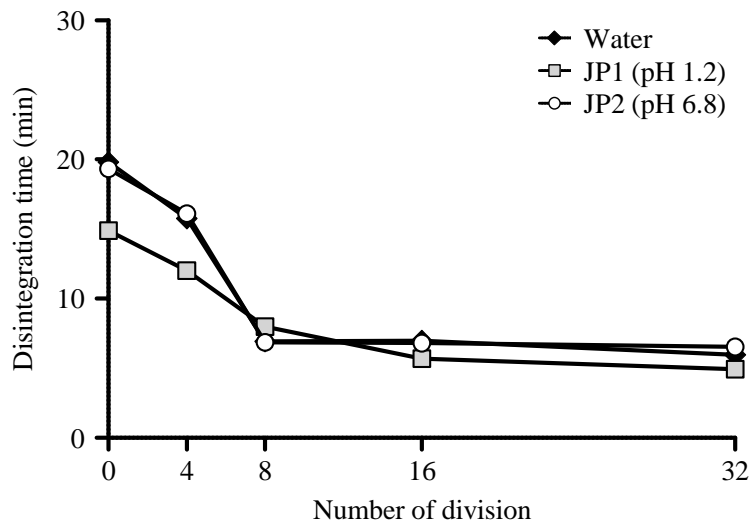


Fig. 10 Relationship between number of division and disintegration time of placebo gummi formulation (M3) in water, JP1 and JP2 solution

Each data represents the mean \pm SD (n=3).

1.3.2 各種プラセボグミ製剤の保存安定性

1.3.2.1 外観

5°C 及び 25°C いずれの保存条件下においても 6 ヶ月目まで色味及び透明度に大きな変化はなかった。

1.3.2.2 針入度

Table 4 にプラセボグミ製剤の 5°C 及び 25°C(遮光, 気密)における保存 6 ヶ月間の針入度を示した。また, Fig. 11 にそれぞれのプラセボグミ製剤の針入度について保存開始時を 100%として換算した経時的な変動を示した。

5°C において, 保存 3 ヶ月目までは経時的に 20~40%程度低下し, 6 ヶ月保存までほとんど変化はなかった。25°C において, 保存 1 ヶ月ではほとんど変動が認められなかったものの, M5 処方以外は 3 ヶ月で 20~40%程度低下し, 6 ヶ月保存まで顕著な変化は認められなかった。M5 処方, 多少の変動は認められたものの, 6 ヶ月保存で保存開始時の針入度とほぼ変わらなかった。全体として, 経時的に針入度が低下する傾向がみとめられ, 水分含有率の低い処方ほどその傾向が顕著であった。

1.3.2.3 崩壊時間

Table 5 にプラセボグミ製剤の 5°C 及び 25°C(遮光, 気密)における保存 6 ヶ月間の崩壊時間を示した。5°C 及び 25°C いずれの保存条件下においても, 崩壊時間の著しい変化は認められなかった。

Table 4 Penetrated distance of placebo gummi formulations (M1-M5) during stability study

Penetrated distance (mm)	M1	M2	M3	M4	M5
Initial	8.7 ± 0.4	9.8 ± 1.1	11.2 ± 0.6	13.5 ± 0.4	14.7 ± 1.3
Stored at 5°C					
1 month	7.2 ± 0.2	8.3 ± 0.3	10.8 ± 0.8	13.2 ± 1.0	14.3 ± 0.0
3 month	4.6 ± 0.3	6.4 ± 0.3	8.0 ± 0.4	8.0 ± 0.3	10.0 ± 0.1
6 month	5.6 ± 1.8	7.7 ± 2.4	7.9 ± 2.5	9.3 ± 2.9	11.1 ± 3.5
Stored at 25°C					
1 month	8.6 ± 0.5	9.9 ± 0.5	11.2 ± 0.7	13.9 ± 0.4	15.3 ± 0.4
3 month	5.4 ± 1.7	8.0 ± 2.3	9.0 ± 2.6	10.9 ± 3.1	13.5 ± 3.9
6 month	5.6 ± 1.7	8.5 ± 2.4	9.4 ± 2.6	12.4 ± 3.4	15.5 ± 4.3

Each data represents the mean ± SD (n=3).

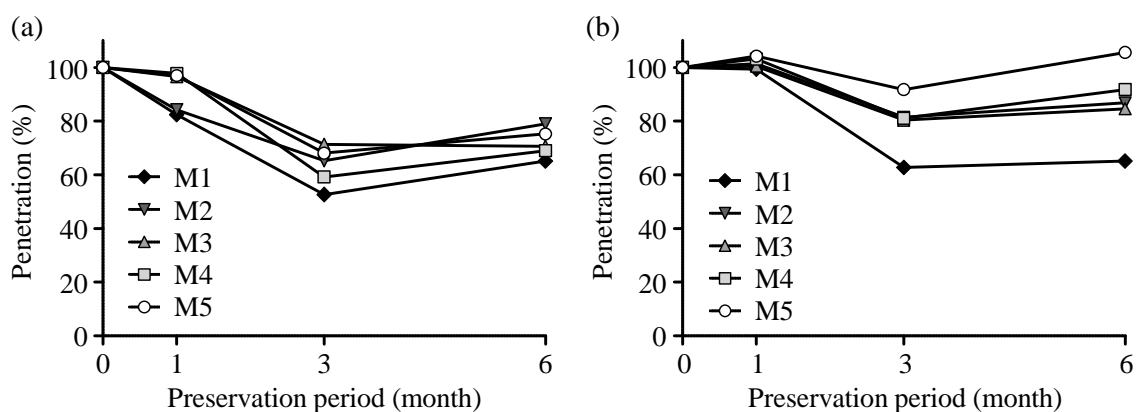


Fig. 11 Penetrated distance (%) of each placebo gummi formulations during stability study at 5°C (a) and 25°C (b)

Each data represents the mean (n=3).

Table 5 Disintegration time of placebo gummi formulations (M1-M5) during stability study

Disintegration time (min)	M1	M2	M3	M4	M5
Initial	20.8 ± 1.1	17.3 ± 0.2	19.5 ± 0.2	20.4 ± 0.3	23.3 ± 0.1
Stored at 5°C					
1 month	19.7 ± 0.2	18.7 ± 0.6	20.5 ± 0.2	21.5 ± 0.3	25.5 ± 0.2
3 month	19.8 ± 1.0	21.6 ± 0.7	22.6 ± 0.1	22.9 ± 0.8	25.7 ± 0.3
6 month	19.6 ± 0.3	21.2 ± 0.5	22.8 ± 1.2	22.9 ± 0.3	25.1 ± 0.8
Stored at 25°C					
1 month	20.6 ± 0.2	20.2 ± 0.4	21.7 ± 0.1	21.8 ± 0.6	23.7 ± 0.5
3 month	22.6 ± 0.4	22.5 ± 0.2	22.3 ± 0.3	24.1 ± 0.8	26.0 ± 0.0
6 month	21.7 ± 0.4	22.0 ± 1.4	22.3 ± 0.2	23.3 ± 1.0	25.2 ± 1.1

Each data represents the mean ± SD (n=3).

第4節 考察

本章では、グミ製剤の物性を規定する因子として、水分含有率及びゼラチン含有率に着目し、それらの配合比率が異なるグミ製剤の製剤学的特性を評価した。

グミ製剤の製造においては、還元麦芽糖水飴及び D-ソルビトールに、増粘剤として豚ゼラチン、pH 調整剤として無水クエン酸を添加した。還元麦芽糖水飴は 1 糖アルコールのソルビトールと 2 糖アルコールのマルチトール、D-ソルビトールは 1 糖アルコールによって構成されている。糖類として還元麦芽糖水飴のみを用いてグミベースを調製した場合、保存時に糖由来の結晶析出が観察されるが、還元麦芽糖水飴及び D-ソルビトールを固形成分比率 75:70 で調製した場合、結晶析出が抑制されることが報告されていることから⁴⁵⁾、各グミ製剤の還元麦芽糖水飴及び D-ソルビトールの固形成分比率を 75:70 に固定した。また、ゼラチン含有率は 6.9%を基本処方として設定した。水分含有量は、グミ製剤 1 個の全体質量 3.5 g から固形成分質量(還元麦芽糖水飴, D-ソルビトール, クエン酸, ゼラチン)を差し引いた値を水分量とし、グミ製剤 1 個(3.5 g)中に含まれる水分含有量の割合を百分率で算出した。還元麦芽糖水飴及び D-ソルビトールの固形成分比率を固定し、還元麦芽糖水飴—D-ソルビトール混液を濃縮限界まで濃縮した処方を水分含有率 12.9%、還元麦芽糖水飴—D-ソルビトール混液の濃縮を全く行わない処方を水分含有率 37.7%とし、水分含有率を 5 段階に変化させた。次に、前述の還元麦芽糖水飴—D-ソルビトール混液に、基本処方のゼラチン量(6.9%)の 2 倍量(13.7%)、あるいは半量(3.4%)のゼラチンを添加することで、ゼラチン含有率を 3 段階に変化させたグミ製剤を調製した。

本グミ製剤の形状及びサイズは経験的な知見から安全性と服用性を考慮し設計している。小さ過ぎると誤嚥のリスクが上がり、大き過ぎると服用感が低下することから、通常そのまま飲みこむには大きく、かつ、容易に咀嚼できるような大きさとしている。よって、意図せず飲みこんでしまうことがない限り、本グミ製剤を咀嚼せずに飲み込むことはないと考え。いずれの処方においてもグミ製剤としての成形が可能であった。また、いずれの処方においても質量のばらつきは小さく、水分含有率及びゼラチン含有率の違いは透明度等の外観に影響したが、グミ中の色味は均一であることを目視にて確認した。水分活性値は、グミ製剤中のゼラチン含有率を変動させても大きな変化は認められず、水分含有率の上昇に伴い増加したことから、水分活性値はゼラチン含有率に依存しないことが示唆された。水分活性値が 0.8 以上の検体は長期保存によりカビによる汚染の可能性が高くなることが知られており⁵⁷⁾、保存の観点からは水分含有率 25.3%以下の処方が望ましいと考えた。なお、後述する安定性試験においては、保存中のグミ製剤外観に変化はなくカビ汚染がないことを確認している。

処方中の水分含有率及びゼラチン含有率が物性へ与える影響を評価するため針入度及び圧縮強度を測定した。針入度は、グミ製剤中の水分含有率の増加及びゼラチン含有率の低下に伴い増加した。この結果から、グミ製剤は水分含有率の減少及びゼラチン含有率の増加に伴い、硬度が増すことが示唆された。圧縮強度は、グミ製剤中の水分含有率の増加、及びゼラチン含有率の低下に伴い減少した。また、針入度と圧縮強度の間には高い負の相関性が認められた。このことから、針入度と圧縮強度のどちらか一方でグミ製剤の硬度や弾力を予測できる可能性があることが示唆された。一般的な錠剤では、硬度の低下に伴い、摩損度が増加するが、グミ製剤では、いずれの処方においても目標値である 1.0%以下を十分に満たした。グミ製剤と同じく咀嚼して服用

するチュアブル錠においては、ハンドリングと服用性のバランスを考慮し硬度を設定する必要があるが、服用性のみを考慮し硬度設計できることはグミ製剤の大きな特長である。

グミ製剤は、咀嚼して服用するため、体内での崩壊に最も近い条件としては、分割したグミ製剤を用いた、水に加え胃内及び腸内を想定した試験液での崩壊性の評価であると考えた。そこで、中心処方である M3 処方を用いて分割したグミ製剤の JP1 (pH 1.2), JP2 (pH 6.8) における崩壊時間の測定を行った。分割回数が増えるに従って崩壊時間が短くなり、分割回数が崩壊性に大きな影響を及ぼすことが示唆された。また、JP1 では他の試験液に比べ崩壊が若干早まったが、8 分割以上ではほぼ同等の崩壊時間となった(5~8 分)。グミ製剤からの薬効成分の溶出は崩壊が律速であると仮定すると、分割回数、つまり飲み込むまでの咀嚼回数が溶出率、ひいては薬物動態に影響する可能性が考えられる。また、安全性の面からは、咀嚼せずに服用したチュアブル錠が体内で崩壊せず、腸管穿孔やイレウスといった有害事象を引き起こした症例が報告されていることから⁵⁸⁾、グミ製剤を咀嚼せずに服用した場合を想定し、分割しない条件で各グミ製剤の崩壊性を評価した。崩壊時間は、グミ製剤中の水分含有率には依存せず、ゼラチン含有率の上昇に伴って延長した。ゼラチン含有率 3.4% 及び 6.9% のグミ製剤は 30 分以内で崩壊したが、ゼラチン含有率 13.7% のグミ製剤は崩壊時間が若干 30 分を超えた。しかしながら、前述したように、本グミ製剤は咀嚼して服用することを前提とした設計としていることから、グミ製剤の崩壊時間は問題とならないと考える。

