

# 博士論文

## ココアパウダーにより苦味マスキングを施した レバミピド口腔内崩壊錠(レバミピド・チョコレート)の 開発および服用性の評価

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

2019 年 3 月

静岡県立大学大学院 薬食生命科学総合学府 薬学専攻

博士課程 実践薬学講座

高野 秀仁



Development and palatability evaluation on rebamipide chocholet–  
orally disintegrating tablets with bitterness masking  
by cocoa powder

Mar, 2019

Hidehito Takano



## 略語表

本論文中に用いられた略語および略記号は以下の通りである。

AUC	Area under the curve (曲線下面積)
CF	Compression force (打錠圧)
FDA	Food and drug administration (アメリカ食品医薬品局)
HD	Hardness (硬度)
HPLC	High performance liquid chromatography (高速液体クロマトグラフィー)
OD	Orally disintegrating (口腔内崩壊)
pH	Potential of hydrogen (水素イオン指数)
RH	Relative humidity (相対湿度)
ROC	Receiver operating characteristic (受診者動作特性)
S.D.	Standard deviation (標準偏差)
SEM	Scanning electron micrograph (走査型電子顕微鏡)
SSF	Sodium stearyl fumarate (フマル酸ステアリルナトリウム)
VAS	Visual analogue scale (視覚的評価スケール)

## 目次

緒論.....	1
第 1 章 ココアパウダーが OD 錠の錠剤物性へ及ぼす影響.....	5
第 1 節 序論.....	5
第 2 節 実験方法.....	7
1-2-1 試料.....	7
1-2-2 ココアパウダー添加 OD 錠の調製.....	7
1-2-3 ココアパウダー添加 OD 錠の物性測定.....	8
1-2-3-1 質量、硬度の測定.....	8
1-2-3-2 摩損度の測定.....	8
1-2-3-3 客観的崩壊時間の測定.....	8
1-2-3-4 濡れ時間の測定.....	8
1-2-3-5 空隙率の測定.....	9
1-2-4 統計解析.....	9
第 3 節 実験結果.....	10
1-3-1 ココアパウダーの添加が OD 錠の錠剤物性に及ぼす影響.....	10
1-3-1-1 硬度への影響.....	10
1-3-1-2 摩損度への影響.....	12
1-3-1-3 客観的崩壊時間への影響.....	14
1-3-2 客観的崩壊時間へ及ぼす崩壊剤の影響.....	15
1-3-3 ココアパウダー添加 OD 錠の濡れ時間の評価.....	16
1-3-4 ココアパウダー添加 OD 錠の空隙率の評価.....	17
1-3-5 空隙率と客観的崩壊時間の関係.....	18
第 4 節 考察.....	20
第 2 章 ココアパウダーを苦味マスキング剤として用いたレバミピド・チョコレットの調製.....	22
第 1 節 序論.....	22
第 2 節 実験方法.....	23
2-2-1 試料.....	23
2-2-2 レバミピド顆粒の作製.....	23
2-2-3 レバミピド OD 錠の調製.....	23
2-2-4 甘味料を添加したレバミピド OD 錠およびレバミピド・チョコレットの調製.....	24
2-2-5 レバミピド顆粒の形状観察および物性評価.....	26
2-2-5-1 走査型電子顕微鏡 (SEM) による形状観察.....	26
2-2-5-2 粒度の測定.....	26

2-2-5-3 含有量の測定.....	26
2-2-5-4 溶出試験.....	27
2-2-6 各種 OD 錠の錠剤物性の評価.....	27
2-2-6-1 質量および厚さの測定.....	27
2-2-6-2 硬度の測定.....	27
2-2-6-3 客観的崩壊時間の測定.....	27
2-2-6-4 含有量の測定.....	28
2-2-6-5 摩損度の測定.....	28
2-2-6-6 溶出試験.....	28
第 3 節 実験結果.....	29
2-3-1 レバミピド顆粒の形状観察および物性評価.....	29
2-3-2 レバミピド OD 錠の錠剤物性の評価.....	30
2-3-3 レバミピド OD 錠の錠剤物性に及ぼす甘味料の影響.....	30
2-3-4 レバミピド OD 錠の錠剤物性に及ぼすココアパウダーの影響.....	31
第 4 節 考察.....	34
第 3 章 味覚官能試験によるレバミピド・チョコレットの服用性評価.....	35
第 1 節 序論.....	35
第 2 節 実験方法.....	36
3-2-1 試料.....	36
3-2-2 各種 OD 錠の調製.....	36
3-2-3 味覚官能試験による服用性の評価.....	36
3-2-4 データ解析.....	40
3-2-4-1 Receiver Operating Characteristic (ROC) 解析.....	40
3-2-4-2 統計解析.....	40
第 3 節 実験結果.....	41
3-3-1 味覚官能試験で用いた OD 錠の臨床的崩壊時間.....	41
3-3-2 OD 錠の香りについての VAS 評価.....	42
3-3-3 OD 錠の苦味についての VAS 評価.....	43
3-3-4 OD 錠の甘味についての VAS 評価.....	44
3-3-5 OD 錠の総合についての VAS 評価.....	45
3-3-6 OD 錠のザラツキ、酸味および渋味についての VAS 評価.....	46
3-3-7 OD 錠の容認性に対する 5 点スケール評価.....	48
3-3-8 総合服用感に対する VAS の閾値 (カットオフ値) の算出.....	49
第 4 節 考察.....	51

総括.....	54
謝辞.....	56
参考文献.....	57



## 緒論

世界保健機構が発表した世界保健統計 2018 によると<sup>1)</sup>、日本は平均寿命がその加盟国 194 カ国のうち第 2 位にランキングし長寿国とされている。さらに、厚生労働省の報告では 2018 年における日本国内 65 歳以上の高齢者人口の割合は、27.7%と過去最高値となった<sup>2)</sup>。国立社会保険・人口問題研究所の推計によると、この割合は今後も上昇を続け、2045 年には 35%になると見込まれている。日本の人口構造を見ると、少子高齢化が一層進行する 2025 年には 1 人の高齢者を 1.2 人で支える社会構成になると想定されており、高齢化への加速はますます深刻な問題となっている<sup>3)</sup>。このように我が国では今、高齢化に伴う人口構造の大きな変化に見舞われており、世帯構成の変化や在宅、介護といった医療提供の体制が変革を迎えている中、医薬品においても社会背景に沿った製剤の開発が医療現場で求められている。それはすなわち、高い治療効果と安全性を有していることはもちろんのこと、その期待する治療効果が得られるよう患者が容易に、そして確実に服用できる製剤と考えられる。

現在経口製剤には、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤など様々な剤形があり、これらは患者の状態に応じて選択されている。特に錠剤は摘まみやすく、携帯性、保存性、識別性に優れ、正確な投与量設定が可能であるといったメリットから臨床で最も汎用されている製剤である。その流通は、薬価基準収載品目のうち全体の半数近くを占めるほどである<sup>4)</sup>。医療者は、これらの製剤を駆使し、患者に最善の薬物治療を提供できるよう努めている。ところが、医療者の思いとは裏腹に、病態と薬の種類によっても異なるが、臨床現場では約 1/3 以上の患者において処方薬を医師の指示通りに服用していないことが報告されている<sup>5)</sup>。その原因には、多忙、忘れ、面倒といった理由が挙げられている<sup>6-8)</sup>。さらに、服用薬剤の数が多いことで薬剤管理が煩雑になることも医師の指示通りに服用できない理由として報告されている<sup>9,10)</sup>。近年では多剤併用療法を受ける患者が急増し<sup>11)</sup>、その原因には副作用対策による追加投薬などが挙げられる。また、複数の慢性疾患に対する処方も多剤併用を助長し、その結果としてアドヒアランスの低下を招いている<sup>12)</sup>。これら服薬遵守の低下は患者側の要因が主な理由となることが多いが、製剤面の要因においてもアドヒアランスの低下に大きく影響を及ぼすことがある。それは、錠剤が大きくて飲み込むことができなかつたり<sup>11)</sup>、味や匂いに抵抗があり飲めなかつたりすることである<sup>13)</sup>。例えば、それは高齢者の服用である。高齢者では加齢とともに生理機能の低下を認め、その一つに嚥下機能の低下がある。これにより食事などを飲み込む際に誤って誤嚥し、誤嚥性肺炎を発症してしまうことが報告されている<sup>14,15)</sup>。このような嚥下機能の低下が服用にも影響し、高齢者では嚥下による誤嚥のリスクや固形物自体の嚥下が困難であることで、錠剤が服用できなかつたりすることが報告されている<sup>16)</sup>。これは、高齢者だけでなく嚥下機能の低下した患者でも同様である。また錠剤の飲み込みにくさはという点では、小児でも同様に言える<sup>17-21)</sup>。その他、錠剤の服用には水分摂取を伴うため、水分摂取量が制限されている腎臓病患者や飲水を好まない傾向にある排尿障害患者にとっても、錠剤の服用は負担になると考えられる。このように錠剤は患者によっては服用時に負担を伴う製剤であり、高齢化などの社会背景の変化とともにこれまでの製剤では服用が困難な患者が増えてきている<sup>22)</sup>。

また、このような服用に関する負担は、自宅での残薬数の増加という問題にも繋がると考えられる。厚生労働科学特別研究のまとめによると、我が国での残薬数推定額は 100-6,500 億円にも上るとの報告があることから<sup>23)</sup>、残薬数の増加は医療費増大に関しても深刻な社会的問題であり、医療費の観点からも服用しやすい製剤の開発は重要性を増している。患者が適切に服用できなければ期待する治療効果は得られず、有効な薬物療法を提供するうえで服用に関する負担は製剤面からも貢献できる要素があり、解決すべき問題である。

そこで、アドヒアランスを向上させる臨床的機能性を有した製剤、すなわち期待する治療効果が得られる可能性を高める製剤特性を有した製剤として口腔内崩壊錠（OD 錠）が注目され開発が盛んに行われている。

OD 錠は、世界的にその有用性が認知され普及しつつある剤形である<sup>24)</sup>。日本では、平成 23 年告示の第 16 改正日本薬局方において新剤形として明記された<sup>25)</sup>。その後、国内に上市された OD 錠は優に 130 品目を超える。OD 錠は、錠剤と同様、摘みやすく、携帯性、識別性などの利便性を持ち、さらに口腔内のわずかな水分により崩壊し、嚥下しやすいという臨床的機能性を有する。このことから、高齢者はもちろんのこと小児や嚥下力の低下した患者、あるいは水分摂取の制限などがある患者にとって服用しやすい剤形と考えられる<sup>26)</sup>。また場所を問わず服用できることや、服用の様子を知られることなく服用できることから糖尿病治療薬、高脂血症治療薬などを服用している生活習慣病患者の服薬アドヒアランスの向上やそれに伴う治療効果の上昇が報告されている<sup>27-32)</sup>。

しかしこの一方で、OD 錠は口腔内で崩壊するという特性上、服用時に薬物由来の不快感を感じるという課題がある。製剤における 3 つの特性（物理特性、化学特性、官能特性）の中で、味や匂いなどの官能特性は、患者が薬剤を口腔内に入れるとき認識する重要な特性であり、患者の製剤に対する許容性、嗜好性、服薬アドヒアランスに大きな影響を与える。そのため OD 錠を開発する上で官能特性に配慮した設計は必須である<sup>33)</sup>。特に薬物が苦味を有する場合には、患者にとって不快であり服薬アドヒアランスの低下が懸念される。結果として期待している治療効果が得られなくなる可能性があることから<sup>34-36)</sup>、苦味マスキングは非常に重要な要素である。苦味マスキングの方法には、薬物粒子を高分子膜で被膜する微粒子コーティングや造粒によりマトリックス化等による物理的マスキング<sup>37-40)</sup>、薬物のプロドラッグ化や薬物と添加物の不溶性複合体形成による化学的マスキング<sup>41-43)</sup>、ならびに矯味剤または苦味抑制物質を製剤中に添加することで薬物の苦味を官能的に抑制する官能的マスキングなどの手法がある<sup>44-46)</sup> (Table 1)。これまで物理的マスキングの研究は活発に行われ多くの成果を上げてきたが<sup>47)</sup>、近年の臨床的研究から矯味剤等を用いた官能的マスキングも、いくつかの OD 錠の苦味改善に有効であることが明らかとなってきた<sup>48,49)</sup>。その具体例として、医療用医薬品や一般用医薬品として販売されているファモチジン OD 錠は、苦味を有する薬物であるファモチジンに対し糖アルコール類および 1-メントールを添加することで効果的に苦味を抑制している<sup>50,51)</sup>。

臨床現場で汎用されている薬物にレバミピド (Fig. 1) がある<sup>52)</sup>。レバミピドは、消化性潰瘍治療薬として非ステロイド性抗炎症薬やステロイドまたはアスピリンによる消化性潰瘍、消化管出

Table 1 Method of masking unpleasant taste of ODT

	物理的マスキング	官能的マスキング
概要	口腔内での薬物放出を物理的に抑制する。	甘味料や香料を添加することで良好な味・香りを感じさせ、不快な味の感覚を変化させる。
方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>主薬の粒子表面を水難溶性高分子でコーティングする (レイヤリング、微粒子コーティング)</li> <li>マトリックス化</li> <li>マイクロカプセルやリポソームに封入</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>甘味剤、矯味剤の添加</li> <li>香料の添加</li> </ul>
特徴	<ul style="list-style-type: none"> <li>マスキング効果が高い</li> <li>製造工程数とコストが増す</li> <li>過度のマスキングにより口腔内でのザラツキの発生や薬物の吸収性が低下する</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>製造コストが安価である</li> <li>添加するだけで簡便である</li> <li>マスキング効果は比較的低い</li> </ul>

血を伴う胃粘膜病変に対して多くの患者が処方を受けている<sup>53-57)</sup>。また同効薬であるプロトンポンプ阻害薬や H2 受容体遮断薬に比べ、他の薬物との相互作用が少なく、なかでもプロトンポンプ阻害薬では他の薬物と併用禁忌があるのに対し、レバミピドでは無い<sup>58,59)</sup>。さらには、H2 受容体遮断薬では腎機能低下に応じて投与量を減量する必要があるが、レバミピドは腎機能低下時でも蓄積性が低く投与量調節が不要である<sup>60)</sup>。これらのことから、レバミピドは臨床使用する上で、安全性が高い薬物であると考えられる。従ってレバミピドを主薬とした OD 錠開発は、既存製剤に対する付加価値製剤として利便性が高まり多くの患者の薬物治療の有用性向上に寄与すると考えられる。しかしながら、レバミピドは持続する強い苦味を有する薬物であり<sup>59)</sup>、まさに OD 錠への応用には苦味マスキングが必須となる薬物である。

これまでに、並木らは甘味料だけでは抑制できないレバミピドの苦味に対し、ココアパウダーを合わせることで苦味マスキング効果が得られることを報告している<sup>62-64)</sup>。彼らは、主薬であるレバミピドの苦味を甘味料とココアパウダーの添加にてチョコレート風味にマスキングした OD 錠をチョコレートと名付け、口内炎治療を目的とした 1 錠あたり 1 mg のレバミピドを含有するレバミピド・チョコレートを調製した。そして、電子味覚システムおよび成人を対象とする臨床試験にて良好な苦味マスキング効果が得られたことを報告している<sup>64)</sup>。彼らは、直接圧縮打錠用の賦形剤である PartekM 100 を用い甘味料であるアスパルテムに加えココアパウダーを添加したレバミピド・チョコレートの硬度、崩壊時間に対する製剤学的評価および臨床試験により苦味マスキング効果を検討しているが、消化性潰瘍治療を目的とした 100 mg の高含量のレバミピドを含有するレバミピド・チョコレートの調製およびその服用性を検討した報告はこれまでに無い。また近年、直接圧縮打錠用の賦形剤の開発が進み優れた成形性と崩壊性を兼ね備えた製品として

Ludiflash®が登場した。このようなことから本研究では、賦形剤として Ludiflash®を用い苦味マスキング剤としてココアパウダーを添加し、1錠あたり 100 mg の高含量のレバミピドを含有する口腔内崩壊錠、すなわちレバミピド・チョコレットの開発を試み、レバミピド・チョコレットの調製およびその服用性の評価を行うことを目的とした。

第 1 章では苦味マスキング剤として用いるココアパウダーの種類に着目した。性質の異なるココアパウダーの添加が OD 錠の錠剤物性へ及ぼす影響については、詳細な検討が行われていない。そこで、性質の異なるココアパウダーを添加した OD 錠を調製し、その錠剤物性を比較検討した。第 2 章では、前章で OD 錠の調製に最適と考えられたココアパウダーを添加し、高含量のレバミピド (100 mg/錠) を含有させたチョコレート (レバミピド・チョコレート) を調製し、その錠剤物性を評価した。さらに第 3 章では、visual analogue scale (VAS)<sup>65,66</sup>と 5 点スケールの手法を用いて健康成人を対象とした味覚官能試験によりレバミピド・チョコレットの服用性について評価を行った。

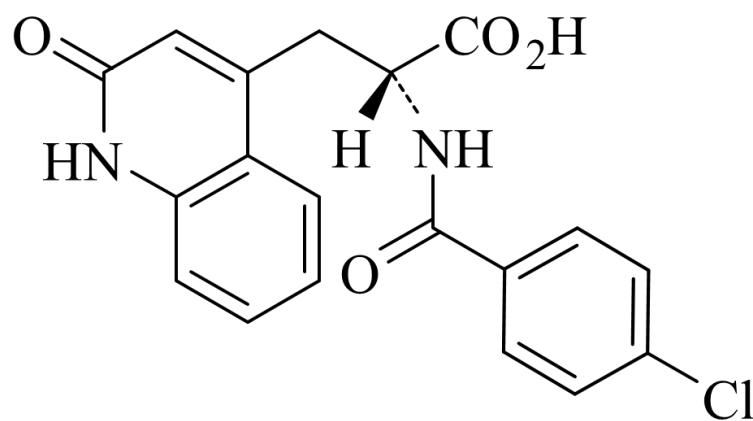


Fig. 1 Chemical structure of rebamipide (pKa; 3.3, Mw; 370.79).