最後に、ゼラチン含有率を 6.9% とし、水分含有率の異なる 5 つのグミ製剤 (M1~M5) を用いて保存安定性試験を実施した。5°C 及び 25°C にて 6 ヶ月保存し、外観、針入度及び崩壊時間について確認した。その結果、保存後のグミ製剤の外観を目視確認したが変化は認められなかった。針入度は、全体として、経時的に針入度が低下する傾向が認められ、水分含有率の低い処方ほどその傾向が顕著であった。しかしながら、崩壊時間は変動がなく一定の値であった。

以上、本章において、処方の異なるグミ製剤を調製し、それらグミ製剤の製剤学的特性を評価した結果、処方中の水分含有率及びゼラチン含有率を変えることで物性の異なるグミ製剤を調製できることを明らかにした。また、これらのグミ製剤はいずれも摩損度が低く、速やかな崩壊性を示したことから、ハンドリングに優れ、安全面においてもリスクが軽減されていると考えられた。

第2章 グミ製剤の服用性についての官能試験

第1節 諸言

薬物療法において、期待する治療効果を得るためには、患者の服薬アドヒアランスを向上させる必要がある。剤形の最適化は、服薬アドヒアランスの向上に有用な手段の一つと考えられており、特に高齢者や小児には、嚥下性や嗜好性を意識した製剤設計をすることが、期待する治療効果を得る上で重要である。

高齢者のような嚥下機能が低下した患者に対しては、OD錠、ゼリー剤といった剤形が上市されており、服用性の改善に寄与していることが報告されている^{59,60}。グミ製剤は、服用の際には咀嚼することで容易に嚥下できることから、嚥下障害の患者における服用性改善のための選択肢の一つとなり得ると考えられる。一方、小児用製剤の開発に対しては、多くの要望の声が挙がるものの、開発が進んでいないのが現状である。その理由としては、対象が新生児から思春期まで幅広く、各年齢区分に対応した医薬品の剤形が複数必要になる場合があること、及び、成人と比較すると対象患者数が少ない場合が多く、かつ一人当たりの投与量も少ないことから、採算性の確保が困難と判断されるケースが多いこと等が挙げられる。諸論で述べたように、小児用製剤は嚥下性に加え、嗜好性を意識した製剤設計が重要である。グミ製剤は、咀嚼して容易に服用することができ、また甘味を有するため苦い薬剤に対する官能的マスキング効果が期待されることから、小児用製剤に求められる設計目標を満足する製剤として期待される。

第1章では、水分含有率及びゼラチン含有率の異なる11種類のプラセボグミ製剤を調製し、水分活性値や崩壊時間、弾力や歯切れの良さなどの服用性を予測し得る針入度及び圧縮強度などの物性を測定した。しかしながら、患者にとって良好な服用性を有するグミ製剤の物性については検討されていないことから、本章では、第1章で評価したプラセボグミ製剤の物性と服用性との相関性を明らかにし、服用性に優れたグミ製剤を開発することを目的として、ゼラチン含有率の異なる11種類のプラセボグミ製剤を被験薬剤としてヒトでの官能試験を行った。なお、本プラセボグミ製剤には、ゼラチンの動物臭をマスキングする目的で、パイナップルフレーバーを添加した。

第2節 試験方法

2.2.1 検体及び試薬

香料は、パイナップルフレーバー(高砂香料工業株式会社, 東京)を用いた。香料の選定においては、アレルギー疾患治療薬を含有する OD 錠でパイナップルフレーバーを用いている製剤があることから、これを参考とした。また、それ以外の検体及び試薬は、1.2.1 項と同様のものを用いた。

2.2.2 各種プラセボグミ製剤の処方及び調製

被験薬剤である処方の異なる 11 種のプラセボグミ製剤は、1.2.2 項の処方に香料を微量(0.1%)添加した処方とした。香料は、ゼラチン特有のにおいをマスキングする目的で添加した。

また、調製方法は 1.2.2 項と同様の方法とし、香料は分注前の最終段階で添加し、攪拌した。

2.2.3 各種プラセボグミ製剤の服用性の評価

被験製剤として、水分含有率及びゼラチン含有率の異なる 11 種類のプラセボグミ製剤(L2～L4, M1～M5, H2～H4)を用いた。被検者は健常成人(男性 9 名, 女性 7 名, 年齢 23.4 ± 0.9 歳)を対象にして、単盲検ランダム化クロスオーバー法により行い、11 種類のプラセボグミ製剤をすべてラテン方格を用いてランダムに割当て、5 分間隔で順序を変えて服用させた。なお、官能試験は静岡県立大学倫理審査委員会の承認の下、グミ製剤の服用性に関する試験(First trial), 及び飲み込みやすさに関する試験(Second trial)の 2 つの試験を行った。

グミ製剤の服用性に関する試験(First trial)のタイムスケジュールを Fig. 12 に示した。被験者は初回評価の 5 分前までにコップ 1 杯の水で口をすすぎ、監督者の合図でグミ製剤を手でつまみ、触感による弾力を評価した。その後、口腔内にグミを入れ、20 秒間自由に咀嚼し、硬さ、歯への付着性、歯切れ(切れやすさ)、総合服用感の 4 項目を評価した。なお、評価方法は、100 mm のスケールで記す Visual analog scale (VAS)を用いた(Fig. 13, Fig. 14)。評価後、被験者は直ちに口腔内をコップ 1 杯のミネラルウォーターで洗浄し、口腔内の残余物を取り除いた。口腔内洗浄後、嗜好性についての 5 段階スコアリング評価を行った(Fig. 15)。なお、各被験薬剤の評価は 5 分間隔で行った。

グミ製剤の飲み込みやすさに関する試験(Second trial)のタイムスケジュールを Fig. 12 に示した。被験者は初回評価の 5 分前までにコップ 1 杯の水で口をすすぎ、監督者の合図でグミ製剤を口腔内に入れ、各自が嚥下可能と感じられるまで咀嚼し、その後嚥下した。被験者は咀嚼回数を数え、シートに回数を記載した。さらに被験薬剤の飲み込みやすさについて VAS 評価を行った(Fig. 16)。

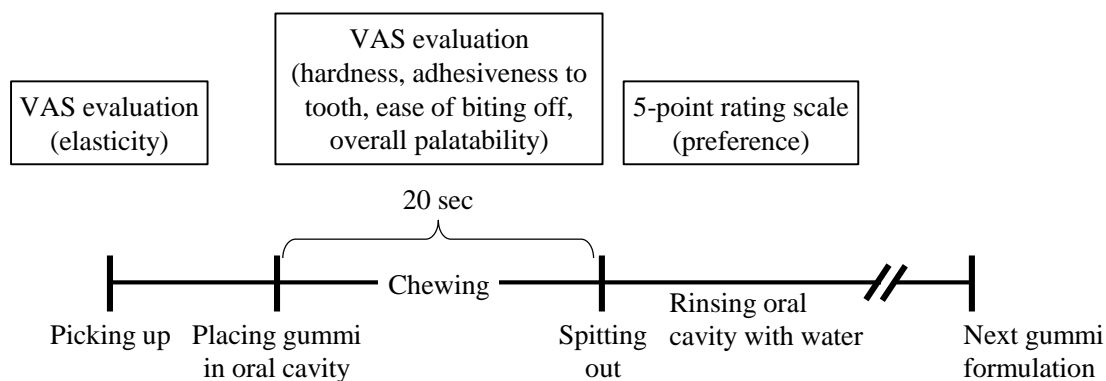
VAS 評価は、弾力性(0;なし～100;たいへん弾力がある)、硬さ(0;全く固くない～100;たいへん固い)、歯への付着性(0;なし～100;たいへん付着する)、歯切れ(切れやすさ)(0;たいへん悪い～100;たいへん良い)、総合服用感(0;たいへん悪い～100;たいへん良い)、飲み込みやすさ(0;飲み込みにくい～100;飲み込みやすい)の各項目について実施し、被験者は感じた感覚の

強さを直感でスケール上に印を付けて示した。5 段階スコアは嗜好性(好み) (1;たいへん好ましくない, 2;好ましくない, 3;どちらでもない, 4;好ましい, 5;たいへん好む)の項目で 1~5 の数字に丸をつけて評価した。

2.2.4 統計処理

統計処理は、1.2.5 項と同じ方法にて実施した。

First trial



Second trial

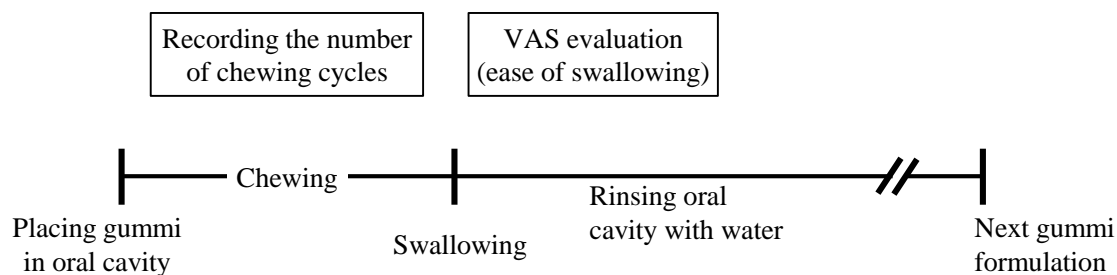


Fig. 12 Time schedule of human sensory tests for gummi formulations

服用前

服用前に触感を評価してください。

被験者No. _____ 回目 _____

① 弾力性

なし たいへん
弾力がある

Fig. 13 VAS evaluation sheet for elasticity in first trial

服用中

服用中の口腔内の状態を評価してください。

被験者No. _____ 回目 _____

② 固さ

全く固くない たいへん
固い

③ 歯への付着性

なし たいへん
付着する

④ 歯切れ
(切れやすさ)

たいへん悪い たいへん
良い

⑤ 総合服用感

たいへん悪い たいへん
良い

Fig. 14 VAS evaluation sheet for hardness, adhesiveness to tooth, ease of biting off and overall palatability in first trial

吐き出し後

今回試験したグミ製剤について評価してください。

被験者No. _____ 回目

このグミ製剤についてどのように感じましたか。

嗜好性(好み)

1	2	3	4	5
----- ----- ----- -----				
たいへん 好ましく ない	好ましくない	どちらで もない	好ましい	たいへん 好む

Fig. 15 5-point rating scale evaluation sheet for preference in first trial

飲み込み後

咀嚼回数を記入し、飲み込みに関する評価をしてください。

被験者No. _____ 回目

①飲み込むまでの咀嚼回数 _____ 回

②飲み込みやすさ

飲み込み にくい	飲み込み やすい

Fig. 16 Recording the number of chewing cycles and VAS evaluation sheet for ease of swallowing in second trial

第3節 結果

2.3.1 各種プラセボグミの服用性 (First trial)

各種プラセボグミ製剤の弾力性、硬さ及び総合服用感に関する VAS 評価の結果を Fig. 17 に、歯への付着性及び歯切れに関する VAS 評価の結果を Fig. 18 に、嗜好性に関する 5 段階スコアリングの結果を Table 6 に示した。

触感による弾力性の VAS 値は、水分含有率には依存せず、ゼラチン含有率の増加に伴い上昇した。グミ製剤服用中の硬さの VAS 値は、ゼラチン含有率の増加に伴い上昇し、水分含有率の増加に伴い低下した。歯への付着性に関する VAS 値は、11 種のプラセボグミ製剤間で大きな差異はなく、いずれも低値であった。歯切れの VAS 値は、ゼラチン含有率の増加に伴い低下し、水分含有率の増加に伴い上昇した。総合服用感はゼラチン含有率 13.7% の H 処方では低いが、ゼラチン含有率 3.4% 及び 6.9% である L 及び M 処方が高い傾向があり、中でも M3 処方では最大値 (74.0) に達した。嗜好性の結果を示した Table 6 には、嗜好性の平均値に加え、(4; 好ましい) 又は (5; たいへん好む) と評価した人数及び割合を併記した。M2~M4 で過半数が (4; 好ましい) 又は (5; たいへん好む) と評価し、その中でも M3 処方が最も評価が高かった。

2.3.2 各種プラセボグミ製剤の咀嚼回数及び飲みこみやすさ (Second trial)

各種プラセボグミ製剤を飲み込むまでの咀嚼回数の測定を行った結果を Table 6 に、飲み込みやすさに関する VAS 評価の結果を Fig. 18 に示した。

咀嚼回数は、水分含有率には依存せず、ゼラチン含有率の増加に伴い増加する傾向があり、少ないもので 19 回、多いもので 52 回であった。飲みこみやすさの VAS 値は、水分含有率には依存せず、ゼラチン含有率の増加に伴い低下する傾向であった。

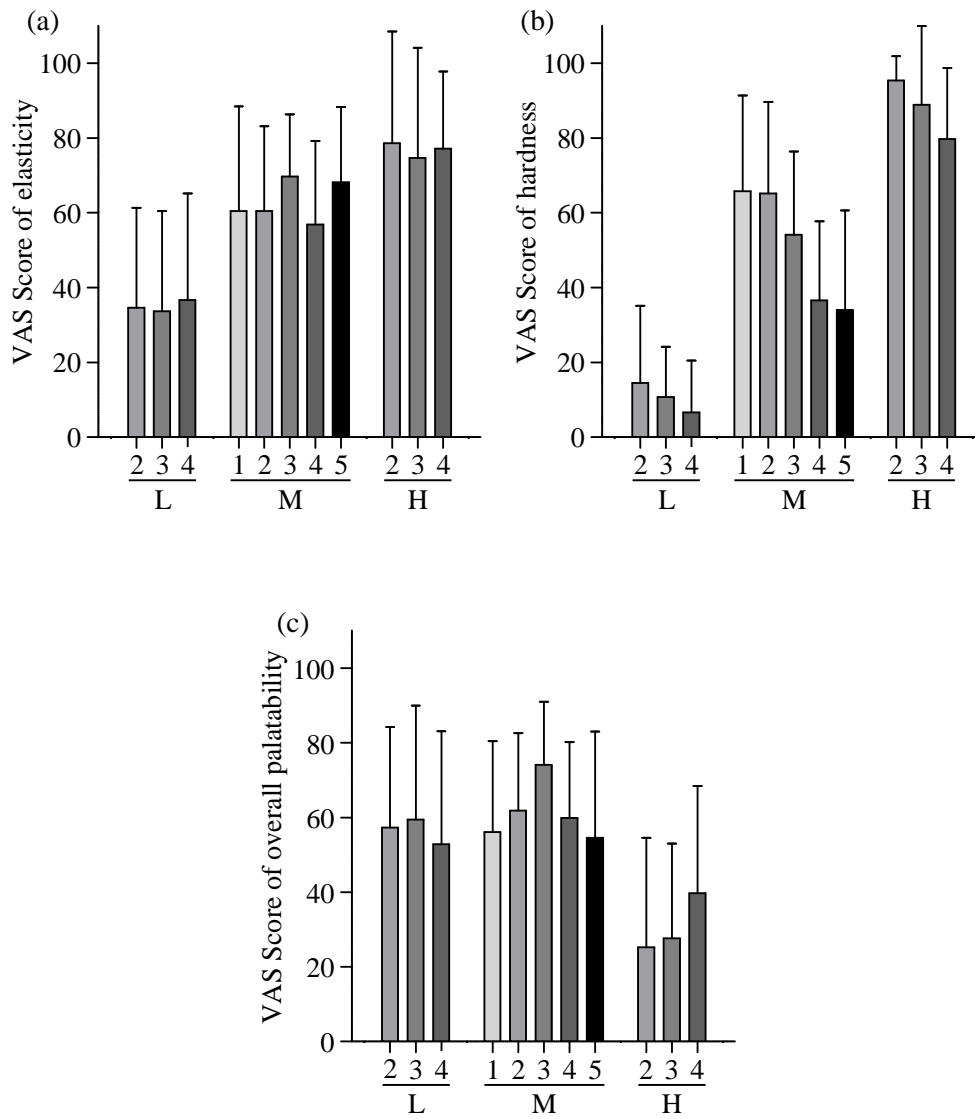


Fig. 17 The VAS scores of elasticity (a), hardness (b) and overall palatability (c) of placebo gummi formulations in first trial

Each data represents the mean \pm SD (n=3).

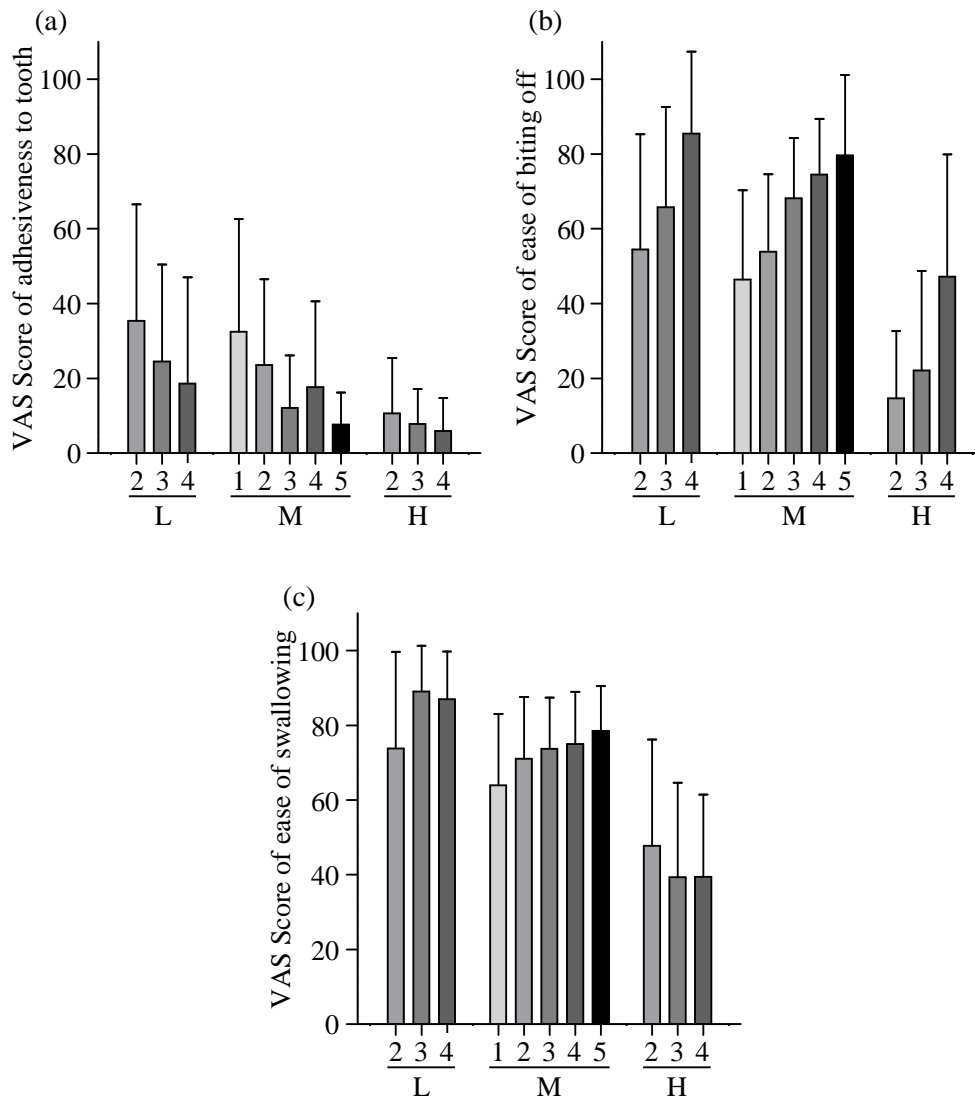


Fig. 18 The VAS scores of adhesiveness to tooth (a) and ease of biting off (b) of placebo gummi formulations in first trial, and the VAS score of ease of swallowing (c) of placebo gummi formulations in second trial
Each data represents the mean \pm SD (n=3).

Table 6 Score of 5-point scale of preference in first trial and chewing cycles in second trial

Formulation	First trial		Second trial
	Score of 5-point scale of preference	Number of preference (Rate)	Chewing cycle
L2	3.5 (1-5)	8 (50%)	24.5 ± 11.5
L3	3.5 (1-5)	8 (50%)	18.9 ± 7.5
L4	3.0 (1-5)	6 (38%)	19.5 ± 8.8
M1	3.0 (1-5)	7 (44%)	36.6 ± 11.7
M2	4.0 (1-5)	10 (63%)	33.1 ± 10.3
M3	4.0 (2-5)	13 (81%)	30.0 ± 13.2
M4	4.0 (2-5)	10 (63%)	28.4 ± 11.0
M5	3.5 (1-5)	8 (50%)	27.5 ± 11.4
H2	1.5 (1-4)	2 (13%)	50.9 ± 18.2
H3	2.0 (1-4)	2 (13%)	51.8 ± 15.3
H4	2.5 (1-4)	4 (25%)	50.3 ± 15.8

Data of 5-point scale of preference represent the medians and ranges (n=16).

Data of number of preference represent the means ± SD (n=16).

Data of chewing cycle represent the means ± SD (n=16).

2.3.3 各種プラセボグミ製剤の製剤学的特性と官能試験結果の相関

第1章で評価した各種プラセボグミ製剤の製剤学的特性と官能試験結果の相関を確認した。

弾力性及び硬さの VAS 値は、針入度の増加に伴い低下した。弾力性及び硬さの VAS 値と針入度には高い相関(それぞれ $R^2=0.864$ 及び 0.924)が認められた(Fig. 19 a, b)。総合服用感に関する VAS 値は、針入度 10 mm 程度までは針入度に伴い増加し、針入度 11.2 mm の M3 処方 で最大値(74.0)に達したものの、それ以上の針入度では顕著な変動はなく一定の値で推移した(Fig. 19 c)。嗜好性に関しては針入度が 9.8~13.5 mm の M2~M4 処方 で被験者の過半数(63%以上)が 4(好ましい)又は 5(たいへん好む)と評価し、総合服用感と同様に、針入度 11.2 mm の M3 処方 で最も評価が高かった(81%)(Table 6)。

飲み込むまでの咀嚼回数と針入度には高い相関($R^2=0.796$)が認められ、咀嚼回数は針入度の増加に伴い低下した(Fig. 20 a)。飲み込みやすさに関する VAS 値と崩壊時間にも高い相関($R^2=0.840$)が認められ、飲み込みやすさに関する VAS 値は、崩壊時間の増加に伴い低下した(Fig. 20 b)。

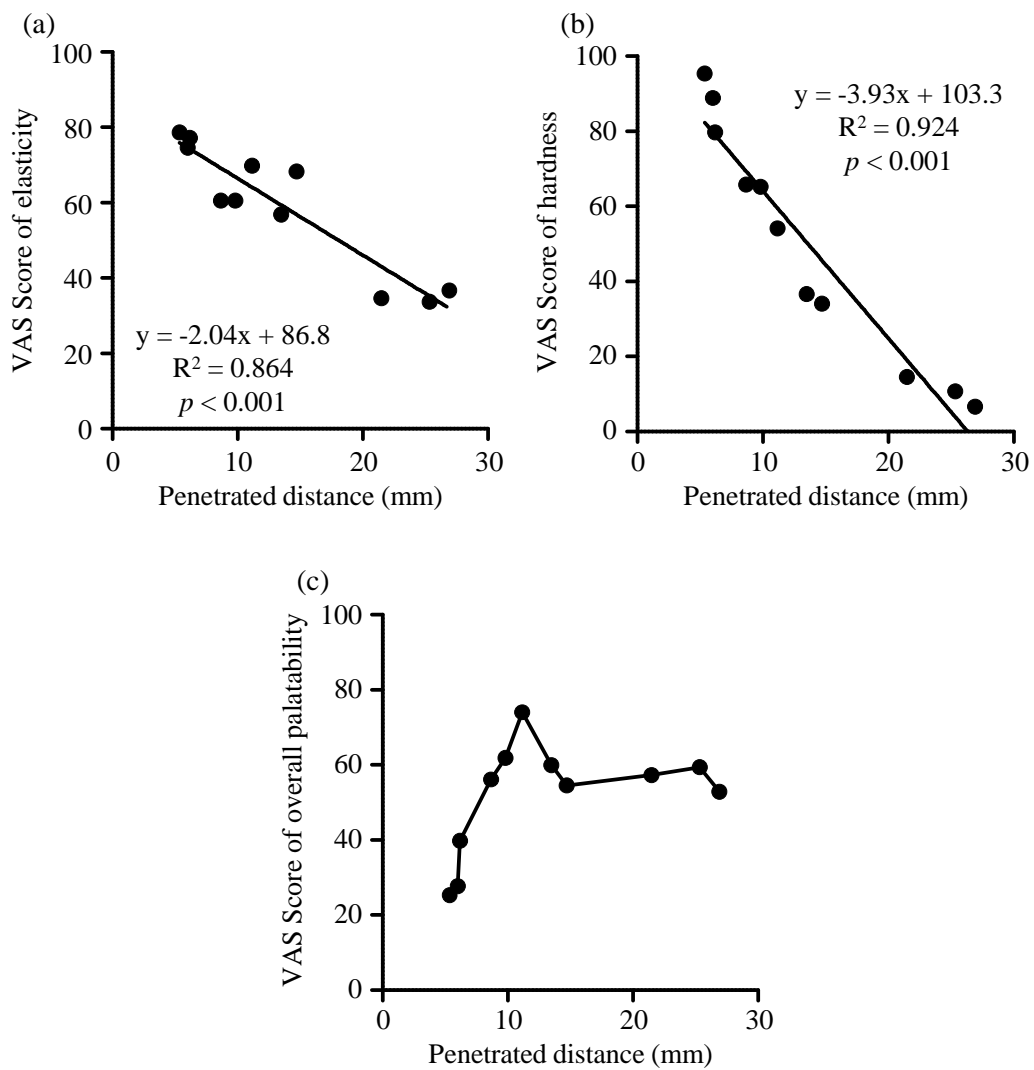


Fig. 19 Relationship between penetrated distance and VAS scores of elasticity (a), hardness (b) and overall palatability (c) of placebo gummi formulations