## 第1章 ココアパウダーが OD 錠の錠剤物性へ及ぼす影響

### 第1節 序論

OD 錠は、口腔内の水分により速やかに崩壊、懸濁することで高齢者や嚥下機能の低下した患者などでも服用しやすい製剤であるが、口腔内で崩壊することから薬物の苦味を感じることもある。苦味という味覚は、人間が食物摂取に伴う危険から身を守るために動物へ付与された防御的な感覚と言われている<sup>67)</sup>。しかし一方で、強い苦味は人間にとって苦痛であり服用の大きな障壁になる。このため OD 錠を開発する上で味覚への配慮は極めて重要であり、特に苦味を伴う薬物を含有する際の苦味マスキングは必須である。苦味マスキングには、主に甘味を感じさせる甘味料が用いられるが、香りを感じさせるフレーバーなども苦味マスキング剤として使用され有用性が報告されている<sup>48,49)</sup>。私は、苦味マスキング剤としてココアパウダーに着目した。ココアの風味は嗜好性が高く食品の風味付けのみならず、臨床現場でも服用性の向上を目的として医薬品や服薬補助製剤にしばしば用いられ有用性が示されている<sup>68,69)</sup>。

ココアパウダーは、約 10-20%の油分（カカオバター）を含んだ微細な粒子である。一般的に粒子径が小さくなると充填性が大きくなり空隙率が上昇するため錠剤物性への影響や、油分を含有していることによる成形性の悪化や打錠障害の発生が懸念される。先行研究では、ココアパウダーの添加量は 10%が限界であることを示しているが、ココアパウダーが OD 錠の錠剤物性にどのような影響を及ぼすかといった詳細な検討は未だ報告されていない。成形性が低下すれば硬度の低下はもちろんのこと摩損度へも影響が及ぶ。また油分による崩壊時間への影響も懸念される。このようなことから、ココアパウダーを苦味マスキング剤として用いるにあたり OD 錠の錠剤物性へ及ぼす影響は処方設計において非常に重要な因子である。

そこで本章では、ココアパウダー添加 OD 錠を調製しココアパウダーの添加が錠剤物性へ及ぼす影響を明らかにすることを目的に検討を行った。ココアパウダーは用途により製造工程や油分含量が異なった製品が存在している。本研究では、市販されている入手可能なココアパウダーにおいて一般的な油分含量の範囲を網羅する製品を選択した。また通常行われているアルカリ化処理を施していない製品も試料として加えた。その結果、本研究ではココアパウダー F11-T、ココアパウダー F11-GFS、ココアパウダー T&C ノンウエットココア NWC11.6、ココアパウダー NF-15 およびココアパウダー F23-T の 5 種類を用意した。F11-T および F11-GFS の油分は 11%、また NWC11.6 の油分は 11.6%と、それぞれ油分の含量は低く、一方、NF-15 は 15%と中等度の油分を含んでいる。そして F23-T は 23%と高含量の油分を有している（それぞれメーカーによる規格値）。また、NF-15 のみが製造過程でアルカリ化処理が施されていないという特徴を有している。提示可能な特徴を Table 2 に示す。OD 錠の調製では基剤として Ludiflash®を用い、滑沢剤としてフマル酸ステアリルナトリウム 0.5%と各種ココアパウダーの含量を変えて添加したココアパウダー添加 OD 錠を調製し、錠剤物性（硬度、摩損度、崩壊時間、濡れ時間、空隙率）を測定することで OD 錠へ添加する最適なココアパウダーを検討した。ココアパウダー添加量は、最大添加量である 10%と、それから半量ずつ減量した 5%、2.5%とした。

Table 2 Characteristics of each type of cocoa powders

Cocoa powder	Oil content (%)	Alkalization	Sales company
F11-T	11.0	+	Morinaga Shoji Co., Ltd.
F11-GFS	11.0	+	Morinaga Shoji Co., Ltd.
NWC11.6	11.6	+	DAITO CACAO Co., Ltd
NF-15	15.0	-	Morinaga Shoji Co., Ltd.
F23-T	23.0	+	Morinaga Shoji Co., Ltd.

Standard value displayed by the manufacturer.

## 第2節 実験方法

### 1-2-1 試料

ココアパウダー添加 OD 錠を調製するにあたり Ludiflash® (BASF ジャパン株式会社、東京)、クロスポビドン (Kollidon® CL-SF、BASF ジャパン株式会社、東京)、ココアパウダーF11-T(森永商事株式会社、神奈川)、ココアパウダーF11-GFS (森永商事株式会社、神奈川)、ココアパウダーT&C ノンウエットココア (大東カカオ株式会社、東京)、ココアパウダーNF-15 (森永商事株式会社、東京)、ココアパウダーF23-T (森永商事株式会社、東京) を用いた。

その他の添加物または試薬はすべて市販の特級規格品を用いた。

### 1-2-2 ココアパウダー添加 OD 錠の調製

ココアパウダー添加 OD 錠の処方を Table 3 に示した。基剤として Ludiflash® (99.5%)、滑沢剤としてフマル酸ステアリルナトリウム (0.5%) を用いてココアパウダー無添加 OD 錠を調製した。さらに、各種ココアパウダーをそれぞれ 2.5%、5%、10% 添加したココアパウダー添加 OD 錠を調製した。OD 錠の調製に際して Ludiflash® とココアパウダーをポリ袋内で混合した後、フマル酸ステアリルナトリウムを加え、二次混合し 1 錠 350 mg の OD 錠を調製した。打錠条件として、直径 9 mm × 曲率 10.8 の杵および臼を装着した手動式錠剤製造機 (ハンドタブ、市橋精機株式会社、京都) を用いて、硬度が約 50 N および 75 N となるよう打錠圧を調節して調製した。また、ココアパウダー10% 添加に加え崩壊剤としてクロスポビドンを 10% 添加した OD 錠を同様に調製した。なお、1 回の調製は 30 錠分とし、調製した全ての OD 錠は、相対湿度 8-18%RH のデシケーター内に 24 時間以上保管した後に各種評価に用いた。

Table 3 Formulations of ODTs

Component (mg)	Content of cocoa powder				
	0%	2.5%	5%	10%	10% + crospovidone
Ludiflash®	348.25	339.50	330.75	313.25	278.25
Cocoa powder	—	8.75	17.50	35.00	35.00
Crospovidone	—	—	—	—	35.00
Sodium stearyl fumarate	1.75	1.75	1.75	1.75	1.75
Total (mg)	350.00	350.00	350.00	350.00	350.00

Types of cocoa powders are F11-T, F-11-GFS, NWC11.6, NF-15 and F23-T.

### 1-2-3 各種ココアパウダー添加 OD 錠の物性測定

#### 1-2-3-1 質量、硬度の測定

OD 錠の質量ならびに硬度は、それぞれ電子天秤（VIBRA、新光電子株式会社、東京）およびロードセル式錠剤硬度計（PC-30、岡田精工株式会社、東京）を用いて各処方につき 5 錠の測定を行った。

#### 1-2-3-2 摩損度の測定

摩損度測定は第 17 改正日本薬局方の錠剤の摩損度試験法に準拠し<sup>70)</sup>、摩損度試験器（TFT-120、富山産業株式会社、大阪）を用いて行った。ココアパウダー無添加および 10% 添加 OD 錠を測定試料とし、総質量が 6.5 g を超えるように 1 度の測定にそれぞれ 19 錠の OD 錠を使用した。錠剤試料の質量を電子天秤（1-2-3-1 と同様）で精密に量り、ドラムに入れた。ドラムを 100 回転させた後、錠剤を取り出し錠剤に付着した粉末を取り除いた後、質量を精密に量った。さらに過酷条件を想定して計 300 回転と 500 回転させた後の摩損度も同様に測定した。

#### 1-2-3-3 客観的崩壊時間の測定

客観的崩壊時間は、Yoshita らの方法に準じ<sup>71)</sup>、トリコープテスト（岡田精工製、東京）を用いて測定した。試験液には 1 L 中に 1.44 g NaCl、1.47 g KCl、および 0.3% Tween 80 を組成とする人工唾液を使用した。トリコープテスト上部メッシュ荷重を 40 g として OD 錠に乗せた後、37°C に加温した人工唾液を流速 6.0 mL/min で 80 mm の高さから滴下した。崩壊時間は、人工唾液滴下後に OD 錠が崩壊し、上部メッシュが落下するまでの時間を測定した。錠剤試料は、各処方につき 5 錠の測定を行った。

#### 1-2-3-4 濡れ時間の測定

濡れ時間の測定は、Bi らの方法に準じ測定した<sup>72)</sup>。シャーレに市販のティッシュペーパー（21.5 cm × 19.5 cm）1 枚を 2 回に折りたたんで置き、37°C の人工唾液（1-2-3-3 と同様）6 mL で湿らせた。その湿ったティッシュペーパーの上に錠剤を置き、錠剤上部表面まで液が到達した時間を濡れ時間とした。各処方につき 3 錠の測定を行った。



#### 1-2-3-5 空隙率の測定

空隙率の測定は、デジマチックインジケーター（IDF-1030E、ミットヨ株式会社、神奈川）を用いて、各種ココアパウダー添加 OD 錠の中心部および辺縁部（直径）の厚さを測定した。次にココアパウダー添加 OD 錠を乳鉢内で粉末化し、ピクノメーター（ultra pycnometer 1000、Quantachrome Instruments, Boynton Beach, FL, U.S.A.）を用いて、各種粉体の真密度を測定した。錠剤の空隙率（ $\varepsilon$ ）は、以下の式より算出した。空隙率の算出は各処方につき 5 錠の測定を行い、平均値を算出した。

$$\varepsilon = 100 \times \left(1 - \frac{W}{V\rho}\right)$$

ここで、 $W$  は錠剤質量（g）、 $V$  は錠剤体積（ $\text{cm}^3$ ）、 $\rho$  は粉体の真密度（ $\text{g}/\text{cm}^3$ ）を示す。

#### 1-2-4 統計解析

測定したデータは、平均値±標準偏差（Mean ± S.D.）にて示した。ただし、摩損度の測定では実測値にて示した。直線性においてはピアソンの相関係数を求め、有意水準として  $p < 0.05$  を統計学的に有意である、 $p < 0.1$  を有意傾向にあるとした。

### 第3節 実験結果

#### 1-3-1 ココアパウダーの添加が OD 錠の錠剤物性に及ぼす影響

##### 1-3-1-1 硬度への影響

ココアパウダー無添加 OD 錠の打錠圧、硬度、客観的崩壊時間、摩損度を Table 4 に示した。目標硬度 50 N および 75 N として調製した際の硬度は、それぞれ 46.6 N および 77.6 N であった。

各種ココアパウダーの添加量が異なる OD 錠において目標硬度に対する打錠圧との関係を Table 5 および Table 6 へ示した。目標硬度を 50 N として調製した各種ココアパウダー添加 OD 錠の硬度は、48.2–55.0 N を示し、目標硬度 50 N に近い硬度が得られた。打錠圧はいずれのココアパウダーにおいても添加量の増加に伴い 4.5–8.3 kN の範囲で段階的に増加した (Table 5)。目標硬度 75 N として調製したココアパウダー添加 OD 錠の硬度は、67.6–80.2 N を示し、目標硬度 75 N に近い硬度が得られた。打錠圧は、いずれのココアパウダーにおいても添加量の増加に伴い 5.0–10.2 kN の範囲で段階的に増加した (Table 6)。

Table 4 Tablet characteristics of ODT without cocoa powder at hardness of 50 and 75 N

		ODTs without cocoa powder	
		50 N	75 N
Compression force (kN)		3.2	4.0
Hardness (N)		46.6 ± 3.1	77.6 ± 3.4
Disintegration time (S)		9.7 ± 0.4	11.3 ± 0.3
Friability (%)	100 rotate	0.40	0.45
	300 rotate	1.25	1.11
	500 rotate	2.17	1.70

Table 5 Compression force and hardness of ODTs with cocoa powders at hardness of 50 N

Cocoa powder	Content of cocoa powder					
	2.5%		5%		10%	
	CF	HD	CF	HD	CF	HD
F11-T	4.5	52.8 ± 1.6	5.8	53.6 ± 1.1	7.0	53.0 ± 0.7
F11-GFS	4.5	48.8 ± 0.8	5.8	55.0 ± 0.7	7.1	52.6 ± 1.7
NWC11.6	4.5	48.6 ± 1.5	6.0	51.0 ± 0.7	8.3	48.2 ± 2.4
NF-15	5.0	50.2 ± 0.8	5.8	49.6 ± 0.9	7.0	50.6 ± 1.1
F23-T	4.5	50.0 ± 0.7	5.0	50.8 ± 0.5	6.0	50.6 ± 3.1

CF, Compression force (kN); HD, Hardness (N).

Mean ± S.D., (n = 5).

Table 6 Compression force and hardness of ODTs with cocoa powders at hardness of 75 N

Cocoa powder	Content of cocoa powder					
	2.5%		5%		10%	
	CF	HD	CF	HD	CF	HD
F11-T	5.8	72.8 ± 3.5	6.4	73.0 ± 1.6	10.0	80.1 ± 1.8
F11-GFS	6.0	68.6 ± 3.4	7.7	74.6 ± 4.2	10.0	78.6 ± 3.4
NWC11.6	6.0	72.0 ± 0.7	7.7	68.0 ± 0.7	10.2	70.2 ± 4.0
NF-15	6.0	73.6 ± 5.1	7.0	80.2 ± 6.7	8.0	69.2 ± 2.5
F23-T	5.0	67.6 ± 3.3	7.7	74.2 ± 3.0	8.0	71.8 ± 1.7

CF, Compression force (kN); HD, Hardness (N).

Mean ± S.D., (n = 5).

### 1-3-1-2 摩損度への影響

目標硬度 50 N および 75 N で調製したココアパウダー10%添加 OD 錠の摩損度をそれぞれ Table 7 および Table 8 に示した。目標硬度 50 N および 75 N の両製剤ともに第 17 改正日本薬局方の摩損度試験の基準に適合した。

目標硬度 50 N で調製したココアパウダー10%添加 OD 錠では 100 回転後の摩損度は、0.27-0.36%、500 回転後の摩損度は 1.45-1.93%とココアパウダーの種類による大きな差は認められなかった。目標硬度 75 N で調製したココアパウダー10%添加 OD 錠の 100 回転後の摩損度も同様に、0.23-0.25%を示し差は認められなかった。500 回転後の摩損度では 0.89-1.39%とこちらも大きな差は認められなかった。

目標硬度 75 N のココアパウダー10%添加 OD 錠の 500 回転後の摩損度とココアパウダーの油分含有率との間に有意な負の相関が認められた。しかし、目標硬度 50 N においては相関関係が認められなかった (Fig. 2)。

Table 7 Friability of ODTs with 10% cocoa powders at hardness of 50 N

Cocoa powder	Friability (%)		
	100 rotate	300 rotate	500 rotate
F11-T	0.35	1.02	1.63
F11-GFS	0.29	0.83	1.45
NWC11.6	0.27	0.89	1.54
NF-15	0.35	1.14	1.93
F23-T	0.36	1.02	1.61

(n = 1).

Table 8 Friability of ODTs with 10% cocoa powders at hardness of 75 N

Type	Friability (%)		
	100 rotate	300 rotate	500 rotate
F11-T	0.23	0.81	1.39
F11-GFS	0.24	0.61	1.22
NWC11.6	0.23	0.74	1.28
NF-15	0.25	0.62	1.04
F23-T	0.24	0.62	0.89

(n = 1).