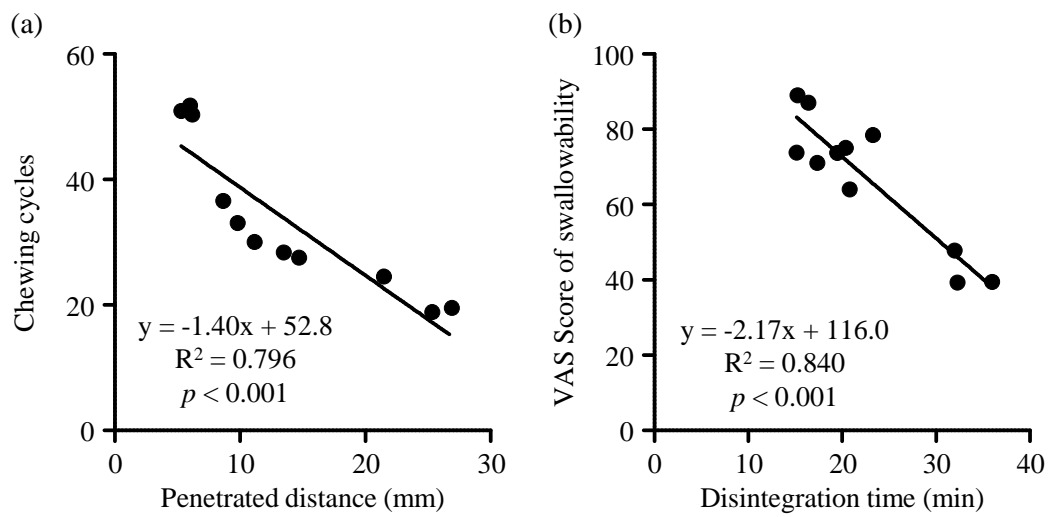


Fig. 20 Relationships between penetrated distance and chewing cycles (a), and between disintegration time and VAS score of ease of swallowing (b) of placebo gummi formulations

第4節 考察

本章では、第 1 章で評価したプラセボグミ製剤の物性と服用性との相関性を明らかにし、服用性に優れたグミ製剤を開発することを目的として、ゼラチン含有率の異なる 11 種類のプラセボグミ製剤を被験薬剤としてヒトでの官能試験を行った。なお、グミ製剤は官能試験に用いることから、ゼラチン由来の動物臭をマスキングする目的で、アレルギー疾患治療薬を含有する OD 錠でも採用されているパイナップルフレーバーを添加した。

弾力性は、針入度の増加に伴い低下し、グミ製剤服用中の硬さの VAS 値は、針入度の増加に伴い低下した。弾力性及び硬さの VAS 値と針入度には高い相関が認められたことから、針入度は臨床での弾力及び硬さを予測する値となり得ることが示唆された。

一方、興味深いことに、総合服用感に関する VAS 値は線形の相関を示さなかった。針入度 10 mm 程度までは針入度の増加に伴い増加し、針入度 11.2 mm の M3 処方で最大値(74.0)に達したものの、それ以上の針入度では顕著な変動はなく一定の値で推移した。この根拠についてはさらなる検討が必要と考えられるが、針入度の高い、つまり柔らかいグミ製剤ほど服用性が良いわけではなく、服用性の良いグミ製剤には適切な硬度の範囲があることが示唆された。また、5 段階評価を用いて評価した嗜好性に関しては、針入度が 9.8~13.5 mm で被験者の過半数(63%以上)が 4(好ましい)又は 5(たいへん好む)と評価し、総合服用感の結果と同じく、M3 処方でも評価が高かった(81%)。総合服用感及び嗜好性の評価結果より、グミ製剤として求められる適切な硬さが存在することが示唆された。また、グミ製剤の硬さは処方中の水分含有率及びゼラチン含有率を変更し調整することができ、グミ製剤の針入度を測定することで、それが服用性を考慮した適切な硬さであるか評価可能であることが明らかとなった。

飲み込むまでの咀嚼回数と針入度には高い相関が認められ、咀嚼回数は針入度の増加に伴い少なくなった。固型食品においては、嚥下までの咀嚼回数は大きさ、水分及び硬さ等に依存すると報告されており⁶¹⁻⁶⁴⁾、半固形製剤であるグミ製剤も同様に、硬度の上昇に伴い咀嚼回数が増加する傾向が確認された。最も総合服用感及び嗜好性の評価が高かった針入度 11.2 mm (M3 処方)の咀嚼回数は 37 回であり、この程度の咀嚼回数がグミ製剤として臨床的に好まれることが示唆された。本官能試験における飲みこみやすさの評価は、飲みこめるまで咀嚼してから実施したにもかかわらず、各グミ製剤によって差異が認められた。嚥下の開始は、咀嚼物の粒径及び粒子潤滑における閾値に依存する^{65, 66)}、もしくは、咀嚼粒子が粘性力の下で結合して塊を形成したと感知されるタイミングであることが報告されており⁶⁷⁾、しっかり塊が形成されないで飲みこむと飲みこみづらく誤嚥のリスクが高まる^{67, 68)}。ゼラチン高含量処方(H2~H4 処方)では、崩壊時間が長かったことから、グミが溶解しづらいことによる結合力不足が原因となり塊がしっかり形成されず、飲みこみやすさの VAS 値が低かった可能性が考えられる。

以上、本章において、物性の異なるプラセボグミ製剤を用いて官能試験を実施することで、グミ製剤の物性と服用性との相関性を明らかにし、服用性及び嗜好性に優れたグミ製剤処方を特定できた。グミ製剤は、水分含有率及びゼラチン含有率の変更により服用性の良い硬度に調整可能なこと、液性に依存しない速やかな崩壊性を示し、その形及び大きさは成形用の型で自由に設計可能なこと、さらにはフレーバー添加により味のマスキングが可能なことから、アドヒアランス向上が可能な魅力的な剤形であると考えられる。

第3章 トラニラスト含有グミ製剤の開発

第1節 諸言

厚生労働省のリウマチ・アレルギー対策委員会の報告によると、ここ数年でアレルギー疾患患者数が急速に増加しており^{55,56)}、この増加の主体はアレルギー性鼻炎(花粉症を含む)と喘息の増加によると考えられている。このような背景を受け、厚生労働省は、アトピー性皮膚炎や花粉症などアレルギー疾患対策推進に向けた初の基本指針案をまとめた⁶⁹⁾。アレルギー疾患では原因抗原の回避、又はその除去が第一の基本的治療であり、鼻アレルギーには減感作療法等の治療法も存在するものの、予防維持や対症救急としては薬物療法が主な選択肢であり患者の QOL 向上に貢献している。また、喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、結膜炎など小児患者を対象としたアレルギー疾患が多数存在する。グミ製剤という剤形は、咀嚼して容易に服用することができ、また甘味を有するため小児のアドヒアランスを向上させる新たな選択肢の一つと成り得ることから、抗アレルギー薬を含有するグミ製剤を開発することは意義があると考えられる。

第 1 章及び第 2 章において、グミ製剤の製剤物性と服用性及び嗜好性の関係性を明らかとし、グミ製剤として求められる適切な硬さが存在することが示唆されたが、グミ製剤に薬物を含有した際の製剤物性及び薬物の溶出を含む薬剤としての特性は把握できていない。そこで本章では、総合服用感及び嗜好性の評価が最も高かった M3 処方(水分含有率 25.3%、ゼラチン含有率 6.9%)にモデル薬物であるトラニラストを添加した TL-G(Gummi formulation including tranilast)を調製した。本処方は服用性の観点だけでなく、水分活性値が 0.8 以下であることから長期の保存にも耐えることができ適切な処方であると考えた。グミ製剤 1 個当りのトラニラスト含有量は、市販のトラニラスト製剤の用法・用量を参考に設定した。成人の気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎に対するトラニラストの治療は、カプセル及び細粒 10%の場合、トラニラストとして 100 mg を 1 日 3 回経口投与する。小児患者に対しては、体重により投与量が異なるが、1 個当りにトラニラストを 100 mg 含有したグミ製剤を調製すれば、半量の 50 mg 及び 4 分の 1 量の 25 mg に調整が可能であることから、グミ製剤質量 3.5 g に含有されるトラニラストを 100 mg に設定した。

調製した TL-G は製剤特性に加えて溶出試験、含量均一性試験を実施した。溶出試験はグミ製剤が咀嚼されて服用されることを想定し、分割したグミ製剤でも実施した。また、本 TL-G を用いて、冷蔵庫、室温保存の温度として 5°C、25°C にて 6 ヶ月保存試験を実施し、また、薬物の安定性を評価するため、40°C の保存条件下で 6 ヶ月の保存安定性試験を実施した。なお、評価項目は、針入度、崩壊時間、溶出率及び含量均一性とした。さらに、市販のトラニラストカプセル及び TL-G のイヌ薬物動態試験を実施し、体内動態の比較を実施した。

第2節 試験方法

3.2.1 検体及び試薬

トラニラスト(純度:100.5%)は、キッセイ薬品工業株式会社(長野)から提供されたものを使用した。また、その他の検体及び試薬は、1.2.1 項に記載したものをを用いた。

3.2.2 トラニラスト含有グミ製剤の処方及び調製

グミ質量を 3.5 g(薬物含量 100 mg)とした TL-G の処方を Table 7 に、調製方法を Fig. 21 に示した。還元麦芽糖水飴並びに D-ソルビトール液を秤量混和した後に 135°C を超えないように加熱し水分の一部を蒸発させた濃縮液に、クエン酸を加水溶解した液、ゼラチンに水を加えた後に 60°C で加温溶解した液及びトラニラストを 70°C 保温下で順番に添加し、混合した。トラニラスト添加のタイミングは、加熱による分解などの影響の低減及び他の薬物への応用・展開を考慮し、最終工程である分注直前とした。これをプラスチックプレートの丸型ポケット(Fig. 3)に注射筒を用いて 3.5 g ずつ分注して調製した。なお調製の際、±1%の質量変動までは許容した。

Table 7 Component of TL-G

Component (%)	TL-G
Tranilast	2.9
Gelatin	6.9
Hydrogenated maltose starch syrup	41.0
D-Sorbitol sol.	23.3
Citric acid	0.7
Water	25.3
Total	100

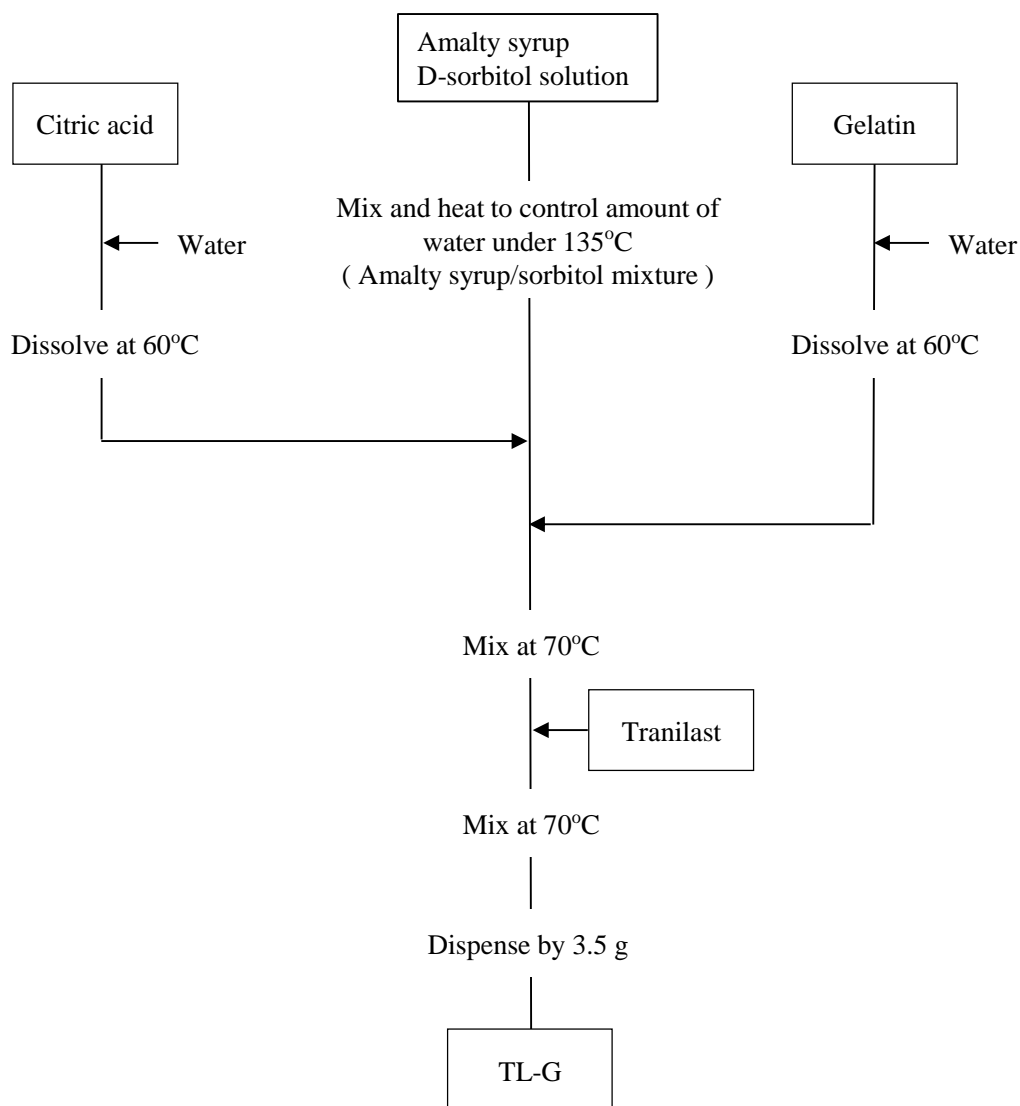


Fig. 21 Procedure for preparation of TL-G

3.2.3 トラニラスト含有グミ製剤の外観及び物性評価の方法

3.2.3.1 外観

TL-Gの外観を目視で確認した。

3.2.3.2 崩壊試験

TL-Gの崩壊時間の測定は、1.2.3.6項の方法に従い実施した。

3.2.3.3 針入度

TL-Gの針入度の測定は、1.2.3.4項の方法に従い実施した。

3.2.3.4 圧縮強度

TL-G の圧縮強度の測定は、1.2.3.5 項の方法に従い実施した。

3.2.4 トラニラスト含有グミ製剤の溶出試験

3.2.4.1 試験条件

第十七改正日本薬局方 一般試験法 溶出試験法のパドル法に準拠して行った。試験液は JP2 (pH 6.8) を用いた。回転数は 50 rpm, 試験液採取時間は 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50 及び 60 分で実施した。なお、グミ製剤を咀嚼して服用することを想定し、4, 8, 16 及び 32 分割した TL-G の溶出率も測定した。

3.2.4.2 標準液の調製

トラニラスト標準品約 100 mg を精密に量り、溶出試験第 2 液を加え、正確に 200 mL とした後、超音波処理し、トラニラストが十分に溶解していることを目視にて確認した。本液を 700 mL の溶出試験第 2 液に加え十分に攪拌し合計 900 mL とした。

3.2.4.3 UV 吸光度測定条件

溶出試験液をファインフィルター (F-40, 富山産業株式会社, 大阪) に通した液を検体とした。検出器は紫外吸光光度計を使用し、測定波長 332 nm にて測定した。

3.2.5 トラニラスト含有グミ製剤の含量均一性試験

第十七改正日本薬局方製剤均一性試験法の含量均一性試験に準拠して行った。試料 10 個について個々の製剤中のトラニラストの含量を (HPLC; High performance liquid chromatography, 島津製作所, 京都) にて測定し、判定値を計算した。含量均一性試験 (n=10) の平均値を含量試験結果として取り扱った。なお、安定性試験においては試料 3 個の平均値を含量試験結果として取り扱った。

3.2.5.1 標準溶液の調製

トラニラストを 100 mg 精密に量り、100 mL のメスシリンダーに入れた。プラセボグミ製剤 1 個 (3.5 g) を 100 mL ビーカーに入れ、pH 7.0 の 0.05 mol/L リン酸緩衝液/アセトニトリル混液 (7:3) を 40 mL, 内標準物質 (IS) を 10 mL 加えて湯浴にて加温溶解させた後、先ほどトラニラストを入れた 100 mL のメスシリンダーに加えた。そこへ pH 7.0 の 0.05 mol/L リン酸緩衝液/アセトニトリル混液 (7:3) を加え、正確に 100 mL とした。その溶液を 0.45 μ m のメンブレンフィルターでろ過し、ろ液 1 mL をホールピペットにて正確に量り、100 mL のメスフラスコに入れ、1 点検量線に使用する標準溶液とした。なお、内標準物質として、パラオキシ安息香酸エチルを pH 7.0 の 0.05 mol/L リン酸緩衝液/アセトニトリルの混液 (7:3) で 5000 倍希釈して調製した液を用いた。

3.2.5.2 検体前処理

100 mL ビーカーに TL-G を 1 個入れ、そこへ pH 7.0 の 0.05 mol/L リン酸緩衝液/アセトニトリル混液(7:3)を 40 mL、3.2.5.1 項で作製した内標準物質を 10 mL 加えて湯浴にて加温溶解させた後、100 mL のメスシリンダーに入れ、pH 7.0 の 0.05 mol/L リン酸緩衝液/アセトニトリル混液(7:3)を加えて正確に 100 mL とした。その溶液を 0.45 μm のメンブレンフィルターでろ過し、ろ液 1 mL をホールピペットにて正確に量り、100 mL のメスフラスコに入れ、pH 7.0 の 0.05 mol/L リン酸緩衝液/アセトニトリル混液(7:3)を加え 100 mL とし、混合したものを試料溶液とした。

3.2.5.3 高速液体クロマトグラフ測定条件

HPLC の測定条件を Table 8 に示した。

3.2.6 トラニラスト含有グミ製剤の保存安定性試験

保存試験は、グミ製剤のプラスチックプレートにラップをした上でチャック付ラミネート袋(ラミジップ AL-22)に入れた状態で行った。保存条件はプラセボグミ製剤での保存試験を実施した 1.2.4 項と同様に 5°C 及び 25°C とした。また、夏季の保管を考慮し、40°C(恒温恒湿器(ナガノサイエンス株式会社、大阪))の安定性を追加した。検体測定は開始時及び 1、3 及び 6 ヶ月の時点で行った。評価項目は外観、崩壊試験、針入度、溶出試験及び含量とした。

3.2.7 トラニラスト含有グミ製剤のイヌ薬物動態試験

3.2.7.1 試験条件

雄性ビーグル犬(絶食、体重 10.5~14.4 kg、月齢 33~54 ヶ月、n=6)を用い、市販のカプセル剤であるリザベンカプセル 100 mg を対照薬剤として TL-G を投与し、イヌ薬物動態試験を実施した。TL-G は分割しないものに加え、実際に咀嚼することを想定し 4 及び 8 分割し、手で経口投与した。投薬前日から投薬後 480 分までを絶食とし、採血終了後に給餌した。ペントガストリンを生理食塩水に溶解・懸濁し(1 mg/5 mL)、投薬 1 時間前に 0.40 mL/animal(ペントガストリンとして 80 $\mu\text{g}/\text{animal}$)となるように後肢に筋肉内注射した。

イヌに必要な量の製剤を手で投与した後、シリンジを用いて水 20 mL を投与し、製剤が確実に嚥下されたことをイヌの口を開けて目視で確認した。製剤を投与してから 15、30、60、120、180、240、360、480 及び 1440 分後にヘパリン処理したシリンジを用いてイヌの前肢静脈より約 1 mL 採血し、得られた静脈血は約 10000 rpm で 1 分間遠心分離し、上清を回収した。上清は安定化处理(上清 198 μL に対してギ酸 2 μL を添加し十分に混合)した後、測定まで凍結状態で保存した。上清中のトラニラスト濃度は HPLC と三連四重極型質量分析計(MS/MS)を組み合わせた LC-MS/MS システムにて測定した。ウォッシュアウト期間は、原則 1 週間以上とした。

なお、本実験は、キッセイ薬品工業株式会社動物実験倫理委員会の指針に従い、関連する日本国法に準拠して実施した。

Table 8 Measurement conditions of HPLC for tranilast content of TL-G

Instrumental parameters	
HPLC	CBM-20A, SPD-M20A (Shimadzu, Kyoto)
Column	YMC-Pack ODS-A (4.6 mm × 150 mm, 5 μm, YMC.CO., LTD., Kyoto)
Column temperature	25°C
Detector	UV, 225 nm
Mobile phase A	1%
Flow rate	1.0 mL/min
Injection volume	5 μL
Run time	8 min
Retention time	3.5 min (IS), 5.3 min (tranilast)
Internal standard	Ethyl p-hydroxybenzoate

3.2.7.2 LC-MS/MS 測定条件

LC-MS/MS の測定条件を Table 9 に示した。

Table 9 Measurement conditions of LC-MS/MS for plasma concentration of tranilast in pharmacokinetic study using dogs

Instrumental parameters			
LC-MS/MS	HPLC	LC-30AD, SIL-30AC (Shimadzu, Kyoto)	
	MS/MS	API4000 (AB SCIEX, Tokyo)	
Column	Cadenza CD-C18 HT (2.0 mm × 50 mm, 3.0 μm, Imtakt Corporation, Kyoto)		
Column temperature	50°C		
Mobile phase A	10 mM ammonium acetate water solution		
Mobile phase B	Acetonitrile including 1% (v/v) formic acid		
Gradients	0 min	A : B = 80 : 20	
	1 min	A : B = 5 : 95	
	2 min	A : B = 5 : 95	
Flow rate	0.5 mL/min		
Injection volume	1 μL		
Run time	2.5 min		
Ion source	Electrospray ionization		
Scan type	Multiple reaction monitoring		
Polarity	Negative		
Source temperature	600°C		
Monitoring ion	Compound	Q1 (m/z)	Q3 (m/z)
	Tranilast	326.200	265.900

3.2.8 統計処理

統計処理は、1.2.5 項と同じ方法で実施した。また、プラセボグミへのトラニラスト添加に関する物性への影響については、Student's t 検定を行った。薬物動態学的パラメータについては、トラニラストカプセルを対照として、分割なし、4 分割及び 8 分割の TL-G について対応のある t 検定を行い、Bonferroni 補正を行った。p 値が 0.05 未満のとき有意差ありと判定した。

第3節 結果

3.3.1 トラニラスト含有グミ製剤の外観及び物性

3.3.1.1 外観

TL-G は、プラセボグミ製剤とは異なりトラニラスト特有の淡黄色を呈していた (Fig. 22)。

3.3.1.2 崩壊時間

Table 10 にプラセボグミ製剤及び TL-G の崩壊時間を示した。また、トラニラスト添加による崩壊時間の変化率 (TL-G の崩壊時間 / プラセボグミ製剤の崩壊時間 \times 100) を示した。プラセボグミ製剤の崩壊時間は 19.5 ± 0.2 分であるのに対し、TL-G の崩壊時間は、 20.2 ± 0.4 分であり、トラニラスト添加による崩壊時間の有意な変化は認められなかった。

3.3.1.3 針入度

Table 10 にプラセボグミ製剤、及び TL-G の針入度を示した。また、トラニラスト添加による針入度の変化率 (TL-G の針入度 / プラセボグミ製剤の針入度 \times 100) を示した。プラセボグミ製剤の針入度は 11.2 ± 0.6 mm であるのに対し、TL-G の針入度は、 11.6 ± 0.5 mm であり、トラニラスト添加による針入度の有意な変化は認められなかった。

3.3.1.4 圧縮強度

Table 10 にプラセボグミ製剤、及び TL-G の圧縮強度を示した。また、トラニラスト添加による圧縮強度の変化率 (TL-G の圧縮強度 / プラセボグミ製剤の圧縮強度 \times 100) を示した。プラセボグミ製剤の圧縮強度は 176.0 ± 8.2 g であるのに対し、TL-G の圧縮強度は、 137.5 ± 12.2 g (n=3) であり、トラニラストの添加による圧縮強度が低下する傾向にあった。



Fig. 22 Appearance of TL-G

Table 10 Comparison of pharmaceutical characteristics between M3 and TL-G

	Disintegration time (min)	Penetrated distance (mm)	Peak force (g)
M3	19.5 ± 0.2	11.2 ± 0.6	176.0 ± 8.2
TL-G	20.2 ± 0.4	11.6 ± 0.5	137.5 ± 12.2
Rate of variability	103.6	103.6	78.1

Values of M3 and TL-G represent the mean ± SD (n=3). Values of M3 were referred from Fig. 8. Rate of variability means TL-G/M3 × 100.