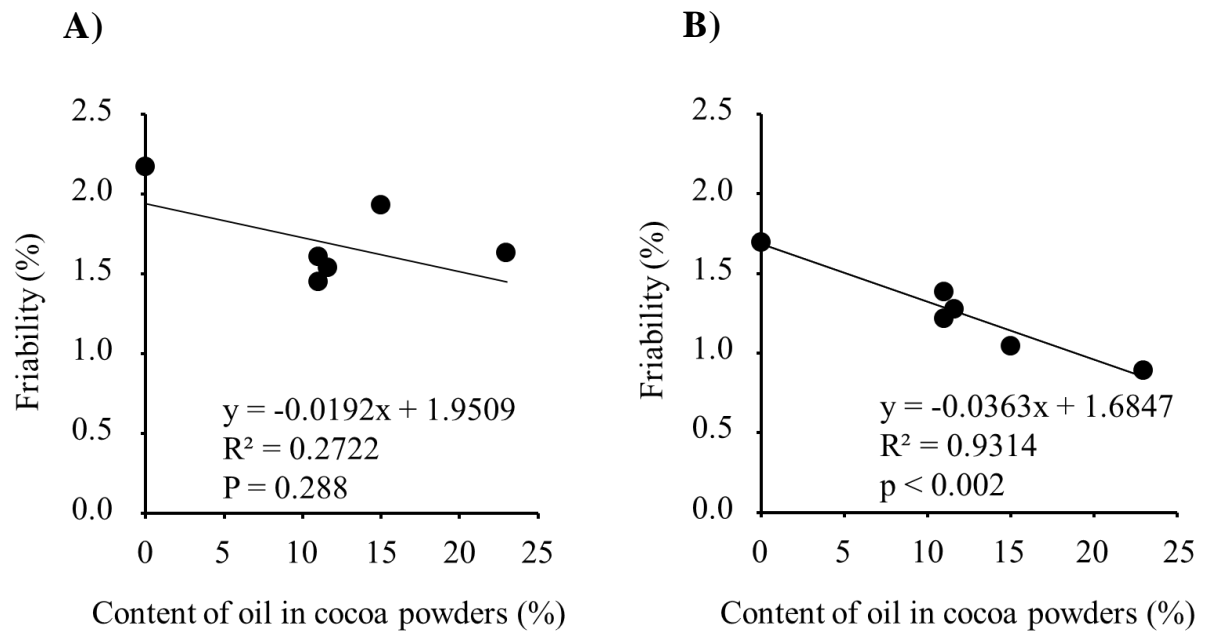


Fig. 2 Relationship between friability (after 500 rotate) and content of oil in ODTs with cocoa powders at hardness of 50 N (A) and 75 N (B).

### 1-3-1-3 客観的崩壊時間への影響

目標硬度 50 N で調製したココアパウダー添加 OD 錠の客観的崩壊時間を Table 9 に、目標硬度 75 N で調製したココアパウダー添加 OD 錠の客観的崩壊時間を Table 10 に示した。客観的崩壊時間はココアパウダー添加量の増加に伴い延長した。目標硬度 75 N として調製したココアパウダー添加 OD 錠の客観的崩壊時間を測定したところ、ココアパウダー2.5%添加 OD 錠では、ココアパウダーの種類による顕著な差は認められなかったが、ココアパウダー5%添加 OD 錠では、NF-15 および F23-T でそれぞれ 40.0 秒および 32.5 秒であったのに対し、その他のココアパウダーでは60秒以上と延長を示した。さらに、ココアパウダー10%添加 OD 錠では、NF-15、F23-T およびその他のココアパウダーにおいて、それぞれ 87.0 秒、158.9 秒そして 250 秒以上となった。

Table 9 Disintegration time of ODTs with 2.5%, 5%, and 10% cocoa powders at hardness of 50 N

Cocoa powder	Disintegration time (s)		
	2.5%	5%	10%
F11-T	26.0 ± 1.5	56.4 ± 0.6	137.6 ± 7.4
F11-GFS	25.0 ± 0.7	49.6 ± 3.5	139.1 ± 11.1
NWC11.6	24.5 ± 1.2	67.6 ± 2.1	> 250
NF-15	22.5 ± 0.7	34.7 ± 1.2	65.1 ± 2.5
F23-T	20.1 ± 0.7	30.6 ± 1.7	54.7 ± 3.2

Mean ± S.D., (n = 5).

Table 10 Disintegration time of ODTs with 2.5%, 5%, and 10% cocoa powders at hardness of 75 N

Cocoa powder	Disintegration time (s)		
	2.5%	5%	10%
F11-T	25.4 ± 0.8	63.0 ± 3.7	> 250
F11-GFS	29.8 ± 2.1	86.5 ± 6.8	> 250
NWC11.6	33.4 ± 2.7	124.7 ± 10.8	> 250
NF-15	18.7 ± 0.5	40.0 ± 2.8	87.0 ± 9.5
F23-T	16.9 ± 0.5	32.5 ± 3.2	158.9 ± 10.5

Mean ± S.D., (n = 5).

### 1-3-2 客観的崩壊時間へ及ぼす崩壊剤の影響

ココアパウダー10%添加に加え崩壊剤としてクロスポビドン を 10% 添加したところ、いずれの OD 錠においても客観的崩壊時間は大きく短縮し、66.3 秒以下となった。その中でも NF-15 は目標硬度 75 N の OD 錠においても 36.0 秒とアメリカ食品医薬品局（FDA）が推奨する OD 錠の崩壊時間に近い値を示した<sup>73)</sup>（Table 11）。

Table 11 Disintegration time of ODTs with 10% cocoa powders and 10% crospovidone at hardness of 50 N and 75 N

Cocoa powder	Disintegration time (s)	
	50 N	75 N
F11-T	36.9 ± 0.9	56.3 ± 5.9
F11-GFS	37.0 ± 1.0	57.4 ± 4.7
NWC11.6	40.4 ± 2.1	66.3 ± 5.1
NF-15	30.6 ± 2.3	36.0 ± 0.9
F23-T	31.5 ± 2.9	43.2 ± 3.5

Mean ± S.D., (n = 5).

### 1-3-3 ココアパウダー添加 OD 錠の濡れ時間の評価

目標硬度 50 N および 75 N で調製したココアパウダー添加 OD 錠の濡れ時間をそれぞれ Table 12、13 に示した。濡れ時間は添加したココアパウダーの種類により異なり、かつココアパウダー含量の増加に伴い延長した。目標硬度 50 N で調製したココアパウダー添加 OD 錠の濡れ時間は、ココアパウダー2.5%添加 OD 錠では F23-T が 73 秒、ココアパウダー10%添加 OD 錠では NF-15 が 183 秒で最も短い濡れ時間を示した。また目標硬度 75 N で調製したココアパウダー添加 OD 錠の濡れ時間は、ココアパウダー2.5%および 10%添加 OD 錠ともに NF-15 がそれぞれ 76 秒および 221 秒と最も短い濡れ時間を示した。一方、ココアパウダー添加 OD 錠の硬度の上昇による濡れ時間の変化はみられなかった。

Table 12 Wetting time of ODTs with 2.5% and 10% cocoa powders at hardness of 50 N

Cocoa powder	Wetting time (s)	
	2.5%	10%
F11-T	101 ± 12	401 ± 14
F11-GFS	116 ± 17	359 ± 11
NWC11.6	91 ± 7	738 ± 26
NF-15	89 ± 9	183 ± 5
F23-T	73 ± 3	283 ± 44

Mean ± S.D., (n = 5).

Table 13 Wetting time of ODTs with 2.5% and 10% cocoa powders at hardness of 75 N

Cocoa powder	Wetting time (s)	
	2.5%	10%
F11-T	100 ± 10	331 ± 35
F11-GFS	103 ± 2	344 ± 39
NWC11.6	98 ± 5	877 ± 140
NF-15	76 ± 5	221 ± 119
F23-T	82 ± 6	335 ± 20

Mean ± S.D., (n = 5).



#### 1-3-4 ココアパウダー添加 OD 錠の空隙率の評価

目標硬度 50 N および 75 N で調製したココアパウダー添加 OD 錠の空隙率を Table 14 および Table 15 に示した。空隙率は、添加したココアパウダーの種類による明らかな差異は認められなかったが、ココアパウダー添加量の増加および硬度の上昇により低下を認めた。そして、いずれのココアパウダーにおいてもココアパウダー10%添加、目標硬度 75 N の処方において最も低い空隙率を示したが、その中で NF-15 は 16.7%と最も高い空隙率を示した。

Table 14 Porosity of ODTs with 2.5% and 10% cocoa powders at hardness of 50 N

Cocoa powder	Porosity (%)	
	2.5%	10%
F11-T	21.7 ± 0.2	18.2 ± 0.6
F11-GFS	21.2 ± 0.3	17.3 ± 0.4
NWC11.6	20.6 ± 0.1	16.6 ± 0.3
NF-15	21.6 ± 0.5	18.0 ± 0.4
F23-T	21.5 ± 0.2	17.7 ± 0.2

Mean ± S.D., (n = 5).

Table 15 Porosity of ODTs with 2.5% and 10% cocoa powders at hardness of 75 N

Cocoa powder	Porosity (%)	
	2.5%	10%
F11-T	18.5 ± 0.5	15.1 ± 0.5
F11-GFS	17.8 ± 0.4	14.3 ± 0.3
NWC11.6	17.5 ± 0.3	14.8 ± 0.2
NF-15	19.2 ± 0.9	16.7 ± 0.4
F23-T	19.6 ± 0.2	15.1 ± 0.5

Mean ± S.D., (n = 5).

### 1-3-5 空隙率と客観的崩壊時間の関係

各種ココアパウダー添加 OD 錠の空隙率と客観的崩壊時間の関係を Fig. 3 に示した。いずれのココアパウダー添加 OD 錠においても空隙率と客観的崩壊時間の間に負の相関傾向が認められた。その中でも NF-15 を添加した OD 錠において近似式の傾きは最も大きくなった。

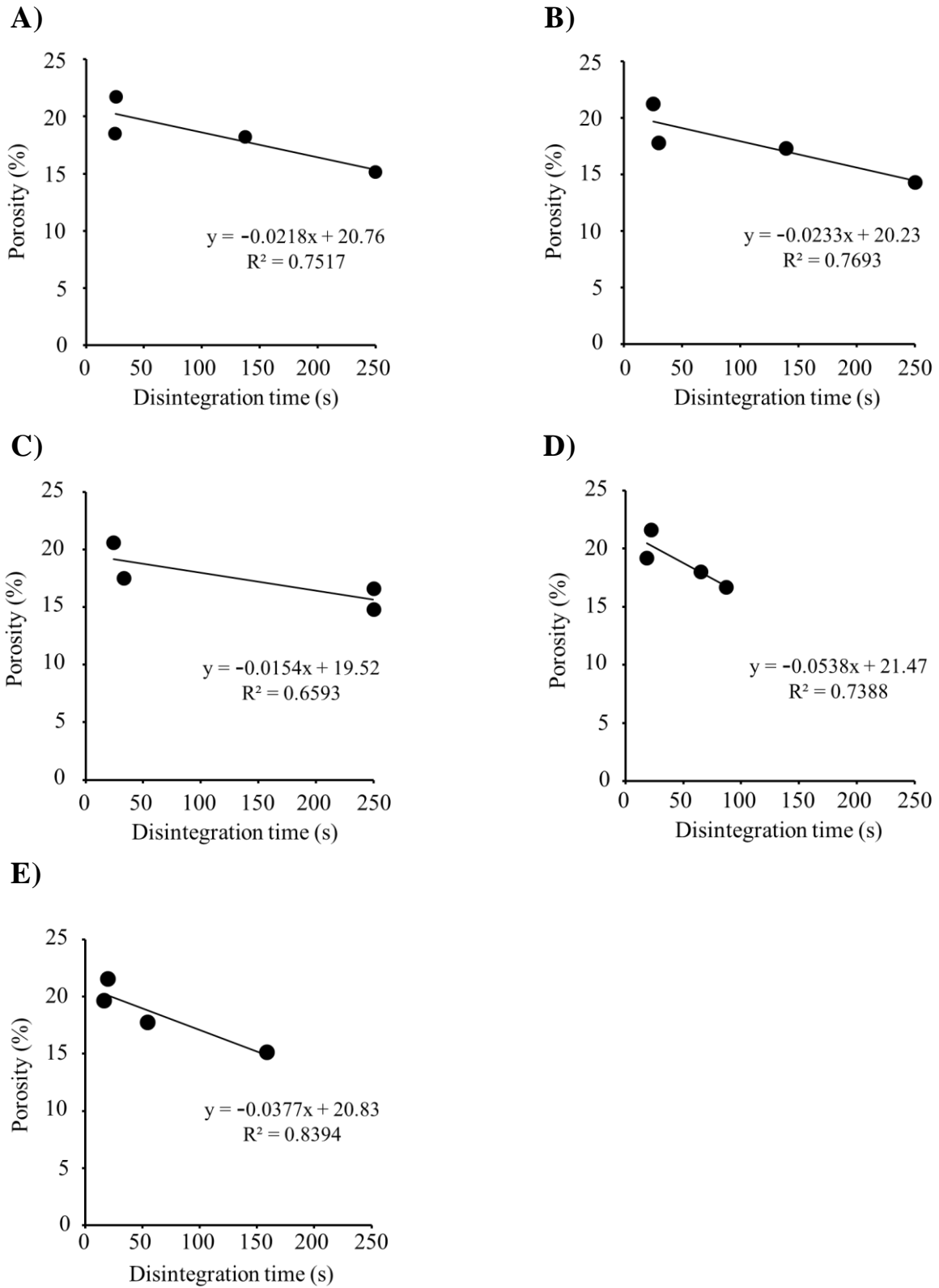


Fig. 3 Relationship between porosity and *in vitro* disintegration time of ODTs with each type of 2.5% and 10% cocoa powders (A, F11-T; B, F11-GFS; C, NWC11.6; D, NF-15; E, F23-T) of hardness of 50 N and 75 N.

## 第4節 考察

OD錠の調製において、ココアパウダーの苦味マスキング効果が報告されていることから<sup>64)</sup>、その添加はOD錠の服用性を向上させる可能性が考えられる。しかし、ココアパウダーの添加がOD錠の錠剤物性に及ぼす影響についての詳細な検討は行われていない。添加剤は一般的に、その種類や添加量によって最終製品の物理特性に大きな影響を与える<sup>74)</sup>。そこで本章では、OD錠に5種類のココアパウダー（F11-T、F11-GFS、NWC11.6、NF-15、F23-T）をそれぞれ添加したココアパウダー添加OD錠を調製し、ココアパウダーの添加がOD錠の錠剤物性に及ぼす影響について硬度、摩損度、客観的崩壊時間、濡れ時間、空隙率を測定することで評価した。

まずココアパウダー添加OD錠の調製において、目標硬度を得るために必要な打錠圧はいずれのココアパウダーにおいてもココアパウダー添加量の増加に伴い上昇したが、目標とする錠剤硬度50 N および75 N を得ることができた。この結果より、ココアパウダーは賦形剤であるLudiflash®よりも成形性が低い粉体であるが、10%までのココアパウダー添加は錠剤成形が可能であることを示した。摩損度試験では、錠剤硬度50 N および75 N のココアパウダー添加OD錠において第17改正日本薬局方の定める100回転時に摩損度1%以下という基準を満たすだけでなく<sup>70)</sup>、いずれのココアパウダー添加OD錠においてもココアパウダー無添加OD錠より小さな摩損度を示す結果となった。また、目標硬度を75 N で調製したココアパウダー10%添加OD錠において、500回転時の摩損度はココアパウダーの油分含有率の増加に伴い低下した。このことから、ココアパウダーの添加はOD錠の摩損度を低下させる傾向が示され、それにはココアパウダーに含まれる油分が関与していると考えられた。一方、目標硬度50 N で調製したココアパウダー10%添加OD錠においては、上記のような現象は見られなかったことから高い打錠圧で調製することでココアパウダー内の油分の影響により、粉体間で結合に関する相互作用が高まったためと考えられた。

客観的崩壊時間は、各種ココアパウダー2.5%添加OD錠ではいずれの目標硬度において33.4秒以下と短い崩壊時間を示した。しかし、ココアパウダー添加量を増加させると客観的崩壊時間はいずれのOD錠においても延長した。また濡れ時間に関しても、同様に延長する傾向が認められた。OD錠の崩壊は、錠剤内部の空隙率と水分の浸透速度に大きく影響する<sup>72)</sup>。ココアパウダーの添加により崩壊時間が延長した理由として、大きく2つのことが考えられた。一つは、ココアパウダーは油分であるカカオバターを含有する疎水性の粉体であるため、錠剤表面に点在したココアパウダーにより錠剤内部への水の進入口が塞がれ、水の進入が妨げられたと考えられた。もう一つの理由は、錠剤内部でのココアパウダーの懸濁である。硬度50 N においてはNF-15 およびF23-T が、また硬度75 N においてはNF-15 のみが短い崩壊時間を示した。このように硬度50 N および75 N のいずれの硬度においても客観的崩壊時間が短かったNF-15 は、その製造過程でアルカリ化処理が施されていないという点で他のココアパウダーと異なっている。一般に、ココアパウダーの製造過程でアルカリ化処理を施すことでその可溶性成分が増えるとともに懸濁性が向上する<sup>75)</sup>。ココアパウダーは微粒子であることから錠剤内部ではLudiflash®の粒

子と粒子の結合面やその隙間に分散していると考えられる。ココアパウダーの懸濁性が向上すると、OD錠内に進入し導水路に沿って浸透してきた水分によりココアパウダーは直ちに懸濁する。その懸濁液によりOD錠の細孔や空隙が塞がれてしまうため、それ以上の錠剤内部への水分浸透が妨げられたと推測された。そのためココアパウダーはOD錠の客観的崩壊時間を延長させたと考えられた。一方、アルカリ化処理が施されていないNF-15においては、懸濁性が最も低いため空隙の閉塞が少なく客観的崩壊時間の延長が他のココアパウダーに比べて抑えられたと考えられた。また、ココアパウダー10%添加に加えて、さらに崩壊剤クロスビドンを添加したOD錠を調製し、その客観的崩壊時間を測定したところ、いずれのココアパウダーを添加したOD錠においても客観的崩壊時間は短縮した。これは、崩壊剤の膨張により錠剤に亀裂が生じ、水の進入および浸透がさらに促されたことにより崩壊が加速したと考えられた。その中でもNF-15を添加したOD錠は硬度50Nおよび75Nにおいてそれぞれ30.6秒、36.0秒と他のココアパウダーに比べ短い客観的崩壊時間を示し、FDAの推奨する30秒に近似した値を示した。他のココアパウダーも崩壊時間の短縮は認められたが、崩壊剤による水の進入および浸透によりココアパウダー自体の懸濁も促されたことによりNF-15より崩壊時間の短縮が得られなかったと考えられる。

さらに客観的崩壊時間と空隙率との関係を検討したところ、いずれのOD錠においても負の相関傾向が認められ、ココアパウダー添加量の増加や打錠圧の上昇により空隙率が低下すると、それに伴い客観的崩壊時間は延長する傾向が示された。その中で、NF-15を添加したOD錠はその近似式の傾きの値が最も大きくなった。つまり、NF-15添加OD錠においては空隙率が減少しても他のココアパウダーに比べ客観的崩壊時間への影響が小さいことが考えられた。一方、油分は疎水性であるため水分の浸透に影響を与えることで崩壊時間との関連性が予測されたが、客観的崩壊時間と油分含量との間では、関係性は認められなかった。

以上の結果から、錠剤硬度、摩損度および客観的崩壊時間の点からOD錠へ添加するココアパウダーとしてはアルカリ化処理が施されていないNF-15が最も適していると考えられた。

## 第2章 ココアパウダーを苦味マスキング剤として用いたレバミピド・チョコレットの調製

### 第1節 序論

第1章より、臨床で使用するために耐えうる錠剤硬度、摩損度を有し、5種類のココアパウダーの中で最も短い客観的崩壊時間を示したことから OD 錠へ添加するココアパウダーとして、アルカリ化処理を施していない NF-15 が最も適していると示唆された。さらに、崩壊剤であるクロスポビドン<sup>®</sup>を10%添加することで客観的崩壊時間がさらに短縮することが示された。

レバミピドは、消化性潰瘍治療薬として胃炎および胃潰瘍の治療に適応を持ち、厚生労働省の調査において消化性潰瘍用剤のなかで使用量第1位になるほど多くの臨床現場で汎用されている薬物である<sup>52)</sup>。またレバミピドは、白色の結晶性の粉体で水にほとんど溶けず  $pK_a = 3.3$  (25°C) であり、酸性の性質を持つ。そして特徴的なのは、持続する強い苦味を有することである。そのため OD 錠の開発にはその苦味をマスキングする必要がある。一般的に官能的マスキングによる苦味マスキング剤としては、甘味料が用いられる。中でも、少量で効果が得られる高甘味度甘味料は製剤物性に与える影響が低いことから OD 錠の開発において広く使用されている。本研究においても、高甘味度甘味料であるアスパルテームおよびソーマチンを用いた<sup>76)</sup>。アスパルテームは、アスパラギン酸とフェニルアラニンからなる甘味料で、砂糖の約200倍の甘味度を有しており食品、飲料、医薬品等に幅広く用いられる。また、ソーマチンは甘味タンパク質で持続性のある甘味を有しており、その甘味度はショ糖の3,000-8,000倍と言われる<sup>77)</sup>。レバミピドの苦味は甘味料だけでは抑制できず、これまでの先行研究においてココアパウダーを添加した低含量レバミピドの OD 錠で苦味を減じることが報告されており<sup>64)</sup>、OD 錠へのココアパウダーの添加は苦味マスキング剤としての有用性と、製剤の服用性を向上させる可能性が示されている。しかしながら、消化性潰瘍治療を目的とした1錠あたり100mgのレバミピドを含有する高含量のレバミピド・チョコレットの調製およびその物性の評価をした報告は未だない。

そこで本章では、前章で選定したココアパウダーNF-15を用い苦味マスキングを施した高含量のレバミピド口腔内崩壊錠（レバミピド・チョコレート）を調製した。先行研究に準じ甘味料の添加を標準処方とし<sup>63)</sup>、ココアパウダーNF-15を2.5%、5%、10%添加したレバミピド・チョコレートを調製し、レバミピド OD 錠への錠剤物性の影響を評価した。

## 第 2 節 実験方法

### 2-2-1 試料

本研究において、レバミピド（大塚製薬株式会社、東京）は研究用に提供された。レバミピド顆粒の作製では、軽質無水ケイ酸（アドソリダー®101、フロイント産業株式会社、東京）、アルファ化デンプン（SWELSTAR® WB-1、旭化成株式会社、東京）、D-マンニトール（PEALITOL®、ROQUETTE、アルゼンチン）を用いた。またレバミピド OD 錠の調製では、甘味料としてアスパルテーム（味の素株式会社、東京）、ソーマチン（三栄源エフ・エフ・アイ、東京）を用いた。その他は第 1 章と同様のものを用いた。また溶出試験の標準製剤としてムコスタ錠 100 mg（大塚製薬株式会社、東京）を購入した。

### 2-2-2 レバミピド顆粒の作製

レバミピド 600.0 g と流動剤として軽質無水ケイ酸 12.0 g を混合した。別に、結合剤としてアルファ化デンプン 7.5 g および D-マンニトール 225.0 g を量りとり、精製水に溶解させ 2000 g とした結合液をあらかじめ調製した。このうち 1500 g を転動流動コーティング装置（MP-01、パウレック株式会社、兵庫）にてレバミピドおよび軽質無水ケイ酸に対して噴霧し、流動層造粒を行った。結合液の流速は最初の 30-45 分間は 15 mL/min、その後 10 mL/min で噴霧した。なお、噴霧時のパラメータは、吸気温度 70°C、風量 30-40 m<sup>3</sup>/h、底部攪拌 500 rpm、スプレーエア圧 2 bar、スプレーエア流量 35 NL/min であった。造粒後、流動乾燥を行い目開き 355 μm の篩にて篩過後回収し、レバミピド理論含量 68.7%のレバミピド顆粒とした。

### 2-2-3 レバミピド OD 錠の調製

レバミピド OD 錠の調製には、1-2-2 と同様、Ludiflash®を基剤とし、レバミピド 100 mg となるように 2-2-2 で作製したレバミピド顆粒を含有させ、1 錠あたり崩壊剤としてクロスポビドン を 10%、滑沢剤としてフマル酸ステアリルナトリウムを 0.5% 添加し、混合粉体とした。これを直接粉末圧縮法（直打法）によって錠剤質量 350 mg のレバミピド OD 錠を調製した。打錠条件として、直径 12 mm の杵および臼を装着した手動式錠剤製造機（HANDTAB 200、市橋精機株式会社、京都）を用いて、目標硬度 50 N となるよう打錠圧を調整して打錠を行った。このように製したココアパウダー、アスパルテームおよびソーマチンが無添加の OD 錠を Cont-ODT と表した（Table 16）。

調製した OD 錠は、相対湿度 8-18%RH のデシケーター内に 24 時間以上保管した後に各種評価に用いた。

#### 2-2-4 甘味料を添加したレバミピド OD 錠およびレバミピド・チョコレットの調製

2-2-3 で調製した Cont-ODT に甘味料としてアスパルテームおよびソーマチンをそれぞれ 1% ずつ添加したレバミピド OD 錠 (Ch0-ODT) を調製した。さらに、Ch0-ODT にココアパウダー NF-15 をそれぞれ 2.5%、5%、10% 添加したレバミピド・チョコレート (Ch2.5-ODT、Ch5-ODT、Ch10-ODT) を調製した。打錠条件は 2-2-3 と同様とし、錠剤質量はそれぞれ 1 錠あたり 350 mg となるように基剤である Ludiflash® の添加量を調節した。なおココアパウダー NF-15 を添加した処方 (Ch2.5-ODT、Ch5-ODT、Ch10-ODT) では、打錠障害防止目的で使用するフマル酸ステアリルナトリウムは添加せず打錠した。それぞれの処方を Table 16 に示す。

調製した全ての OD 錠は、相対湿度 8-18%RH のデシケーター内に 24 時間以上保管した後に各種評価に用いた。



Table 16 Formulations of rebamipide ODTs and rebamipide chocholet

Component	Formulation									
	Cont-ODT		Ch0-ODT		Ch2.5-ODT		Ch5-ODT		Ch10-ODT	
	(mg)	(%)	(mg)	(%)	(mg)	(%)	(mg)	(%)	(mg)	(%)
Rebamipide granules	145.56	41.6	145.56	41.6	145.56	41.6	145.56	41.6	145.56	41.6
Ludiflash®	167.69	47.9	160.69	45.9	153.69	43.9	144.94	41.4	127.44	36.4
Crospovidone	35.00	10.0	35.00	10.0	35.00	10.0	35.00	10.0	35.00	10.0
Sodium stearyl fumarate	1.75	0.5	1.75	0.5	—	—	—	—	—	—
Aspartame	—	—	3.50	1.0	3.50	1.0	3.50	1.0	3.50	1.0
Thaumatococin	—	—	3.50	1.0	3.50	1.0	3.50	1.0	3.50	1.0
Cocoa powder (NF-15)	—	—	—	—	8.75	2.5	17.50	5.0	35.00	10.0
Total	350.00	100.0	350.00	100.0	350.00	100.0	350.00	100.0	350.00	100.0

Cont-ODTs, rebamipide orally disintegrating tablets without cocoa powder and sweetener; Ch0-ODTs, Ch2.5-ODTs, Ch5-ODTs, and Ch10-ODTs, rebamipide ODTs with a sweetener and 0%, 2.5%, 5%, and 10% cocoa powder, respectively.

## 2-2-5 レバミピド顆粒の形状観察および物性評価

### 2-2-5-1 走査型電子顕微鏡 (SEM) による形状観察

レバミピド顆粒の形状観察は、走査型電子顕微鏡 (JSM-5200L、日本電子株式会社、東京) を用いて全体および表面の観察を行った。試料を、導電テープを取り付けた試料台に乗せ、10回タップさせ導電テープに密着させた後、真空中で90秒間、白金蒸着した。蒸着後の試料をサンプルホルダーにセットし、測定条件は加速電圧 10.0 kV にて倍率 100 および 1000 として試料を観察した。

### 2-2-5-2 粒度の測定

レバミピド顆粒の粒度分布は、レーザー散乱方式粒度分布測定装置 (LDSA-1500A、東日コンピュータアプリケーションズ、東京) を用いて測定した。測定条件は使用レンズの焦点距離 300 mm、測定回数 100 回、測定間隔 3.00 msec、測定圧 0.1 MPa とした。

### 2-2-5-3 含有量の測定

含有量測定にあたり、まずアセトアニリド 1 g を秤取し、*N, N*-ジメチルホルムアミドを加えて 500 mL としたものを内標準溶液とした。次に定量用レバミピド約 60 mg を正確に量り、内標準溶液 20 mL を加え、*N, N*-ジメチルホルムアミドで 50 mL とした。この液を 1 mL 取り、*N, N*-ジメチルホルムアミドを 7 mL 加え、さらに水を加えて 20 mL としたものを標準溶液とした。さらに、調製したレバミピド顆粒を約 100 mg 正確に量り、内標準溶液 20 mL を加え、*N, N*-ジメチルホルムアミドを加えて 50 mL とした。この液を 1 mL を取り、*N, N*-ジメチルホルムアミドを 7 mL 加え、さらに水を加えて 20 mL としたものを試料溶液とした。標準溶液および試料溶液につき、紫外可視吸光度測定法により高速液体クロマトグラフィー (High performance liquid chromatography、HPLC、LC-2010CHT、島津製作所株式会社、京都) にて検出波長を 254 nm とした。なお測定に用いたカラムは TSKgel ODS-100V (5  $\mu$ m、150 mm $\times$ 4.6 mm、東ソー株式会社、東京)、カラム温度は 25 $^{\circ}$ C、流速は 1.0 mL/min、サンプル注入量は 20  $\mu$ L とした。移動相は無水リン酸一水素二ナトリウム 2.41 g とリン酸二水素カリウム 8.3 g を加えて、水およびアセトニトリル 83 : 17 の混合液にて 5000 mL としたものをを用いた。

#### **2-2-5-4 溶出試験**

溶出試験は、溶出試験液として 37℃に保った pH 5.5 McIlvaine 緩衝液（0.05 mol/L リン酸二水素ナトリウムおよび 0.025 mol/L クエン酸）を用い、第 17 改正日本薬局方に準拠してパドル法（パドル回転数 50 rpm）にて溶出試験器（PJ-6S、宮本理研工業株式会社、大阪）を用いて行った。レバミピド 100 mg にあたる量の顆粒をベッセル内に投入し、試験液を開始 0、5、10、15、20、30、45 および 60 分後に回収した。その後、得られた試験液を用いて、HPLC（2-2-5-3 と同様）にて検出波長 326 nm を測定した。

#### **2-2-6 各種 OD 錠の錠剤物性の評価**

##### **2-2-6-1 質量および厚さの測定**

各種 OD 錠の質量は、1-2-3-1 の方法に準じ、電子天秤（1-2-3-1 と同様）を用いて測定した。また厚さは、デジタルノギス（DT-100、新潟精機株式会社、新潟）を用いて各処方につき 10 錠の測定を行った。

##### **2-2-6-2 硬度の測定**

錠剤硬度は、1-2-3-1 の方法に準じ、各処方につき 10 錠の測定を行った。

##### **2-2-6-3 客観的崩壊時間の測定**

客観的崩壊時間は、1-2-3-3 の方法に準じ、各処方につき 10 錠の測定を行った。

#### 2-2-6-4 含有量の測定

含有量測定は、第 17 改正日本薬局方のレバミピド錠の定量法を一部改変して行った。含有量測定にあたり、まずアセトアニリド 0.5 g を秤取し、*N,N*-ジメチルホルムアミドを加えて 10 mL としたものを内標準溶液とした。次に定量用レバミピド 0.1 mg を正確に量り、内標準溶液 2 mL を加え、*N,N*-ジメチルホルムアミドで 100 mL とした。この液を 2 mL 取り、*N,N*-ジメチルホルムアミドを 20 mL 加え、さらに水を加えて 50 mL としたものを標準溶液とした。OD 錠を 1 個とり内標準溶液 2 mL を正確に加え、更に *N,N*-ジメチルホルムアミドを加えて 10 mL とし、超音波処理により崩壊させた。この液を遠心分離した後、上澄液 0.2 mL をとり、*N,N*-ジメチルホルムアミドを 1.8 mL 加えた。さらに、この液に *N,N*-ジメチルホルムアミド 20 mL を加え、水を加えて 50 mL とした。この液を孔径 0.5  $\mu\text{m}$  のメンブランフィルターで濾過し、試料溶液とした。試料溶液及び標準溶液につき、HPLC (2-2-5-3 と同様) にて測定した。検出波長は 326 nm とし、測定条件は 2-2-5-3 と同様である。

#### 2-2-6-5 摩損度の測定

摩損度の測定は、1-2-3-2 の方法に準じ、1 度の測定に 19 錠の各 OD 錠を使用し 100 回転後の摩損度を測定した。

#### 2-2-6-6 溶出試験

溶出試験は第 17 改正日本薬局方に準拠し、パドル法 (パドル回転数 50 rpm) にて溶出試験器 (2-2-5-4 と同様) を用いて行った。溶出試験液は 37°C に保った pH 5.5 McIlvaine 緩衝液および pH 6.8 日本薬局方第 2 液を用いた。レバミピド 100 mg にあたる量の OD 錠を 1 錠ベッセル内に投入し、試験液を pH 5.5 McIlvaine 緩衝液では開始 0、5、10、15、20、30、45、60、120、240 および 360 分後に pH 6.8 日本薬局方第 2 液では開始 0、5、10、15、20 および 30 分後に回収した。その後、得られた試験液を用いて HPLC (2-2-5-3 と同様) にて検出波長 326 nm を測定した。

### 第3節 実験結果

#### 2-3-1 レバミピド顆粒の形状観察および物性評価

レバミピド顆粒の SEM 画像を Fig. 4 に示した。また、レバミピド顆粒に含まれるレバミピドの含量および顆粒の粒度を Table 17 に示した。レバミピド含量は 68.4%と理論含量値である 68.7% に近く、平均粒子径は 51.3  $\mu\text{m}$  であった。

さらに作製したレバミピド顆粒からのレバミピドの溶出挙動を Fig. 5 に示した。pH 5.5 McIlvaine 緩衝液にて試験したところ 5 分で 81.9%、15 分で 98.4%と良好な溶出挙動を示した。

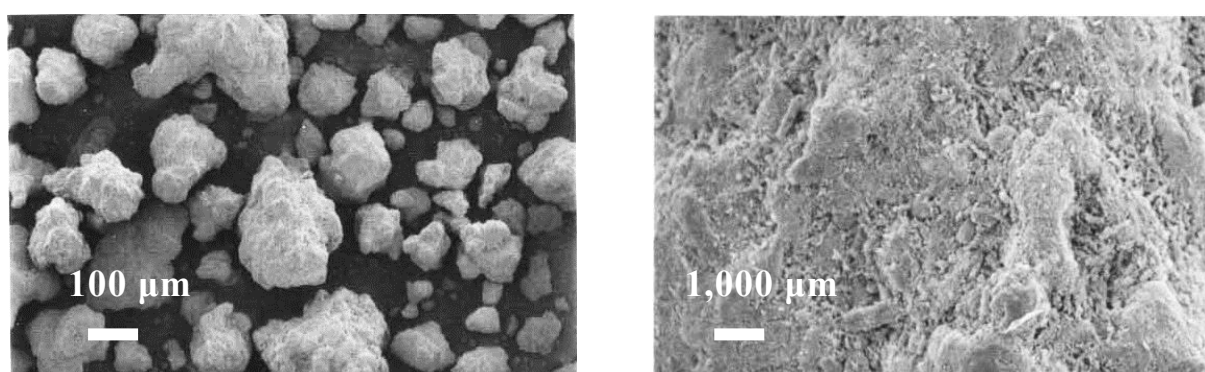


Fig. 4 Scanning electron micrographs (SEM) of rebamipide granules.