3.3.2 溶出性

グミ製剤を咀嚼して服用することを想定し、分割した溶出率の測定を行った (Fig. 23)。TL-G の溶出率は、分割数が増えるに従って増加し、8 分割以上でトラニラストカプセルと同等の溶出挙動であることを確認した。Fig. 24 に TL-G の分割数と 85% 溶出時間をプロットした図を示した。

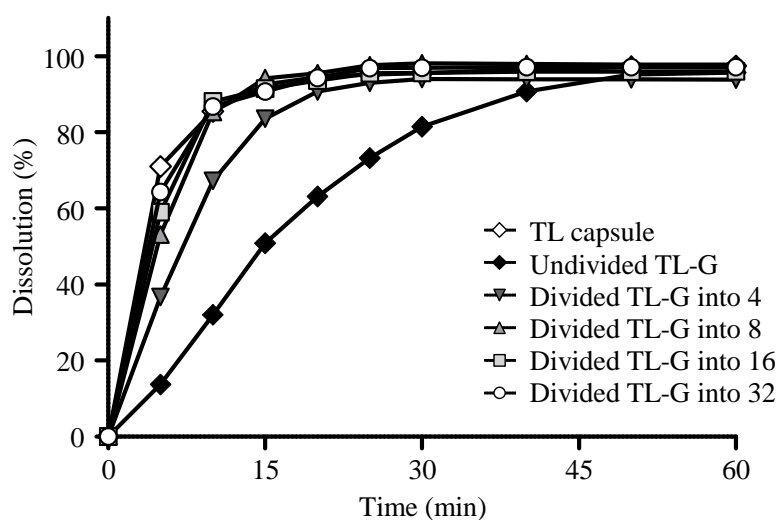


Fig. 23 Dissolution profiles of tranilast capsule and TL-G (undivided, divided into 4, 8, 16, 32)
Each data represents the mean (n=3).

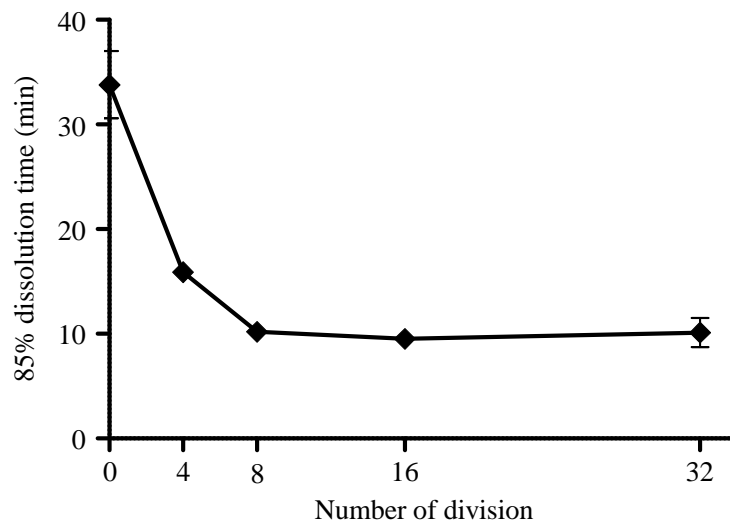


Fig. 24 Relationship between number of division and 85% dissolution time of TL-G
Each data represents the mean \pm SD (n=3).

3.3.3 含量均一性

第十七改正日本薬局方に従って含量均一性試験を行い、判定値は 2.5 であったため適合と判断した。なお、平均値は 101.3%、SD は 0.8%であった。

3.3.4 保存安定性

5°C、25°C 及び 40°C にて 6 ヶ月間保存した TL-G の外観、針入度、崩壊性、溶出性及び含量を確認した。なお、40°C 保存品は、3 ヶ月保存時点で液状化し原形を留められなかったため、針入度の測定については保存 1 ヶ月のデータのみを示した。その他の評価項目については、保存 3 ヶ月以降は液状化したものを室温放置し再度固めた検体を用いて測定した。

3.3.4.1 外観

5°C 及び 25°C にて 6 ヶ月保存後の TL-G の外観に大きな変化は認められなかった。40°C 保存の TL-G は 3 ヶ月で液状化した。

3.3.4.2 針入度

Table 11 に TL-G の 5°C、25°C 及び 40°C における保存 6 ヶ月間の針入度を示した。また、Fig. 25 に TL-G の針入度について保存開始時を 100%として換算した経時的な変動を示した。

5°C において、保存 6 ヶ月まで経時的に 40%程度低下し、25°C において、保存 3 ヶ月まで 40%程度低下した後、6 ヶ月保存まで顕著な変化は認められなかった。

3.3.4.3 崩壊時間

Table 11 に TL-G の 5°C、25°C 及び 40°C における保存 6 ヶ月間の崩壊時間を示した。いずれの保存条件下においても、崩壊時間の著しい変化は認められなかった。

3.3.4.4 溶出性

Table 11 に TL-G の 5°C、25°C 及び 40°C における保存 6 ヶ月間の 85%溶出時間を示した。いずれの保存条件下においても、85%溶出時間の著しい変化は認められなかった。

3.3.4.5 含量

Table 11 に TL-G の 5°C、25°C 及び 40°C における保存 6 ヶ月間の含量を示した。5°C 及び 25°C の保存条件下において、含量の著しい変化は認められなかったものの、40°C では、経時的な低下傾向が認められ、6 ヶ月保存後には、91.2%にまで低下した。

Table 11 Penetrated distance, disintegration time, 85% dissolution time and tranilast content of TL-G during stability study

	Penetrated distance (min)	Disintegration time (min)	85% dissolution time (min)	Tranilast content (%)
Initial	11.6 ± 0.5	20.5 ± 0.3	32.5 ± 3.2	101.3 ± 0.8
Stored at 5°C				
1 month	10.6 ± 0.4	21.0 ± 0.8	32.9 ± 3.0	99.5 ± 1.0
3 month	8.4 ± 0.3	23.4 ± 0.6	28.9 ± 3.8	100.9 ± 0.9
6 month	6.9 ± 0.2	22.4 ± 1.0	35.5 ± 1.7	99.3 ± 0.6
Stored at 25°C				
1 month	10.3 ± 0.3	21.6 ± 0.3	28.9 ± 4.2	98.6 ± 2.0
3 month	6.7 ± 0.0	23.4 ± 0.3	34.6 ± 5.9	100.4 ± 0.8
6 month	7.4 ± 0.1	22.9 ± 0.6	27.3 ± 2.9	98.5 ± 4.1
Stored at 40°C				
1 month	13.9 ± 0.5	23.1 ± 0.8	37.1 ± 0.2	101.3 ± 2.5
3 month	–	23.7 ± 0.4	30.6 ± 6.3	93.7 ± 1.8
6 month	–	19.3 ± 0.9	30.8 ± 4.3	91.2 ± 2.5

–; not tested.

Each value except for initial value of tranilast content represents the mean ± SD (n=3 or 10 for penetrated distance, disintegration time, 85% dissolution time and tranilast content).

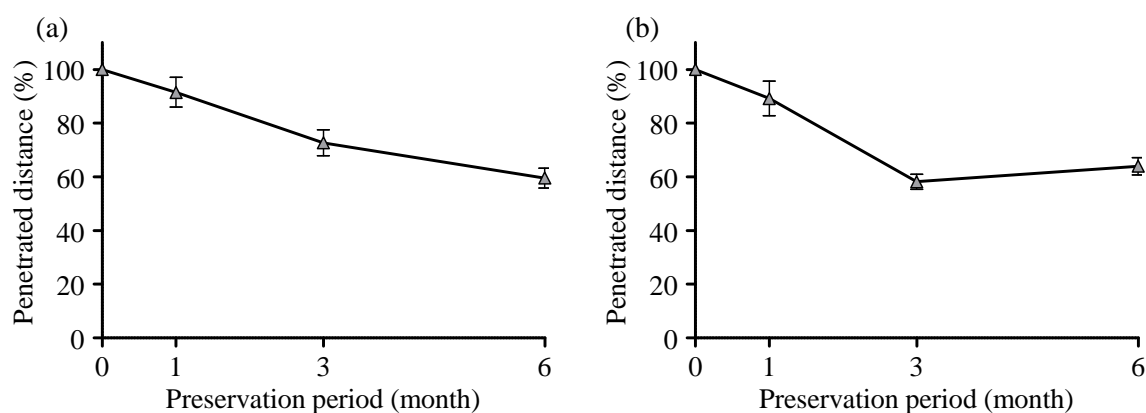


Fig. 25 Penetrated distance (%) of TL-G during stability study at 5°C (a) and 25°C (b)

Each data represents the mean ± SD (n=3).

3.3.5 イヌにおける薬物動態試験

分割なし、4 分割及び 8 分割した TL-G 及び市販のトラニラストカプセルをイヌに経口投与し、経時的な血漿中濃度を測定した。分割の有無に影響されず TL-G は市販の TL カプセルと同等の血漿中濃度推移を示した(Fig. 26)。

市販の TL カプセル及び分割なし、4 分割及び 8 分割した TL-G は、溶出挙動は異なるものの(3.3.2 項)、T_{max} (Time to maximum plasma concentration)、C_{max} (Maximum plasma concentration)及び AUC (Area under the plasma concentration-time curve)を比較しても、各群間に有意な差異は認められなかった(Table 12)。

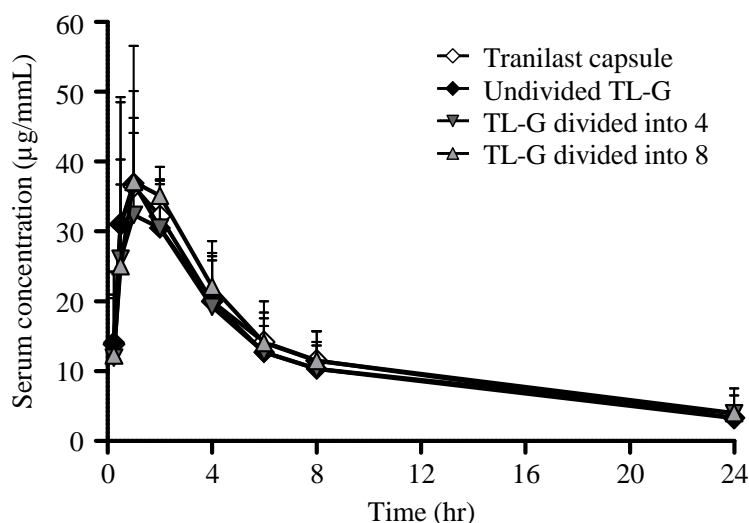


Fig. 26 Plasma concentrations of tranilast capsule and TL-G (undivided, divided into 4 and 8) administration in beagle dog orally.

Each point represents the mean \pm SD (n=6).

Table 12 Pharmacokinetics parameters of tranilast capsule and TL-G (undivided, divided into 4 and 8) administration in beagle dog orally.

	Tranilast capsule	TL-G		
		Undivided	Divided into 4	Divided into 8
T _{max} (hr)	1.0 \pm 0.5	1.0 \pm 0.7	1.0 \pm 0.4	1.0 \pm 0.5
C _{max} (µg/mL)	36.5 \pm 12.0	36.9 \pm 11.9	32.4 \pm 6.7	37.1 \pm 6.6
AUC (µg \cdot hr/mL)	289.4 \pm 79.5	273.0 \pm 70.5	271.8 \pm 83.2	300.8 \pm 76.6

Each value represents the mean \pm SD (n=6).