Table 17 Content and representative size of rebamipide powder and granule

Samples	Content (%)	Representative size ( $\mu\text{m}$ )		
		D10	D50	D90
Rebamipide powder	—	1.8	3.9	31.6
Rebamipide granule	68.4 $\pm$ 0.06	24.9	51.3	98.6

Mean  $\pm$  S.D., (n = 3).

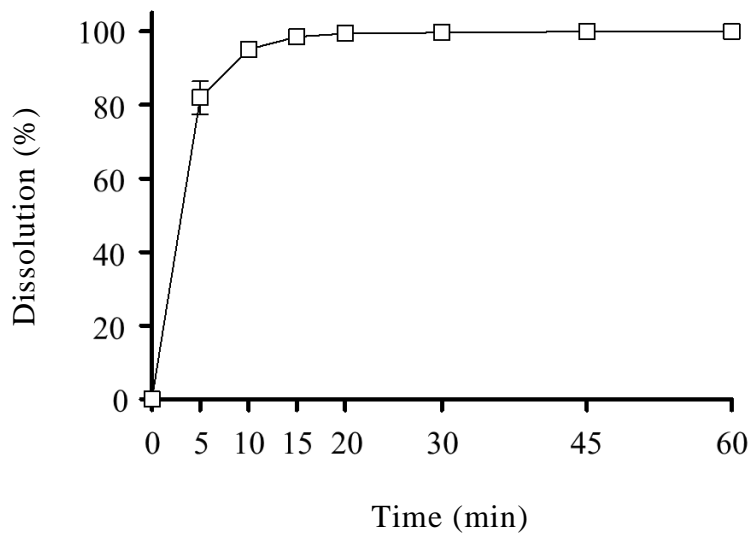


Fig. 5 Dissolution profiles of rebamipide from granule in McIlvaine buffer (pH 5.5). Each point represents the mean  $\pm$  S.D. (n = 3).

### 2-3-2 レバミピド OD 錠の錠剤物性の評価

レバミピド顆粒のみを含有した Cont-ODT の硬度は  $58.2 \pm 5.4$  N、客観的崩壊時間は  $16.0 \pm 0.7$  秒であった (Table 18)。また、含量は  $103.9 \pm 1.0$  mg、摩損度は 0.4% であり、いずれも第 17 改正日本薬局方の含量均一試験および摩損度試験の基準に適合した。さらに溶出挙動において、Cont-ODT は pH 6.8 で pH 5.5 に比べ高い溶出挙動を示す傾向にあった。また Cont-ODT は対照としたムコスタ錠に比べ pH 5.5 ではやや低い溶出挙動を示し、pH 6.8 では高い溶出挙動を示すことが確認された (Fig. 6)。

### 2-3-3 レバミピド OD 錠の錠剤物性に及ぼす甘味料の影響

Cont-ODT に甘味料 (アスパルテームおよびソーマチン) を添加した Ch0-ODT の硬度は  $55.0 \pm 3.0$  N において客観的崩壊時間  $15.3 \pm 0.3$  秒を示した (Table 18)。また、含量および摩損度は、いずれも第 17 改正日本薬局方の含量均一試験および摩損度試験の基準に適合する値であった (Table 18)。溶出挙動では、pH 5.5 および pH 6.8 のいずれにおいてもムコスタ錠に比べ低値を示す傾向にあったがほぼ同様の溶出挙動を示した (Fig. 6)。

#### 2-3-4 レバミピド OD 錠の錠剤物性に及ぼすココアパウダーの影響

Cont-ODT に甘味料（アスパルテームおよびソーマチン）を添加し、さらにココアパウダー NF-15 を 2.5%、5% および 10% 添加したレバミピド・チョコレート（Ch2.5-ODT、Ch5-ODT および Ch10-ODT）の硬度は、NF-15 の各含量において 49.0-56.3 N を示した（Table 18）。その際、目標硬度 50 N にするための打錠圧は NF-15 の添加量増加に伴い 8-14 kN へと段階的に増加した。同様に客観的崩壊時間は、NF-15 の含量増加に従い延長する傾向が認められたが、Ch10-ODT であっても 26.6 秒であった。さらにチョコレート中のレバミピド含量および摩損度は、いずれにおいても第 17 改正日本薬局方の含量均一性試験および摩損度試験の基準に適合する値であった（Table 18）。さらに各種チョコレートにおけるレバミピドの溶出は、pH 5.5 および pH 6.8 においてムコスタ錠に比べいずれのチョコレートもやや低下（-37.4~-9.4%）する傾向を示したが、溶出挙動に大きな差は認めなかった（Fig. 6）。

Table 18 Tablet characteristics of rebamipide ODTs and rebamipide chocholet

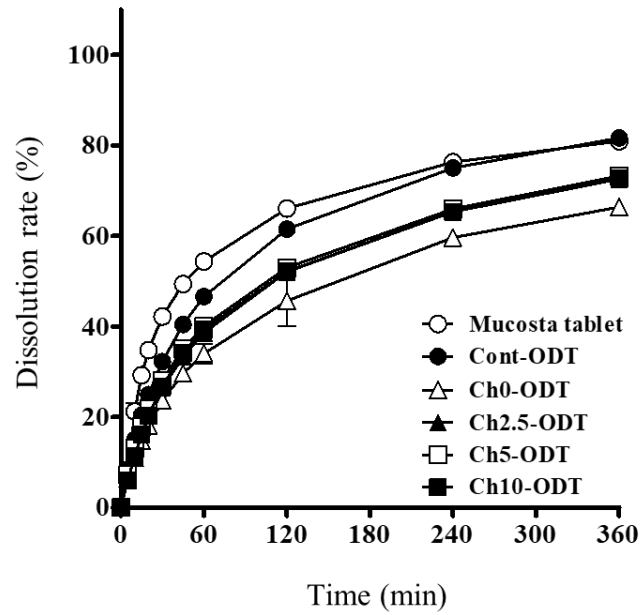
	Compression force (kN)	Weight (mg)	Thickness (mm)	Content (mg)	Hardness (N)	Disintegration time (s)	Friability (%)
Cont-ODT	4	350.3 ± 1.1	4.68 ± 0.02	103.9 ± 1.0	58.2 ± 5.4	16.0 ± 0.7	0.40
Ch0-ODT	4	350.8 ± 0.8	4.66 ± 0.03	103.2 ± 0.6	55.0 ± 3.0	15.3 ± 0.3	0.40
Ch2.5-ODT	8	351.2 ± 1.3	4.38 ± 0.03	102.8 ± 1.3	55.7 ± 4.9	18.4 ± 1.0	—
Ch5-ODT	10	351.7 ± 0.7	4.31 ± 0.03	102.9 ± 0.5	49.0 ± 4.8	20.3 ± 2.4	—
Ch10-ODT	14	350.6 ± 0.9	4.19 ± 0.03	103.1 ± 0.8	56.3 ± 3.7	26.6 ± 0.7	0.28

Mean ± S.D., (n = 3, 10).

Cont-ODTs, rebamipide orally disintegrating tablets without cocoa powder and sweetener; Ch0-ODTs, Ch2.5-ODTs, Ch5-ODTs, and Ch10-ODTs, rebamipide ODTs with a sweetener and 0%, 2.5%, 5%, and 10% cocoa powder, respectively.



A)



B)

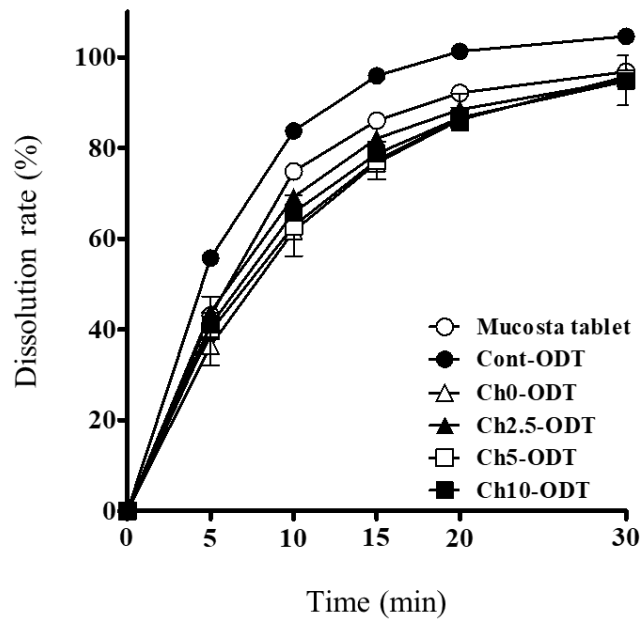


Fig. 6 Dissolution profiles of rebamipide from cont-ODTs, Ch0-ODTs, Ch2.5-ODTs, Ch5-ODTs, Ch10-ODTs and mucosta tablet in McIlvaine buffer (A, pH 5.5) and a JP17 second fluid (B, pH 6.8).

Cont-ODTs, rebamipide orally disintegrating tablets without cocoa powder and sweetener; Ch0-ODTs, Ch2.5-ODTs, Ch5-ODTs, and Ch10-ODTs, rebamipide ODTs with a sweetener and 0%, 2.5%, 5%, and 10% cocoa powder, respectively. Each point represents the mean  $\pm$  S.D. (n = 6–12).

## 第4節 考察

本章では、持続する強い苦味を有するレバミピドに対し、甘味料に加えココアパウダーNF-15の添加により苦味マスキングを施したレバミピド口腔内崩壊錠（レバミピド・チョコレート）を調製し、その錠剤物性について評価した。

レバミピド・チョコレートの調製においては、まずレバミピド顆粒の作製を行った。得られた顆粒は平均粒子径が 51.3  $\mu\text{m}$ 、SEM 画像の観察により球に近い塊状をしていることが観察された。一般にザラツキを感じると言われている 200  $\mu\text{m}$  以下の顆粒サイズであったため、OD 錠に含有させた際の服用感としても問題ないと考えられた<sup>78,79)</sup>。またその溶出率は 15 分で 98.4 % と良好な溶出挙動を示し、調製に使用できるレバミピド顆粒が得られた。

次に造粒したレバミピド顆粒を用いてレバミピド OD 錠を調製した。OD 錠の調製にあたり、レバミピド顆粒はレバミピドとして 1 錠中に 100 mg 含有するよう Ludiflash<sup>®</sup>に混合し、臨床使用上で問題のない硬度である 30-40 N 以上にするため硬度は約 50 N 以上を目標に手動式錠剤製造機を用いて製した<sup>80,81)</sup>。さらにレバミピド OD 錠へ甘味料（アスパルテーム、ソーマチン）に加え、ココアパウダーNF-15を 0%（Ch0-ODT）、2.5%（Ch2.5-ODT）、5%（Ch5-ODT）、10%（Ch10-ODT）添加してレバミピド・チョコレートを調製した。レバミピド顆粒を含有した場合においても、レバミピド・チョコレートは第 1 章のレバミピドを含有しない OD 錠と同様に、ココアパウダーの添加量増加に伴い打錠圧を上昇させることで目標とする錠剤硬度 50 N を得ることができた。レバミピド・チョコレートの客観的崩壊時間はココアパウダーの添加量が増加するにつれ延長したが、最もココアパウダー添加量の多い Ch10-ODT においても FDA の推奨とする 30 秒以内の値であり、良好な崩壊性を示した。また、摩損度試験では日本薬局方の基準である 1% 以内、含量均一性試験においても 95.0-105.0% の基準に適合した。さらに、溶出挙動では先発製剤であるムコスタ錠と比較したところ、やや低下する傾向にあったが大きな差は認められなかったことから溶出挙動に類似性があると考えられた。

以上から、レバミピド顆粒を含有させ賦形剤として Ludiflash<sup>®</sup>、甘味料としてアスパルテーム、ソーマチンおよび苦味マスキング剤としてココアパウダーNF-15 を添加し打錠することで、臨床使用に適した錠剤物性を有するレバミピド・チョコレートを調製することができた。

### 第3章 味覚官能試験によるレバミピド・チョコレットの服用性評価

#### 第1節 序論

第1章によりOD錠の調製に適したココアパウダーの選定を行い、第2章では選定したココアパウダーNF-15により苦味マスキングを施したレバミピド・チョコレートを調製し、その製剤学的評価を行った。本章では、さらにレバミピド・チョコレットの服用性について評価を行った。

OD錠は、口腔内で速やかに崩壊することから高齢者や小児、嚥下機能の低下した患者にとって服用しやすい製剤である<sup>82,83)</sup>。しかしながら、口腔内で崩壊する特徴を有するため苦味の強い薬物を含むOD錠では、味覚の面でアドヒアランスに大きな影響を与えてしまう。実際に臨床現場ではOD錠の問題点として、「味が悪い」、「味が混ざって気持ち悪い」、「ザラツキを感じる」など、味覚を含めた服用性が問題として報告されていることから<sup>84)</sup>、OD錠を開発する上でその服用性を評価することは重要である。しかしながら、服用性は製剤側の特性ではあるものの、感じ方の程度、嗜好は患者ごとに異なるものであり絶対的な尺度がないことから、評価においてはヒトによる官能試験が有用である。

そこで本章では、第2章で調製したココアパウダーNF-15および甘味料（アスパルテームおよびソーマチン）を添加し、苦味マスキングを施したレバミピド・チョコレットの服用性の評価を目的とし、VASを用いて健康成人を対象とした味覚官能試験を行った。これまでの先行研究から、ココアパウダーにレバミピドの苦味をマスキングする効果があることが知られているが<sup>64)</sup>、試験された製剤はレバミピドが低含量である1mgであった。本研究では消化性潰瘍の治療量である1錠あたり100mgの高含量の製剤である点が大きく異なる。当然のことながら、苦味薬物の含量が増加すれば服用時の苦味は増強するため、本製剤の苦味は先行研究の製剤に比べ遙かに苦味が強いのため基本処方である甘味料は第2章の通り2種類を添加し、基剤は新しく開発されたLudiflash®を用い成形性と崩壊性の改良を加えている。加えて先行研究では臨床試験で苦味のみをVASにより評価しているが、本研究では香りやザラツキ、甘味、渋味など様々な項目で総合的に評価を行った。さらにVASでの適用が難しい絶対評価の方法として、5点スケールの手法を用い本製剤に対する容認性についても評価を行った。

## 第 2 節 実験方法

### 3-2-1 試料

前章で調製した Cont-ODT、Ch0-ODT およびレバミピド・チョコレートである Ch2.5-ODT、Ch5-ODT、Ch10-ODT を用いた。

### 3-2-2 各種 OD 錠の調製

3-2-1 の OD 錠は 2-2-3 または 2-2-4 に示した方法に準じて調製した。

### 3-2-3 味覚官能試験による服用性の評価

レバミピド・チョコレートの服用性を評価することを目的に味覚官能試験を行った。味覚官能試験は、浜松医科大学臨床研究倫理委員会の承認の下で行い、書面にて被験者の同意が得られた健康成人 30 名（男性 9 名、女性 21 名；年齢  $22.3 \pm 2.2$  歳）を対象に単盲検ランダム化クロスオーバー法により実施した。Cont-ODT、Ch0-ODT、Ch2.5-ODT、Ch5-ODT および Ch10-ODT の評価順序は、ラテン方格法により被験者をランダムに割り付けた。試験のタイムスケジュールを Fig. 7 に示した。OD 錠の味覚官能試験は、以下に示す経時的な VAS 評価により行った。被験者は初回評価の 5 分前までに水で口を漱ぎ、検者の合図で OD 錠を口腔内に入れ、OD 錠の崩壊中に 1 回目の評価を行った（「崩壊中」評価）。OD 錠は飲み込まず口腔内に含み続け、服用してから 1 分後に OD 錠を吐き出し、その後 2 回目の評価を行った（「服用 1 分後」評価）。口腔内の残余物は服用 1 分後の評価終了後に水で口を漱ぐことで取り除いた。その後、口腔内に残る感覚を評価するために服用してから 5 分後に 3 回目の評価を実施した（「服用 5 分後」評価）。その後、次の OD 錠の評価まで 30 分の間隔を空けた。また 3 回目の VAS 評価後に服用に関する容認性について 5 点スケールによる評価を行った。

VAS 評価は、香り（0:なし-100:強におう）、ザラツキ（0:なし-100:たいへんザラつく）、苦味（0:なし-100:たいへん苦い）、酸味（0:なし-100:たいへんすっぱい）、甘味（0:なし-100:たいへん甘い）、渋味（0:なし-100:たいへん渋い）、総合（0:悪い-100:良い）の各項目について行い、100 mm を最大とするスケールに感じた感覚の強さを直感でスケール上に印を付けることで示した。また、5 点スケールは容認性（1:とても受け入れられる、2:受け入れられる、3:どちらともいえない、4:受け入れられない、5:とても受け入れられない）の項目で 1-5 の数字に丸をつけて示した（Fig. 8, 9）。

同時に OD 錠の口腔内での崩壊時間（臨床的崩壊時間）を測定した。検者の指示で被験者は、OD 錠を口腔内に入れた後、飴やラムネを舂めるように服用する。被験者は口腔内の OD 錠が崩壊しきつたと感じたら挙手し、検者がストップウォッチで計測することで崩壊時間を記録した。

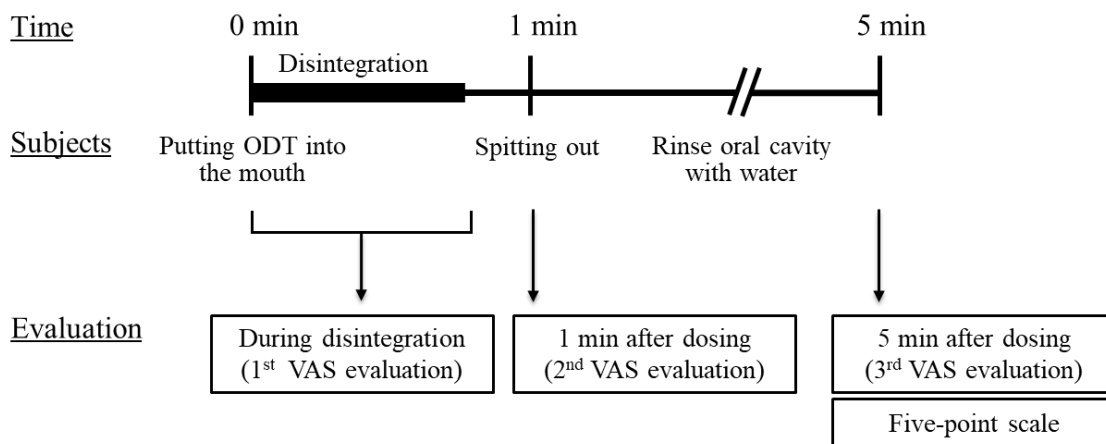


Fig. 7 Time schedule of the gustatory sensation test in healthy volunteers.

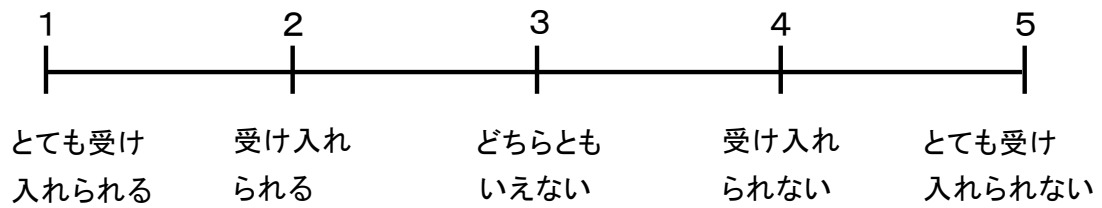


今回試験した錠剤について評価してください。

被験者 No. \_\_\_\_\_ - 4 回目

この薬剤についてどのように感じ感じましたか。

① 容認



・感想

Blank box for recording impressions.

Fig. 9 Five point scale scoring sheet for the gustatory sensation test.

### 3-2-4 データ解析

#### 3-2-4-1 Receiver Operating Characteristic (ROC) 解析

5 点スケール値と VAS 値の関係を明らかにするため Receiver operating characteristic (ROC) 解析を実施した。ROC 解析は、統計解析ソフト (JMP8、SAS Institute Japan 株式会社、東京) により行った。ROC 解析は連続変数と二分変数との関係の強さを評価する方法であり、二分変数に対する連続変数の閾値 (カットオフ値) の設定が可能となる<sup>85-88)</sup>。本研究においては、容認性として 5 点スケールのうち、1、2 および 3 が「受け入れられる」、4 および 5 が「受け入れられない」とし 2 分変数として扱い、被験者が容認できる VAS の閾値を算出した。まず、仮の VAS の閾値を設定し、5 点スケールにおいて 3 以下の評価をした被験者のうち、閾値として設定した値以上の VAS 値を示した被験者の割合を真陽性率、5 点スケールにおいて 4 以上の評価をした被験者のうち、閾値として設定した値以上の VAS 値を示した被験者の割合を偽陽性率とし算出した。この閾値を 0 から 100 の間で変動させ、それぞれの VAS の閾値に対する真陽性率と偽陽性率を算出した。その値を用いて縦軸に真陽性率 (感度)、横軸に偽陽性率 (1-特異度) とした散布図を作成し、そのプロットからの ROC 曲線を作成した。この ROC 曲線と傾き 1 の直線との接点、すなわち ROC 曲線のうち、(真陽性率、偽陽性率) = (1, 0) の点と最も近い点を閾値として求めた。また、ROC の曲線下面積 (AUC) は 0.5-1.0 の範囲で変動し、AUC が 1.0 に近いほどカットオフ値の予測性が高いことを意味する。求めた傾き 1 の直線と原点を通る対角線 (AUC = 0.5) について対応のある *t*-検定を行い *p* 値が 0.05 以下を有意差ありと判定した。

#### 3-2-4-2 統計解析

VAS 評価は、すべて平均値 ± 標準偏差 (Mean ± S.D.) で、5 点スケールはすべて中央値 (Median) で表示した。統計解析は統計解析ソフト (GraphPad Prism、version 5.0、GraphPad, Software Inc., San Diego, CA, USA) を用いて行った。VAS 値の結果は、Cont-ODT に対して各群の値について対応のある *t* 検定を行い、Bonferroni 補正を行った。すなわち *p* 値が 0.0125 以下を有意差ありと判定した。



### 第3節 実験結果

#### 3-3-1 味覚官能試験で用いたOD錠の臨床的崩壊時間

味覚官能試験で測定した臨床的崩壊時間を Table 19 に示した。いずれのOD錠も30秒前後の臨床的崩壊時間となり、処方間に大きな差異は認められなかった。

Table 19 Clinical disintegration times for each ODTs in gustatory sensation test

	Clinical disintegration time (s)				
	Cont-ODT	Ch0-ODT	Ch2.5-ODT	Ch5-ODT	Ch10-ODT
Mean	26.2	27.7	27.6	26.8	31.3
S.D.	10.1	6.2	5.6	6.4	5.5

Cont-ODTs, rebamipide orally disintegrating tablets without cocoa powder and sweetener; Ch0-ODTs, Ch2.5-ODTs, Ch5-ODTs, and Ch10-ODTs, rebamipide ODTs with a sweetener and 0%, 2.5%, 5%, and 10% cocoa powder, respectively.

### 3-3-2 OD錠の香りについてのVAS評価

Fig. 10 に各種 OD 錠における香りについての VAS 値を示した。NF-15 の添加量を変化させて調製した 3 種類のチョコレートについては、崩壊中における香りの VAS 値は 35.8-49.0、服用 1 分後における香りの VAS 値は 30.9-34.3 を示した。Cont-ODT と比較したところ、甘味料を添加した Ch0-ODT ではいずれの評価タイミングにおいても有意な差が認められなかったが、甘味料およびココアパウダー-NF-15 を添加した Ch2.5-ODT から Ch10-ODT では崩壊中および服用 1 分後において香りの VAS 値が有意に増大した。服用 5 分後にはすべての OD 錠において低下を示した。

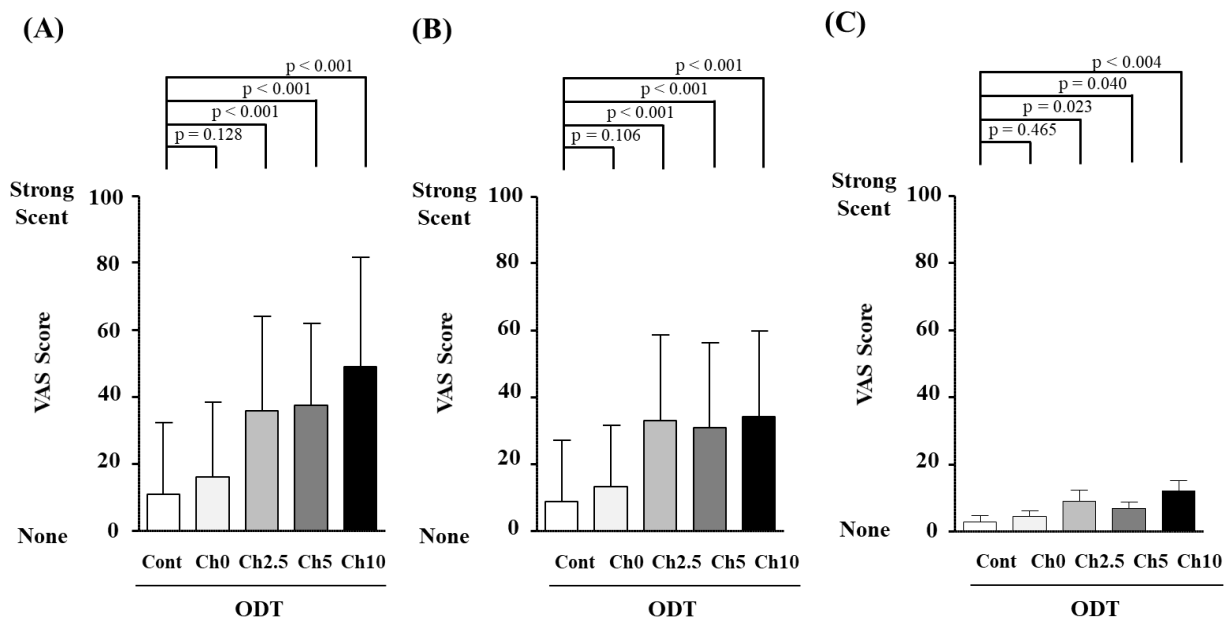


Fig. 10 The VAS scores for scent during disintegration (A), at 1 min (B), and 5 min (C) after dosing of the ODTs in the gustatory sensation Test.

Each column represents the mean  $\pm$  S.D. ( $n = 30$ ). Paired  $t$ -test with post-hoc Bonferroni correction was used to detect significant differences between the Cont-ODTs and the Ch0-ODTs, Ch2.5-ODTs, Ch5-ODTs, and Ch10-ODTs. A statistically significant difference was noted at  $p < 0.0125$ . Cont-ODTs, rebamipide orally disintegrating tablets without cocoa powder and sweetener; Ch0-ODTs, Ch2.5-ODTs, Ch5-ODTs, and Ch10-ODTs, rebamipide ODTs with a sweetener and 0%, 2.5%, 5%, and 10% cocoa powder, respectively.

### 3-3-3 OD錠の苦味についてのVAS評価

Fig. 11 に各種 OD 錠における苦味についての VAS 値を示した。甘味料およびココアパウダーを添加していない Cont-ODT の苦味 VAS 値は、崩壊中では 50.1 を示し、服用 1 分後では 68.1 とさらに増大し、OD 錠を口腔内から吐き出した後の服用 5 分後においても高値が持続した。崩壊中の苦味の VAS 値は、甘味料のみ添加した Ch0-ODT では Cont-ODT とほぼ同様の値を示したが、ココアパウダー-NF-15 を添加した 3 種類のチョコレートでは減少する傾向が認められ、特に Ch2.5-ODT では有意に低値を示した。服用 1 分後においては、ココアパウダーの添加の有無にかかわらず苦味の VAS 値は、Cont-ODT に比べ有意な低下を示した。また服用 5 分後においても Ch0-ODT および各チョコレートの苦味 VAS 値は、Cont-ODT に比べて持続した低下傾向が認められた。

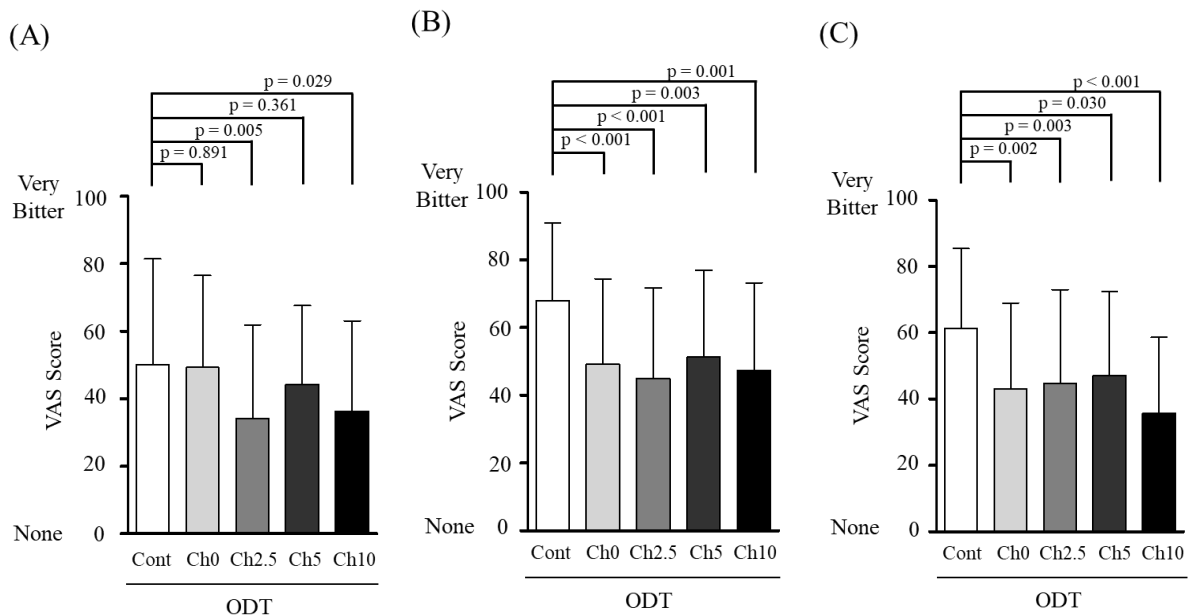


Fig. 11 The VAS scores for bitterness during disintegration (A), at 1 min (B), and 5 min (C) after dosing of the ODTs in the gustatory sensation test.

Each column represents the mean  $\pm$  S.D. ( $n = 30$ ). Paired  $t$ -test with post-hoc Bonferroni correction was used to detect significant differences between the Cont-ODTs and the Ch0-ODTs, Ch2.5-ODTs, Ch5-ODTs, and Ch10-ODTs. A statistically significant difference was noted at  $p < 0.0125$ . Cont-ODTs, rebamipide orally disintegrating tablets without cocoa powder and sweetener; Ch0-ODTs, Ch2.5-ODTs, Ch5-ODTs, and Ch10-ODTs, rebamipide ODTs with a sweetener and 0%, 2.5%, 5%, and 10% cocoa powder, respectively.

### 3-3-4 OD錠の甘味についてのVAS評価

Fig. 12 に各種 OD 錠における甘味についての VAS 値を示す。甘味料を添加した Ch0-ODT は服用 1 分後において Cont-ODT と比較し有意な上昇を認めた。一方、3 種類のチョコレートでは、崩壊中では 29.5-39.1、服用 1 分後では 19.6-31.8 を示し、いずれも Cont-ODT に比べ有意な上昇を認めた。服用 5 分後の VAS 値は、いずれの OD 錠も低値を示した。

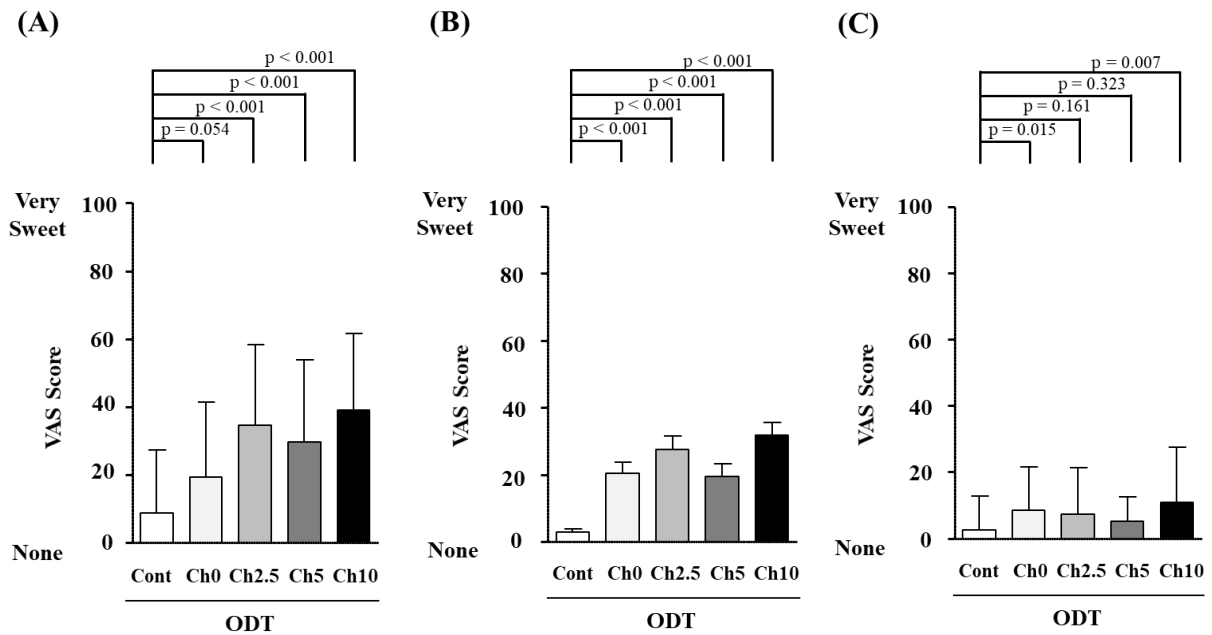


Fig. 12 The VAS scores for sweetness during disintegration (A), at 1 min (B), and 5 min (C) after dosing of the ODTs in the gustatory sensation test.