第4節 考察

本章では、アレルギー疾患の治療薬として汎用されているトラニラストをモデル薬物として、TL-Gの開発を行った。

まず、前章にて検討した 11 種類のプラセボグミ製剤のうち、服用性及び嗜好性及び保存の面で最適であると考えられた M3 処方(水分含有率 25.3%,ゼラチン含有率 6.9%)を選択し、グミ製剤 1 個 3.5 g に市販製剤と同規格である 100 mg のトラニラストを含有する TL-G を調製した。前章にて、水分含有率及びゼラチン含有率がグミ製剤の物性に影響することが明らかとなったため、TL-G は、水分、ゼラチン及びクエン酸含有率を M3 処方に固定し、還元麦芽糖水飴及び D-ソルビトール液の添加量は固形分として 100 mg 減じ、そこへトラニラストを 100 mg 添加した処方とした。調製はプラセボグミ製剤と同様の手順にて行い、トラニラスト添加のタイミングは、加熱による分解などの影響の低減及び他の薬物への応用・展開を考慮し、最終工程である分注直前とした。

TL-G の外観は、プラセボグミ製剤の外観とは異なり、トラニラスト特有の淡黄色を呈していた。TL-G の崩壊時間及び針入度は、プラセボグミ製剤と比較し、大きな変化は認められなかった。しかし、圧縮強度に関しては、有意ではないが、トラニラストの添加による低下が認められた。第 1 章では、針入度と圧縮強度の良好な相関を認めたが、針入度とは異なり、圧縮強度はグミ製剤中の水分含有率(固形分率)、及びゼラチン含有率のみに依存するのではなく、処方中の固形分の種類にも依存することを示唆するものと考えられる。TL-G の調製においては、M3 の処方から、トラニラスト 100 mg を添加する分だけ、還元麦芽糖及びソルビトール量を減じている。グミ特有の弾力はゼラチン同士の結合から生まれているが、トラニラストのよう固形分が多く含まれている場合、ゼラチン同士の結合が弱まると考えられるため、グミ製剤が元の形に戻ろうとする力、つまり弾性応力が低下したと考察できる。

グミ製剤を咀嚼して服用することを想定して分割した溶出率の測定も行ったところ、分割することでグミ製剤の表面積が増大し、溶出が速くなる傾向が認められ、8 分割以上では一定の溶出性を示した。また、8 分割以上ではトラニラストカプセルと同等の溶出挙動を示すことを確認した。

次に、TL-G を保存することを想定し、6 ヶ月間の保存試験を実施した。なお、保存条件は、冷蔵庫及び室温を想定した 5°C 及び 25°C、また薬物の安定性を検討するために 40°C とし、保存を行った。保存開始時と比較し、5°C 及び 25°C にて 6 ヶ月保存した TL-G の崩壊時間、85%溶出時間及び含量に、有意な変化は認められなかったものの、針入度はプラセボグミ製剤と同様に経時的に低下していることを確認した。40°C、6 ヶ月保存では、TL-G の崩壊時間及び 85%溶出時間に、有意な変化は認められなかったが、含量が 91%まで低下した。

溶出試験において、分割の有無が溶出挙動に大きく影響することを確認したため、イヌ薬物動態試験では、分割なし、4 分割及び 8 分割の TL-G、対照薬剤として市販のカプセル剤であるリザベンカプセル 100 mg を用いた。各群間の血漿中濃度推移及び各薬物動態学的パラメータには有意な差はなく、同等の結果が得られた。TL-G の分割の有無は、溶出試験結果には影響するものの、実際に経口投与されると胃の蠕動運動により物理的に崩壊されることで崩壊時間の差が小さくなり、結果的に、同等の薬物動態になった可能性が考えられた。本結果より、TL-G を咀嚼せずに飲み込んだとしても薬物動態に大きな影響はなく、市販のトラニラストカプセルと生物学的に同等である可能性が示された。

以上、本章において、プラセボグミ製剤と同様の調製方法にて、水分含有率 25.3%、ゼラチン含有率 6.9%の TL-G を調製し、製剤学的特性及びイヌ薬物動態試験を実施した。本製剤は第 2 章にて最も服用性が良かった M3 処方と同等の製剤物性を有すること、かつ、製剤の分割数は TL-G のイヌ薬物動態試験結果に影響しなかったことから、トラニラストの新たな剤形として患者のアドヒアランス向上に寄与するものと期待される。

薬物療法においては、期待される治療効果を達成するために患者の服薬アドヒアランスを向上させることが重要であり、患者に合わせた剤形の最適化は、服薬アドヒアランスの向上に有用な手段の一つと考えられており、OD錠を始めとした多くの患者指向の剤形が開発されている。特に嚥下能力の低下した高齢者や、嚥下能力の未発達な小児には、患者自身が使用しやすい剤形を自由に選択できるようにすることが、期待する治療効果を得る上で重要であるが、これらの製剤設計には多くの課題がある。高齢者に対しては、生理機能及び身体機能の変化を考慮する必要があり、小児に対しては、嚥下性に加え嗜好性を意識した製剤設計により、小児のアクセプタビリティを獲得することが重要な因子である。

グミ製剤は、服用時に飲水の必要がなく、また咀嚼して容易に服用することができるため、小児や高齢者に対して服用しやすい剤形であることから注目されている。ドライシロップの服用性の悪さ及び錠剤の飲み込みづらさを改善可能な剤形であるグミ製剤は、ドライシロップから錠剤等への移行期である学童期(6～12歳)の服薬コンプライアンス向上に寄与すると期待される。同じく咀嚼して服用するチュアブル錠に対しては、FDAのドラフトガイダンス(2016年)により、製剤開発に関して評価すべきCQA及び留意すべき品質特性が示されている。チュアブル錠と同じくグミ製剤の品質特性として重要なのは、硬度や崩壊性、溶出性であり、さらには錠剤の大きさ、厚さ、摩損度及び味にも留意すべきであると考えられる。硬度は、製造や流通段階で壊れず、かつ意図した患者集団には容易に咀嚼できるよう設定する必要がある。一方、崩壊性は、十分咀嚼しない場合でも胃腸障害をおこさない速やかな崩壊が望まれる。グミ製剤は、硬さに加え本剤形に特有の物性である弾力及び歯切れなどが、患者の嗜好性に大きな影響を及ぼすと考えられるが、これまでにグミ製剤の物性と服用性の関係を明らかにした研究は行われていない。そこで本研究では、グミ製剤の服薬アドヒアランス向上を目指した臨床製剤学的特性を明らかとすることを目的とした。

第1章では、グミ製剤の服用性に影響を及ぼし得る処方中の水分含有率及びゼラチン含有率に着目し、それらの処方が異なるプラセボグミ製剤を製造し、製剤物性について評価した。還元麦芽糖水飴及びD-ソルビトール液を秤量混和した後に加熱し(135℃)、水分の一部を蒸発させた濃縮液に、クエン酸及びゼラチン溶液を添加し、3.5gずつ分注して成形した。ゼラチン(3.4～13.7%)及び水分(12.9～37.7%)の処方比率を組み合わせて11種類のプラセボグミ製剤を製造した。試験液に水を用いてグミ製剤の崩壊試験を実施した結果、ゼラチン含有率に比例して崩壊時間が遅延した。グミ製剤の針入度及び圧縮強度を測定した結果、針入度はグミ製剤中の水分含有率の増加、及びゼラチン含有率の低下に伴い増加し、圧縮強度はグミ製剤中の水分含有率の増加、及びゼラチン含有率の低下に伴い減少した。針入度と圧縮強度には高い負の相関性($R^2=0.811$)が認められた。グミ製剤の摩損度を測定した結果、摩損度は硬度(針入度)に依存せずいずれの処方においても低値であった。

第2章では、第1章で製造した物性の異なる11種類のプラセボグミ製剤を用いて官能試験を実施し、服用性について定量的に評価した。官能試験は静岡県立大学研究倫理委員会の承認を得て行った。健康成人(16名, 23.4±0.9歳)がグミ製剤を指で摘み触感を確認し、口に含ませた後、20秒間自由に咀嚼し、VASを用いて弾力、硬さ及び総合服用感を評価した。さらに口腔内洗浄後、嗜好性についての5段階スコアリング評価を行った。弾力性及び硬さのVAS値は針入度

と高い相関($R^2=0.864$ 及び 0.924)が認められたことから、針入度は臨床での弾力及び硬さを予測する値となり得ることが示唆された。一方、総合服用感の VAS 値は線形の相関を示さなかった。針入度 10 mm 程度までは針入度に比例して増加し、針入度 11.2 mm の M3 処方で最大値(74.0)に達したものの、それ以上の針入度では顕著な変動はなく一定の値で推移した。また、嗜好性に関しては針入度が 9.8~13.5 mm で被験者の 63%以上が 4(好ましい)又は 5(たいへん好む)と評価し、総合服用感の結果と同じく、M3 処方で最も評価が高かった(81%)。総合服用感及び嗜好性の評価結果より、グミ製剤として求められる適切な硬さが存在することが示唆された。以上より、服薬アドヒアランスを向上させる製剤物性を有するグミ製剤を水分含有率及びゼラチン含有率を変更することで調製可能であり、調製したグミ製剤の針入度を測定することで、それが服用性を考慮した適切な硬さであるか評価可能であることが明らかとなった。

第 3 章では、第 2 章での検討結果を踏まえ、服用性、嗜好性及び保存の面で最適であると考えられた M3 処方(水分含有率 25.3%、ゼラチン含有率 6.9%)にアレルギー疾患治療薬であるトラニラストを含有した TL-G(100 mg/3.5 g 製剤)を作製し製剤試験、安定性試験(5~40°C, ~6 ヶ月)及びイヌ薬物動態試験を行った。崩壊性及び針入度は、TL-G とプラセボグミ製剤では同程度であり、トラニラスト添加(100 mg)の影響はなかった。溶出性は未分割及び分割した(4~32 分割) TL-G を用いて実施した結果、分割数に比例して溶出が早くなり、8 分割以上では市販のトラニラストカプセルと同等の速やかな溶出性を示した。40°C 保存下においては、3 ヶ月で液状化し物性測定が困難となり、6 ヶ月で 10%程度の含量低下が認められたものの、5 及び 25°C 保存下においては、崩壊性、針入度、溶出性及び含量に著しい変化は認められず、6 ヶ月まで安定であることを確認した。また、イヌ薬物動態試験(ビーグル, 雄性)を実施したところ、分割の有り(4, 8 分割)、無しにかかわらず、いずれもトラニラストカプセルと同等の薬物動態を示した。

以上、グミ製剤の服薬アドヒアランス向上を目指した臨床製剤学的特性を明らかとし、服用性、嗜好性及び製剤物性に優れた TL-G の開発に成功した。グミ製剤は、水分含有率及びゼラチン含有率の変更により服用性の良い硬度に調整可能なこと、液性に依存しない速やかな崩壊性を示し、その形及び大きさは成形用の型で自由に設計可能なこと、さらにはフレーバー添加により味のマスクングが可能なことから、アドヒアランス向上が可能な魅力的な剤形であると考えられる。

謝辞

本研究において終始御懇篤なる御指導，御助言を頂きました静岡県立大学大学院薬学研究院 並木徳之教授に深甚なる謝意を表します。

本研究を進めるに当り，終始御懇切なる御指導，御鞭撻を賜りました静岡県立大学大学院薬学研究院 内田信也准教授に深く感謝致します。

本論文の作成にあたり，御校閲，御助言を賜りました静岡県立大学 薬学部長 大学院薬学研究院 賀川義之教授，静岡県立大学 大学院薬学研究院 奥直人教授，静岡県立大学 大学院薬学研究院 尾上誠良教授に謹んで感謝の意を表します。

本研究の機会を与えて頂き，格別の御配慮及び御協力を賜りましたキッセイ薬品工業株式会社 代表取締役 神澤陸雄会長，代表取締役 両角正樹社長，常務取締役 伊佐治正幸博士，取締役研究本部長 菊池伸次博士に深く感謝致します。

本研究の遂行にあたり，御助言，御協力を頂きましたキッセイ薬品工業株式会社 CMC 研究部部长 柳孝志博士，担当部長兼製剤研究所長 金田健博士，製剤研究グループ 西田涉博士，バイオ技術研究グループ 清水美明マネジャー，清水哲平氏，竹森まりえ氏及び CMC 研究部の皆様，そして薬理薬物動態研究所 薬物動態研究グループ 小嶋康成マネジャーに深謝致します。

本研究に際し，御指導，御鞭撻を頂きました静岡県立大学実践薬学分野，柏倉康治講師，田中紫茉莉助教，並びに実践薬学教室の学生諸氏に感謝の意を表します。特に，一緒に実験を進めて頂きました，芝切若奈氏，関秀太氏に深謝致します。