Each column represents the mean  $\pm$  S.D. ( $n = 30$ ). Paired  $t$ -test with post-hoc Bonferroni correction was used to detect significant differences between the Cont-ODTs and the Ch0-ODTs, Ch2.5-ODTs, Ch5-ODTs, and Ch10-ODTs. A statistically significant difference was noted at  $p < 0.0125$ . Cont-ODTs, rebamipide orally disintegrating tablets without cocoa powder and sweetener; Ch0-ODTs, Ch2.5-ODTs, Ch5-ODTs, and Ch10-ODTs, rebamipide ODTs with a sweetener and 0%, 2.5%, 5%, and 10% cocoa powder, respectively.

### 3-3-5 OD錠の総合についてのVAS評価

Fig. 13 に各種 OD 錠における総合についての VAS 値を示す。崩壊中の総合 VAS 値は、Ch0-ODT では Cont-ODT と比べ有意な差を示さなかったが、3 種類のチョコレートではいずれも有意に増大した。Cont-ODT の総合 VAS 値は、服用 1 分後において特に低値を示したが、Ch0-ODT および 3 種類のチョコレートは、いずれも Cont-ODT に比べ有意に高値を示した。また服用 5 分後においても、チョコレートでは総合 VAS 値の高値が持続する傾向が認められ、特に Ch2.5-ODT、Ch10-ODT の総合 VAS 値はそれぞれ 48.5、50.4 と有意に高値を示した。

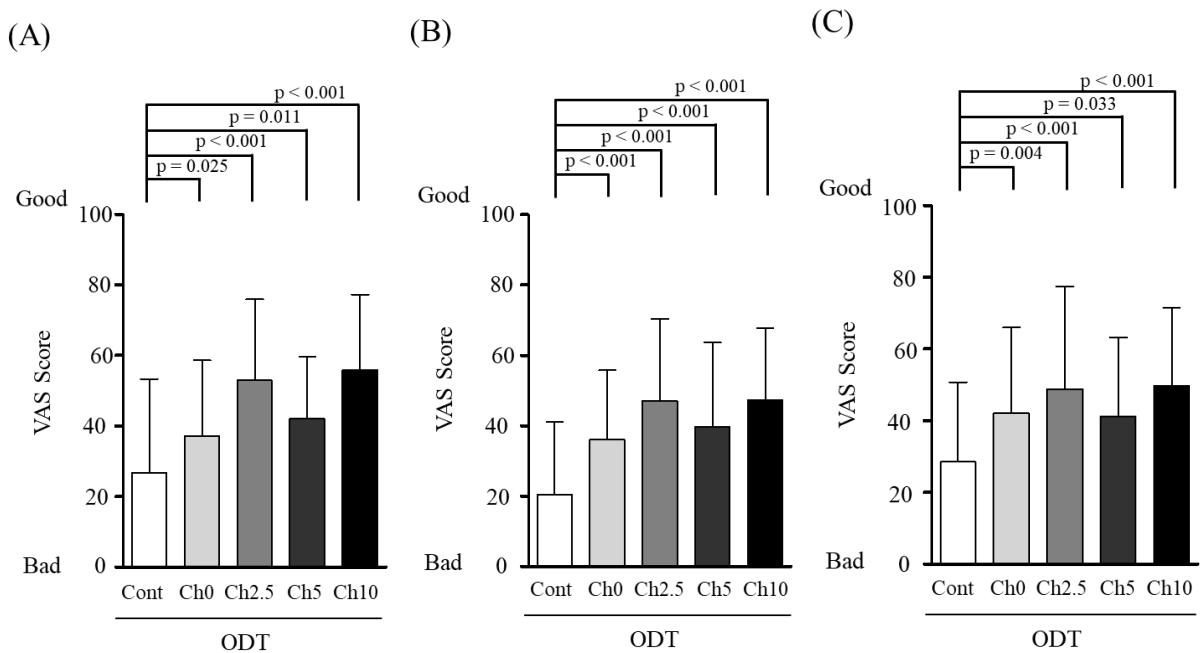


Fig. 13 The VAS Scores for overall palatability during disintegration (A), at 1 min (B), and 5 min (C) after dosing of the ODTs in the gustatory sensation test.

Each column represents the mean  $\pm$  S.D. ( $n = 30$ ). Paired  $t$ -test with post-hoc Bonferroni correction was used to detect significant differences between Cont-ODTs and Ch0-ODTs, Ch2.5-ODTs, Ch5-ODTs, and Ch10-ODTs. A statistically significant difference was noted at  $p < 0.0125$ . Cont-ODTs, rebamipide orally disintegrating tablets without cocoa powder and sweetener; Ch0-ODTs, Ch2.5-ODTs, Ch5-ODTs, and Ch10-ODTs, rebamipide ODTs with a sweetener and 0%, 2.5%, 5%, and 10% cocoa powder, respectively.

### 3-3-6 OD錠のザラツキ、酸味および渋味についてのVAS評価

Table 20 に各種 OD 錠におけるザラツキ、酸味および渋味についての VAS 値を示す。ザラツキに関しては処方間に有意差は無く、崩壊中が一番大きく服用 1 分後、服用 5 分後と段階的に減少する傾向にあった。酸味に関してはどの評価タイミングでも 10 未満の値を示した。渋味に関してはいずれの評価タイミングでも Cont-ODT に比べ Ch0-ODT およびチョコレートは低値を示す傾向にあった。

Table 20 The VAS scores for roughness, sourness and astringency in the gustatory sensation test

Evaluation	Cont-ODT	Ch0-ODT	Ch2.5-ODT	Ch5-ODT	Ch10-ODT
<b>Roughness</b>					
During disintegration	17.1 ± 19.2	15.8 ± 18.5	16.0 ± 21.8	15.4 ± 18.1	19.7 ± 22.9
1 min after dosing	10.6 ± 19.6	8.9 ± 13.4	10.6 ± 17.8	11.4 ± 13.9	12.5 ± 17.5
5 min after dosing	2.6 ± 7.9	1.5 ± 4.1	0.6 ± 2.0	1.4 ± 2.8	1.7 ± 5.3
<b>Sourness</b>					
During disintegration	4.4 ± 14.1	8.8 ± 15.6	4.2 ± 8.0	4.4 ± 7.6	6.5 ± 11.3
1 min after dosing	4.9 ± 17.6	6.2 ± 13.5	3.2 ± 6.7	3.0 ± 8.9	4.9 ± 14.8
5 min after dosing	3.1 ± 13.9	2.3 ± 7.3	1.2 ± 3.3	2.7 ± 12.7	3.7 ± 12.4
<b>Astringency</b>					
During disintegration	48.5 ± 33.8	39.9 ± 28.7	31.0 ± 31.9	35.0 ± 27.4	28.2 ± 27.7
1 min after dosing	47.4 ± 34.0	36.2 ± 26.7	31.2 ± 26.5	36.2 ± 29.0	32.8 ± 27.6
5 min after dosing	37.9 ± 29.6	31.4 ± 28.4	30.5 ± 28.6	29.9 ± 28.0	23.9 ± 23.5

Mean ± S.D., (n = 30).

### 3-3-7 OD錠の容認性に対する5点スケール評価

Table 21 に各種 OD 錠における容認性に対する 5 点スケール評価を示した。Cont-ODT において、容認性の 5 点スケールの中央値が 4 であったのに対し Ch0-ODT のそれは 3 を示した。また同様に、チョコレートは 2-3 を示し「受け入れられる」側に位置した。

Table 21 Acceptability of ODTs evaluated by 5-point scale in healthy volunteers

Evaluation of 5-point scale	Number of Volunteers				
	Cont-ODT	Ch0-ODT	Ch2.5-ODT	Ch5-ODT	Ch10-ODT
1.Extremely Accepted	0	2	3	0	2
2.Accepted	5	9	13	14	14
3.Neither	7	7	7	6	9
4.Unacceptable	15	10	7	10	4
5.Extremely Unacceptable	3	2	0	0	1

Data are shown as the number of volunteers (n = 30). The 5-point scale scores of evaluating acceptability for Cont-ODT, Ch0-ODT, Ch2.5-ODT, Ch5-ODT, and Ch10-ODT were evaluated after the third evaluation using the following items (1, extremely accepted; 2, accepted; 3, neither; 4, unacceptable; 5, extremely unacceptable). Cont-ODTs, rebamipide orally disintegrating tablets without cocoa powder and sweetener; Ch0-ODTs, Ch2.5-ODTs, Ch5-ODTs, and Ch10-ODTs, rebamipide ODTs with a sweetener and 0%, 2.5%, 5%, and 10% cocoa powder, respectively.



### 3-3-8 総合服用感に対する VAS の閾値 (カットオフ値) の算出

Fig. 14 には、各評価タイミングの総合服用感の VAS 値を連続変数とし、5 段階のスコアを容認できる (5 点スケールの 3 以下) の視点から二分変数とし、得られた ROC 曲線の閾値 (カットオフ値) を示した。崩壊中、服用 1 分後、服用 5 分後において、被験者が総合服用感として容認できると感じる VAS 値の閾値は、それぞれ 35、34、33 であった。また、その AUC はそれぞれ 0.833、0.848、0.899 であった (Table 22)。

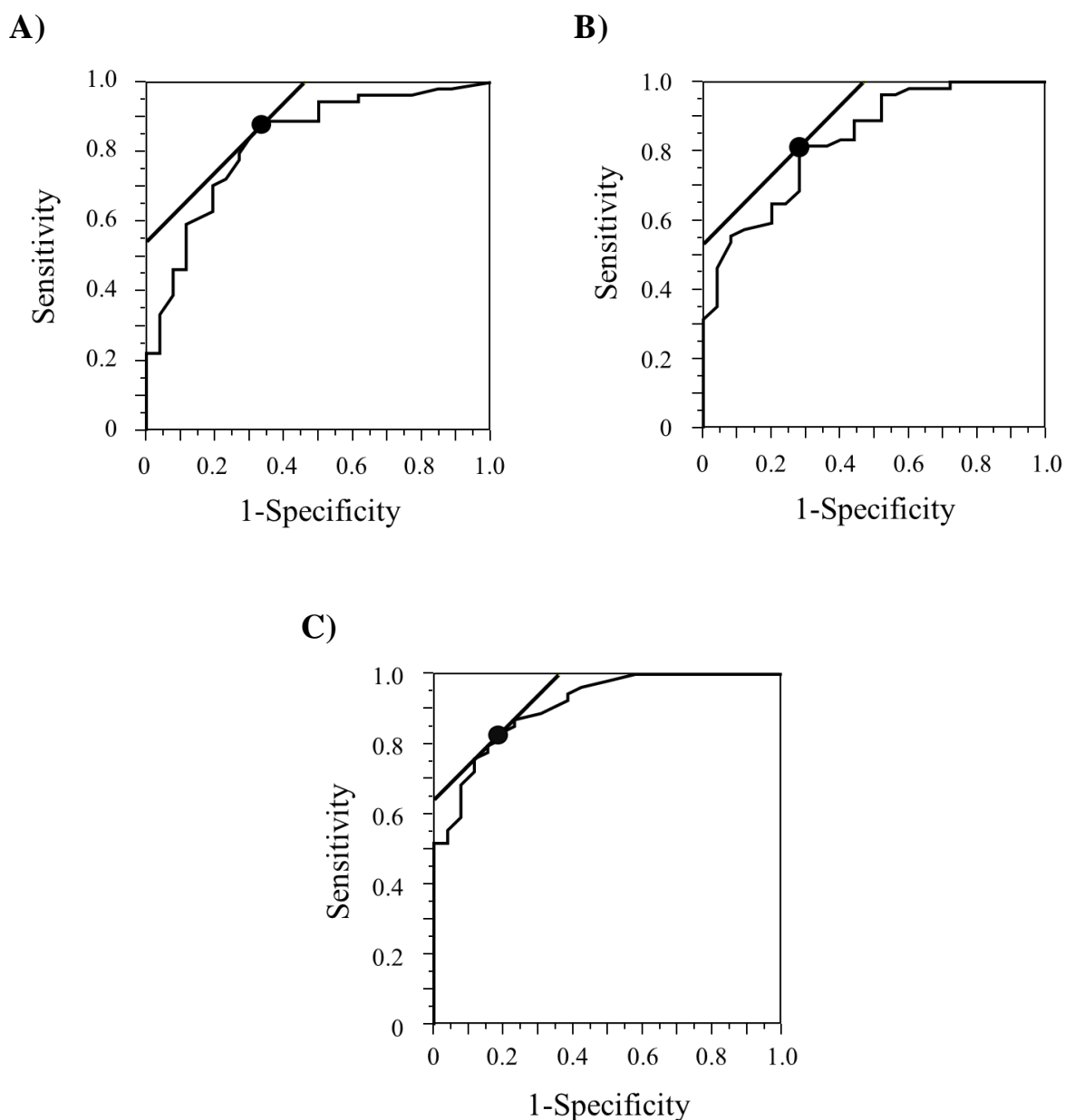


Fig. 14 ROC curve during disintegration (A), at 1 min (B), and 5 min (C) after dosing of the ODTs.

ROC curve analysis was performed between the VAS scores of overall palatability and the acceptability of the ODTs. The ODTs evaluated of score 1–3 by volunteers in 5-point scale in gustatory sensation test were defined as “acceptable”.

Table 22 Cut-off values of VAS scores and area under the curve (AUC) of ROC curve

	Overall palatability		
	Cut-off value	AUC	<i>p</i> values
During disintegration	35	0.833	< 0.0001
1 min after dosing	34	0.835	< 0.0001
5 min after dosing	33	0.899	< 0.0001

ROC curve analysis was performed between the VAS scores of overall palatability disintegration, at 1 min and 5 min after dosing of ODTs and the acceptability of the ODTs. The ODTs evaluated of score 1–3 by volunteers in 5-point scale in gustatory sensation test were defined as “acceptable”.