最後に，長きに渡り温かく支えてくれた妻 英美と子供達に心から深く感謝致します。

参考文献

- 1) 尾鷲登志美, 上島国利, コンプライアンスからアドヒアランスへ, 薬事, 50, 373-376, 2008.
- 2) World Health Organization, Adherence to long-term therapies: evidence for action., Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2003.
- 3) 梅本紀子, 山岡愛美, 清野敏一, 山村喜一, 青山隆夫, 中村均, 佐藤均, 伊賀立二, 外来患者を対象とした食後服用遵守状況の調査とそのノンコンプライアンスに関する要因解析, 病院薬学, 26, 79-86, 2000.
- 4) Ocak E., Kocaoz D., Acar B., How can we improve medical adherence to intranasal corticosteroids in children? Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol., 100, 194-197, 2017.
- 5) 下川健一, 板橋知子, 山崎紀子, 日野文男, 石井文由, 小児用製剤の服用改善に関する調査, 医療薬学, 35, 662-668, 2009.
- 6) Krapek K., King, K., Warren SS., George KG., Caputo DA., Mihelich K., Holst EM., Nichol MB., Shi SG., Livengood KB., Walden S., Lubowski TJ., Medication adherence and associated hemoglobin A1c in type 2 diabetes. Ann Pharmacother, 38, 1357-1362, 2004.
- 7) Fenton WS., Blyler CR., Heinssen RK., Determinants of medication compliance in schizophrenia: empirical and clinical findings., Schizophr Bull, 23, 637-651, 1997.
- 8) Svarstad BL., Shireman TI., Sweeney JK., Using drug claims data to assess the relationship of medication adherence with hospitalization and costs., Psychiatr Serv, 52, 805-811, 2001.
- 9) Cleemput I., Kesteloot K., DeGeest S., A review of the literature on the economics of noncompliance, Room for methodological improvement, Health Policy, 59, 65-94, 2002.
- 10) 厚生労働省, 平成 27 年度 国民医療費の概況, <<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-iryohi/15/dl/kekka.pdf>>
- 11) Ocak E., Kocaoz D., Acar B., How can we improve medical adherence to intranasal corticosteroids in children?, Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol., 100, 194-197, 2017.
- 12) van Rein N., de Geus KS., Cannegieter SC., Reitsma PH., van der Meer FJM., Lijfering WM., Multi-dose drug dispensing as a tool to improve medication adherence: A study in patients using vitamin K antagonists., Pharmacoepidemiol. Drug Saf., 27, 46-51, 2017.
- 13) Bosworth HB., Brown JN., Danus S., Sanders LL., McCant F., Zullig LL., Olsen MK., Evaluation of a packaging approach to improve cholesterol medication adherence., Am. J. Manag. Care., 23, 280-286, 2017.
- 14) 斎藤郁夫, 服薬コンプライアンスと血圧コントローラー降圧薬の薬剤数が服薬コンプライアンスに及ぼす影響一, 血圧, 13, 1019-1025, 2006.
- 15) Thomas JC., Cynthia AW., Yinghui X., Barry LC., Effect of self-efficacy and social support on adherence to antihypertensive drugs., Pharmacotherapy, 30, 432-441, 2010.
- 16) I. Zschocke, U. Mrowietz, E. Karakasili1, K. Reich, Non-adherence and measures to improve adherence in the topical treatment of psoriasis., J Eur Acad Dermatol Venereol, 28, 4-9, 2014.
- 17) 田中久夫, 患者が選んだ服用回数によるコンプライアンスの検討, 医薬ジャーナル, 39, 212-216, 2003.
- 18) Lambert M., Conus P., Eide P., Mass R., Karow A., Moritz S., Golks D., Naber D., Impact of present and past antipsychotic side effects on attitude toward typical antipsychotic treatment and adherence, Eur Psychiatry, 19, 415-422, 2004.
- 19) Ikematsu Y., Uchida S., Namiki N., Preparation and evaluation of orally disintegrating tablets containing vitamin E as a model fat-soluble drug., Chem. Pharm. Bull., 63, 1561-63, 2015.

- 20) Sheshala R., Khan N., Chitneni M., Darwis Y., Formulation and in vivo evaluation of ondansetron orally disintegrating tablets using different superdisintegrants., *Arc. Pharm. Res.*, 34, 1945-1956, 2011.
- 21) Koizumi K., Watanabe Y., Morita K., Utoguchi N. and Matsumoto M., New method of preparing high-porosity rapidly saliva soluble compressed tablets using mannitol with camphor, a subliming material, *Int. J. Pharm.*, 152, 127-131, 1997.
- 22) Stoltenberg I., Breitzkreutz J., Orally disintegrating mini-tablets a novel solid oral dosage form for paediatric use, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 78, 462-469, 2011.
- 23) Jacob S., Shirwaikar A., Nair A., Preparation and evaluation of fast-disintegrating effervescent tablets of glibenclamide, *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 35, 321-328, 2009.
- 24) Takeuchi Y., Nishimura M., Takeuchi H., The orally and rapidly – disintegrating film as a new dosage form, *Journal of japan society of pharmaceutical machinery and engineering.*, 19, 42-50, 2010.
- 25) Hanawa T., Watanabe A., Tsuchiya T., Ikoma R., Hidaka M., Sugihara M., New oral dosage form for elderly patients: preparation and characterization of silk fibroin gel., *Chem. Pharm. Bull.*, 43, 284-288, 1995.
- 26) Cilurzo F., Cupone I., Minghetti P., Buratti S., Selmin F., Gennari C., Montanari L., Nicotine fast dissolving films made of maltodextrins: a feasibility study, *AAPS PharmSciTech.*, 11, 1511-1517, 2010.
- 27) Hanawa T., Watanabe A., Hidaka M., Sugihara M., Watanabe M., Rikihisa T., New oral dosage form for elderly patients preparation and characterization of gelatin gel containing indigestible dextrin, *Jpn. J. Hosp. Pharm.*, 22, 433-443, 1996.
- 28) Shu T., Suzuki H., Hironaka K., Ito K., Studies of rapidly disintegrating tablets in the oral cavity using co-ground mixtures of mannitol with crospovidone, *Chem. Pharm. Bull.*, 50, 193-198, 2002.
- 29) 高江誓詞, 保地毅彦, 近藤啓, 迫和博, 小児製剤に対する製薬企業の取り組み, *薬剤学*, 75, 32-37, 2015.
- 30) 馬場泰行, 坂本岳志, 幸田幸直, 麻酔前投薬に用いる塩酸クロニジンキャンディーの調製と臨床効果, *薬剤学*, 58, 46-51, 1998.
- 31) Dabhi M., Gohel M., Parikh R., Sheth N., Nagori S., Formulation development of ambroxol hydrochloride soft gel with application of statistical experimental design and response surface methodology., *PDA J Pharm Sci Technol.*, 65, 20-31, 2011.
- 32) WHO, Essential medicines for children., <<http://www.who.int/childmedicines/en/>>
- 33) Global Research in Paediatrics, Paediatric formulations, <http://www.grip-network.org/index.php/cms/en/paediatric_formulations>
- 34) ICH, Final Concept Paper, E11 (R1) : Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population dated 17 July 2014. <http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E11/E11_R1_Final_Concept_Paper_July_2014.pdf>, アクセス日:2017年10月30日.
- 35) 杉原正泰, 高齢者に投与最適な新規製剤及び包装容器, *ファルマシア*, 30, 1396, 2004.
- 36) 花輪剛久, 高齢者の服薬性向上・口腔ケアのための製剤開発, *日老医誌*, 45, 485-488, 2008.
- 37) Namiki N., Studies on development of gummi drug as a dosage form for pediatric use, *Pharm Tech Japan*, 14, 1063-1070, 1998.
- 38) 並木徳之, 高木宣行, 湯浅宏, 金谷芳雄, グミ製剤からのアセトアミノフェンの放出性, *薬剤学*, 57, 109-113, 1997.
- 39) Uchida S., Hiraoka S., Namiki N., Development of Gummi Drug of Aripiprazole as Hospital

Formulations, Chem. Phar. Bull., 63, 354-360, 2015.

- 40) Namiki N., Takagi N., Yuasa H., Kanaya Y., Studies on development of dosage forms for pediatric use (No.4) time courses of plasma concentration of acetaminophen after oral administration of gummi drugs and powder preparation in dogs., YAKUZAIGAKU, 57, 215-219, 1997.
- 41) Namiki N., Takagi N., Yuasa H., Kanaya Y., Studies on development of dosage forms for pediatric use (V) oral mucosal irritation study of gummi drugs in hamster cheek pouch., Biol. Pharm. Bull., 21, 87-89, 1998.
- 42) 並木徳之, ゼラチンを用いたグミ製剤の調製, 薬剤学, 57, 86-94, 1997.
- 43) 並木徳之, 小児向け剤形としてのグミ製剤の開発, Pharm Tech Japan, 14, 1063-1066, 1997.
- 44) 並木徳之, 小児向け剤形の開発に関する研究(第 6 報) グミ製剤の基剤変色抑制による保存安定性の向上, Jpn. J. Pharm. Health Care Sci., 27, 419-425, 2002.
- 45) 並木徳之, 小児向け剤形の開発に関する研究(第 7 報) グミ製剤における基剤成分の結晶析出抑制, Jpn. J. Pharm. Health Care Sci., 28, 208-215, 2001.
- 46) 並木徳之, 小児向け剤形の開発に関する研究(第 8 報) 酸性, および中性グミベースを用いたグミ製剤の調製, Jpn. J. Pharm. Health Care Sci., 29, 92-99, 2003.
- 47) 並木徳之, 院内製剤についてのまとめ(お菓子な薬, グミ製剤の開発), 薬剤学, 69, 2009.
- 48) Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), "Guidance for Industry: Quality attribute Considerations for Chewable Tablets," U.S. Department of Health and Human Service, USA: <<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM507098.pdf>>, cited 12 December, 2016.
- 49) 中嶋小百合, 外山真衣, 中村豪之, 田中紫菜子, 内田信也, 並木徳之, アリピプラゾール含有グミ製剤の開発に関する研究(第 4 報) -グミ製剤における官能的マスキングの評価-, 日本薬学会 第 136 年会, 横浜, 2016 年 3 月.
- 50) 関秀太, 田中紫菜子, 松井良幹, 袴田晃央, 小田切圭一, 乾直輝, 内田信也, 渡邊裕司, 並木徳之, 官能的マスキングによるエピナスチン塩酸塩含有グミ製剤の服用性の向上, 日本薬剤学会 第 32 年会, 大宮, 2017 年 5 月.
- 51) Horio T., Kawamura Y., Effect of texture of food on chewing patterns in the human subject., J Oral Rehabil., 16, 177-183, 1989.
- 52) リザベンカプセル 100 m, リザベン細粒 10%, リザベンドライシロップ 5, 医薬品インタビューフォーム 改訂第 4 版, 2013 年.
- 53) 望月博之, 荒川浩一, 徳山研一, 森川昭廣, 学童期における抗ヒスタミン薬服用の実態 - 母親を対象としたインターネットによるアンケート調査-, Pharma Medica, 24, 177-188, 2006.
- 54) 並木徳之, アレルギー性疾患患児の親を対象とした口腔内崩壊錠に対する意識調査, Prog. Med., 32, 737-741, 2012.
- 55) 厚生労働省: 厚生科学審議会疾病対策部会 リウマチ・アレルギー対策委員会, リウマチ・アレルギー対策委員会報告書(平成 17 年 10 月), <<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/10/dl/s1031-6a.pdf>>
- 56) 厚生労働省: 厚生科学審議会疾病対策部会 リウマチ・アレルギー対策委員会, リウマチ・アレルギー対策委員会報告書(平成 23 年 8 月), <<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001nes4-att/2r9852000001newa.pdf>>
- 57) J.A Troller, J.H.B. Christian, "Water Activity and Food," Academic Press, New York/San Francisco/London, pp.86-93, 1978.
- 58) ホスレノールチュアブル錠 250 mg, ホスレノールチュアブル錠 500 mg, ホスレノール顆粒分

包 250 mg, ホスレノール顆粒分包 500 mg, ホスレノール OD錠 250 mg, ホスレノール OD錠 500 mg, 医薬品インタビューフォーム 改訂第 13 版, 2017 年.

- 59) 橋本隆男, 高齢者の服薬の実態と剤形に対する意識調査, *Therapeutic Research*, 27, 1219-1225, 2006.
- 60) Carnaby-Mann G., Crary M., Pill swallowing by adults with dysphagia., *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.*, 131, 970-975, 2005.
- 61) Lucas PW., Luke DA., Optimum mouthful for food comminution in human mastication., *Arch Oral Biol.*, 29, 205-210, 1984.
- 62) Gaviao MB., Engelen L., van der Bilt A., Chewing behavior and salivary secretion., *Eur J Oral Sci.*, 112, 19-24, 2004.
- 63) Fontijn-Tekamp FA., Slagter AP., van der Bilt A., Van't Hof MA., Kalk W., Janse JA., Swallowing thresholds of mandibular implant-retained overdentures with variable portion sizes., *Clin Oral Impl Res.*, 15, 375-380, 2004.
- 64) Anderson DJ., Hector MP., Linden RWA., The possible relation between mastication and parotid secretion in the rabbit., *J Physiol.*, 364, 19-29, 1985.
- 65) Hutchings JB., Lillford PJ., The perception of food texture – the philosophy of the breakdown path., *J Texture Studies*, 19, 103-115, 1988.
- 66) Gray-Stuart EM., Jones JR., Bronlund JE., Defining the end-point of mastication: A conceptual model., *J Texture Studies*, 48, 345-356, 2017.
- 67) Prinz JF., Lucas PW., An optimization model for mastication and swallowing in mammals., *Proc Biol Sci.*, 264, 1715-1721, 1997.
- 68) Engelen L., Fontijn-TA., van der BA., The influence of product and oral characteristics on swallowing., *Arch Oral Biol.*, 50, 739-746, 2005.
- 69) 厚生労働省: アレルギー疾患対策の推進に関する基本的な指針(平成 29 年 3 月 21 日厚生労働省告示第 76 号), < <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000176343.pdf>>