## 第4節 考察

第3章では、持続する強い苦味を有するレバミピドに対し、甘味料に加えココアパウダーNF-15の添加により苦味マスキングを施したレバミピド・チョコレットの服用性について、健康成人を対象にVASを用いて味覚官能試験により評価し、容認性についても合わせて検討した。

総合服用感において、甘味料のみ添加したCh0-ODTの崩壊中VAS値はCont-ODTと比べ有意な改善は認めず、服用1分後から有意な改善が認められた。一方、ココアパウダーを添加したチョコレートは、服用後早期である崩壊中のタイミングからCont-ODTに比べ有意な改善を示し、服用5分後まで効果が持続した。すなわち、レバミピド・チョコレットの総合服用感VAS値はいずれの評価タイミングにおいてもCont-ODTおよびCh0-ODTを上回る服用性を示した。また他の評価項目である苦味、香り、甘味においても、ココアパウダーの添加によりそれぞれのVAS値は崩壊中のタイミングから有意な改善を示した。ココアパウダーは、食品や医薬品の矯味効果目的に経験上用いられているが、その苦味マスキング効果のメカニズムは明らかにされていない。苦味物質の受容経路は1種類ではなく複数存在すると考えられており、その一つは苦味物質が口腔粘膜に存在する味細胞のGタンパク質共役型受容体に結合することで受容器電位を発生させるという機構である<sup>89)</sup>。苦味のマスキング効果として、Katsuragiらはリン脂質である疎水性のホスファチジン酸が味受容膜の疎水性部位に吸着することで、苦味物質と苦味受容体との相互作用を阻害し苦味を抑制することを報告している<sup>90,91)</sup>。彼らは、苦味物質の特徴が疎水性であることから苦味の受容サイトも疎水的であると考へ、一方甘味、酸味、塩味は親水性物質であるため受容サイトも親水的であると考へた。ホスファチジン酸は、味受容膜の疎水領域へ吸着し苦味の受容サイトをマスキングするが、親水的な領域には吸着しないため甘味、酸味、塩味を抑制しない選択性が生じていると考へしている。さらに、ホスファチジン酸の分散性を高めることによって苦味の抑制効果が高まると考へている。これらの報告をもとにすると、ココアパウダーにはカカオバターと呼ばれるカカオ由来の脂肪酸が含まれていることから、ホスファチジン酸と同様に脂肪酸であるカカオバターが味細胞の疎水部位に疎水的相互作用で吸着し、レバミピドの苦味を阻害するのではないかと考へられる。また、カカオバターの融点は32-33℃であり、室温では固形であるが体温付近で急激に溶ける特質を持つことから、服用後にカカオバターが口腔内の熱で速やかに融解し分散性が増すことも苦味マスキング効果に相加されたのではないかと考へられる。また、口腔内に広がった匂い分子は、揮発して鼻腔に達することで味覚に大きく関与する<sup>92)</sup>。味の80%以上は嗅覚に起因するとも言われ、一部の香りには苦味を和らげる効果を持つことが知られている<sup>93)</sup>。坂井らは<sup>94)</sup>、バニラの匂いを嗅ぎながらレモンの匂いを嗅ぐと酸味が抑制されたことを報告している。近藤らは電子嗅覚システムを用いてココアパウダーの香りを検出し、苦味マスキング効果を考へている<sup>64)</sup>。本研究にて、被験者はレバミピド・チョコレートを服用した際にCont-ODTに比べ崩壊中から香りを強く感じている(Fig. 10)。ココアパウダーの特有の強い芳香も苦味マスキング効果を助長し、総合服用感VAS値の改善に寄与したのではないかと考へられる。これまでに、並木らはココアパウダーを苦味マスキング剤としてOD錠に適用し、強い苦味をもつレバミピドを1錠あたり1mg含有したレバミピド・チョコレットの調製に成功してきた<sup>62,63)</sup>。本研究では、このレバミピドを高含量である100mg含有したチョコレートにおいても服用性の改善が得られた。よって、レバ

ミピドを含有する OD 錠において、甘味料のみの添加では十分に改善しなかった服用早期である崩壊中の苦味と総合服用感がココアパウダーの添加により効果的に改善できることが示された。このことは、チョコレートが他の苦味の強い医薬品にも応用できる OD 錠として有用性が期待できるものと思われる。

今回大変興味深いことに、甘味料（アスパルテームおよびソーマチン）のみ添加した Ch0-ODT では OD 錠の崩壊中の苦味を減少させなかったが、ココアパウダーを添加することで崩壊中から有意に苦味の VAS 値を減少させた。一方、服用 1 分後では Ch0-ODT、チョコレートとも苦味 VAS 値は同様に改善した。つまり、このような苦味マスキング効果は、マスキング剤の特性によって異なる効果発現時間を持つことを示している。今回、甘味料として用いたアスパルテームやソーマチンは、一般的にマスキング効果が遅く出て、作用が持続すると言われている。食物成分は水や唾液に溶解イオンや分子となって味細胞を興奮させる。特にアスパルテームは水に溶けにくい<sup>95)</sup>、本研究においても OD 錠を服用後アスパルテームが溶解するまでに時間を要したことが甘味の効果発現時間にタイムラグが生じた要因と考えられた。一方、ココアパウダーの苦味マスキング効果は、強い芳香も加わり服用後速やかに現れるものと考えられた。このように作用発現の違いがあることから、OD 錠の苦味マスキングは味覚の時間的推移を考慮することが重要である。これらの結果から、本研究で調製したレバミピド・チョコレートは、その処方中の甘味料とココアパウダーにより、口腔内での崩壊中から服用後に至るまで服用感の良好な OD 錠であると考えられる。

本研究において、味覚官能試験の評価に VAS を用いた。VAS は、限られた数ではあるが良好な再現性を認める報告がされているが<sup>96,97)</sup>、年齢や性別等の対象とする被験者群の違いによる再現性については研究報告が少ない。味覚官能試験における VAS の使用は、これまで様々な OD 錠の服用性に関する臨床試験の結果から臨床評価系が確立されてきた。特に薬物の不快な味とマスキングの関係については研究が進められ、評価系としての有用性が明らかにされてきた<sup>44,98)</sup>。しかし、VAS は 100 までの数値で表されるため相対評価では有用であるが、「OD 錠を容認できる」あるいは「容認できない」といった絶対評価に対する適応は困難である。そこで本研究では、容認性について評価した 5 点スケール値と VAS 評価値との関連性について ROC 解析を行った。ROC 解析は、連続変数（VAS 値）と二分変数（例えば「容認できる」あるいは「容認できない」）の関係の強さを評価する方法であり、二分変数に対する連続変数の閾値を設定できる手法であることから、本製剤について被験者が容認できない（5 点スケールの 4 以上）または容認できる（5 点スケールの 3 以下）VAS 値の閾値（カットオフ値）を算出した。今回行った ROC 解析では、試験した OD 錠を「受け入れられる」か「受け入れられない」かに対する連続変数の閾値を算出できる。その結果、総合服用感の VAS 値について、試験した崩壊中の OD 錠が「受け入れられる」値の閾値を算出したところ 35 となった。すなわち、崩壊中では 35 以上の VAS 値で「受け入れられる」と容認されることがわかった。同様に、服用 1 分後、5 分後の閾値は、それぞれ 34、33 と算出され、いずれの服用タイミングにおいても総合服用感の VAS 値がこの閾値以上であれば、評価した OD 錠を「受け入れられる」という評価になると推定された。そこで、これらをレバミピド・チョコレートの総合服用感の VAS 値のグラフに適用すると、レバミピド・チョコレートの総合服用感の VAS 値はどの時点の評価においても容認性の閾値以上の値を示した。このこ

とから、本研究で調製したレバミピド・チョコレートは、服用性が良好で「受け入れられる」製剤であると考えられた。

## 総括

口腔内崩壊錠（OD 錠）は服薬アドヒアランスを向上させる点から注目されているが、口腔内で崩壊するという特性上、薬物の不快な味は服薬アドヒアランスに影響を与える可能性がある<sup>29,35-37</sup>。特に苦味については、服薬アドヒアランスを大きく低下させると考えられる。OD 錠の苦味マスキングは、薬物をコーティングする物理的マスキングが主流であるが、甘味料、矯味剤、フレーバーなどを添加する官能的マスキングも簡易で効果的な手法として用いられている<sup>37,44,45</sup>。

消化性潰瘍治療薬であるレバミピドは持続する強い苦味を有するため、OD 錠として調製する際には苦味マスキングが必須となる<sup>59</sup>。先行研究において、ココアパウダーの添加が低含量レバミピドの OD 錠で苦味を減じることが報告されている<sup>64</sup>。しかしココアパウダーは種類により油分含有率や製法の違いがあり、これらの違いが錠剤物性へ及ぼす影響についての詳細な検討は行われていない。そこで本研究では、様々なタイプのココアパウダーを添加した OD 錠を調製し、錠剤物性に及ぼす影響を比較検討した。さらに、ココアパウダーにより苦味マスキングを施した高含量レバミピドの OD 錠（レバミピド・チョコレート）を調製し、製剤学的評価および健康成人を対象とした味覚官能試験を実施した。

第 1 章では、Ludiflash®（BASF 社）を基剤とし、5 種類の異なるココアパウダーを添加した OD 錠を目標硬度 50 N および 75 N となるように手動式錠剤製造機により調製した。崩壊時間は、いずれの OD 錠においてもココアパウダー添加量の増加（2.5-10%）に伴い延長し、10% 添加では 120 秒を上回る値を示したが、アルカリ化未処理ココアパウダー NF-15 の添加では目標硬度 50 N および 75 N のいずれにおいても他のココアパウダーに比べ短い崩壊時間を示した。さらに、崩壊剤としてクロスポビドン を 10% 添加した場合においても、ココアパウダー NF-15 を用いた OD 錠は崩壊時間が最も短く 36 秒まで短縮した。以上のことから、OD 錠へ添加するココアパウダーとしてはアルカリ化未処理の NF-15 が最適であることが示唆された。

第 2 章では、レバミピド顆粒を製し、Ludiflash®に添加した高含量レバミピドの OD 錠（Cont-ODT、100 mg/錠）を目標硬度 50 N となるよう手動式錠剤製造機で調製した。さらに、Cont-ODT に甘味料としてアスパルテームとソーマチンをそれぞれ 1% ずつ添加した Ch0-ODT を調製した。加えてココアパウダー NF-15 を 2.5%、5%、10% 添加したレバミピド・チョコレートを調製した。レバミピド・チョコレートは、ココアパウダーの含量増加に伴い打錠圧を上昇させることで目標硬度 50 N を得ることができた。崩壊時間はココアパウダー含量の増加に伴い延長したが、10% の添加においても 26 秒と良好な崩壊性を示した。さらに、溶出試験において先発製剤であるムコスタ錠（レバミピド 100 mg/錠、大塚製薬株式会社）と比べやや低下する傾向にあったが溶出挙動に大きな差は認められなかった。

第 3 章では、健康成人 30 名を対象に第 2 章で調製した Cont-ODT、Ch0-ODT、レバミピド・チョコレートを口腔内で崩壊させ、崩壊中、服用 1 分後および 5 分後の苦味と総合服用感について visual analogue scale（VAS）で評価した<sup>65,66</sup>。また同時に、各 OD 錠の容認性を 5 点スケールで評価した。なお、本試験は浜松医科大学臨床研究倫理委員会の承認を得て実施した。Cont-ODT においては、崩壊中の苦味 VAS 値は 50.1 を示し、服用 1 分後には 68.1 へと上昇したことから、レバミピドの苦味は嚥下した後において増強することが考えられた。Ch0-ODT においては、

崩壊中の苦味 VAS 値は 49.3 と高値を示し甘味料のみでは苦味を抑制できなかったが、ココアパウダー2.5%含有のレバミピド・チョコレートでは苦味 VAS 値が 34.2 と低値を示したことからココアパウダーの添加により苦味が減弱する傾向が示された。また総合服用感の VAS 値は甘味料のみの Ch0-ODT に比べ、ココアパウダーを添加したレバミピド・チョコレートでは高値を示した。さらに、甘味料およびココアパウダーNF-15 無添加の Cont-ODT の総合服用感の VAS 値と容認性のスコアについて Receiver operating characteristic (ROC) 解析を行ったところ、総合服用感の VAS 値は 35 (崩壊中)、34 (服用 1 分後)、33 (服用 5 分後) が容認性の閾値であることが示された。一方、ココアパウダーを添加したレバミピド・チョコレートにおける総合服用感の VAS 値は、崩壊中、服用 1 分後および 5 分後においてもこれらの閾値を超える値であった。

以上、本研究の結果、服用性向上を目的に OD 錠へ添加するココアパウダーとしてアルカリ化未処理のココアパウダーNF-15 が最適であることが示唆された。さらに、ココアパウダーNF-15 を苦味マスキング剤として用いることで甘味料のみでは達成できなかった容認性の閾値を超える良好な服用性を有する高含量レバミピド・チョコレートを調製することができた。

## 謝辞

終わりに臨み、本研究において終始御懇篤なる御指導と御鞭撻を賜り、また本稿の御校閲をいただ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。

本研究の細部にわたり親身なる御指導と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。

本論文の御高覧と御指導ならびに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 近藤啓教授、ならびに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。

本研究に際し、多くの御助言ならびに御協力をいただきました静岡県立大学薬学部実践薬学講座 柏倉康治講師、田中紫茉莉助教に感謝の意を表します。

本研究の機会を与えてくださり格別の御配慮を賜りました昭和大学薬学部病院薬剤学講座（前亀田総合病院薬剤部） 佐々木忠徳教授、現亀田総合病院薬剤部 舟越亮寛薬剤部長に心から感謝の意を表します。

本研究における臨床研究を実施するに際し、多大なる御協力をいただきました浜松医科大学理事 渡邊裕司教授、浜松医科大学医学部 乾直輝准教授、浜松医科大学医学部 小田切圭一特任准教授、浜松医科大学医学部 袴田晃央助教に心より感謝を致します。

本研究の遂行にあたり協働していただきました静岡県立大学薬学部 村尾卓也氏、鷲ノ森拓生氏、勝又渉氏、椎葉祐貴氏をはじめとする実践薬学講座の学生諸氏に深謝致します。

そして、本研究の遂行及び論文執筆中に業務の様々な場面で御配慮ならびに多大なご協力をいただきました亀田総合病院薬剤部の皆様に深く感謝致します。また、本研究を進めるにあたり公私にわたり御支援いただきました方々に心から御礼申し上げます。

最後に、長きに渡り深い理解と心身の支えとなってくれた妻 麻未、長男 義仁、次男 煌仁、長女 莉瑚、そして両親に心より深く感謝致します。



## 参考文献

- 1) World health organization. World health statistics 2018.  
([https://www.who.int/gho/publications/world\\_health\\_statistics/2018/en/#](https://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2018/en/#), 2018/12/23).
- 2) 総務省ホームページ. 統計からみた我が国の高齢者（65歳以上）, 平成30年9月16日,  
(<http://www.stat.go.jp/data/topics/pdf/topics103.pdf>, 2018/11/22).
- 3) 厚生労働省ホームページ. 平成30年度診療報酬改定に向けた現状と課題について.  
(<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000167844.pdf>, 2019/1/3).
- 4) Carnaby-Mann G., Crary M. Pill swallowing by adults with dysphagia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 131, 970-975 (2005).
- 5) 中野重行, 豊澤英子. 高齢者の薬物療法とコンプライアンス, 第40回日本老年医学会学術集会記録<シンポジウムII: 高齢者の薬物療法>. *日老医誌*, 36, 173-175 (1999).
- 6) ファイザー株式会社. 処方薬の飲み残しに関する意識・実態調査.  
(<https://www.pfizer.co.jp/pfizer/company/press/2012/documents/20121113.pdf>, 2012/11/13).
- 7) 並木徳之. 脳卒中慢性期管理における嚥下障害とOD錠の意義 —薬剤師の立場から—. *日経ドラッグインフォメーション*, 4, 43-45 (2010).
- 8) Valenstein M, Ganoczy D, McCarthy JF, Myra Kim H, Lee TA, Blow FC. Antipsychotic adherence over time among patients receiving treatment for schizophrenia: a retrospective review. *J Clin Psychiatry*, 10, 1542-1550 (2006).
- 9) Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*, 23, 1296-1310 (2000).
- 10) Marquis J, Schneider MP, Payot V, Cordonier AC, Bugnon O, Hersberger KE, Arnet I. Swallowing difficulties with oral drugs among polypharmacy patients attending community pharmacies. *Int J Clin Pharm*, 35, 1130-1136 (2013).
- 11) Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother*, 5, 345-351 (2007).
- 12) Suzuki Y, Akishita M, Arai H, Teramoto S, Morimoto S, Toba K. Multiple consultations and polypharmacy of patients attending geriatric outpatient units of university hospitals. *Geriatr Gerontol Int*, 6, 244-247 (2006).
- 13) 小山内康徳, 桂志保里, 佐藤大峰, 木村礼志, 児玉啓史, 高杉公彦, 櫻井秀彦. 内服薬服用者を対象とした服薬行動に関する服薬阻害要因の影響. *社会薬学*, 34, 72-80 (2015).
- 14) 厚生労働省ホームページ. 人口動態統計月報年計（概数）の概況.  
(<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai15/dl/gaikyou27.pdf>, 2018/10/21).

- 15) Yoshikawa M, Yoshida M, Nagasaki T, Tanimoto K, Tsuga K, Akagawa Y, Komatsu T. Aspects of Swallowing in Healthy Dentate Elderly Persons Older Than 80 Years. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 60, 506-509 (2005).
- 16) 藤島一郎. 口から食べる「嚥下障害 Q&A」. 中央法規, 51-61 (1998).
- 17) 駒田富佐夫. 医薬品情報と院内製剤. *PHARM TECH JAPAN*, 15, 111-116 (1999).
- 18) 鶴居勝也, 脇坂賢昇, 窪田真弓, 竹内美千代, 田中基裕. 服薬コンプライアンスの向上を目指した小児への散薬服用方法の工夫. 日本病院薬剤師会雑誌, 41, 1415-1419 (2005).
- 19) Steffensen GK, Pachai A, Pedersen SE. Peroral drug administration to children—are there any problems? *Ugeskr Laeger*, 160, 2249-2252 (1998).
- 20) Hansen DL, Tulinius D, Hansen EH. Adolescents' struggles with swallowing tablets: barriers, strategies and learning. *Pharm World Sci*, 30, 65-69 (2008).
- 21) Polaha J, Dalton WT, Lancaster BM. Parental report of medication acceptance among youth: implications for everyday practice. *South Med J*, 101, 1106-1112 (2008).
- 22) Strachan I, Greener M. Medication-related swallowing difficulties may be more common than we realise. *Pharm Pract*, 15, 411-414 (2005).
- 23) 厚生労働省ホームページ. 医療保険財政への残薬の影響とその解消方策に関する研究 (中間報告). (<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000103268.pdf>, 2018/11/30).
- 24) Parkash V, Maan S, Deepika, Yadav SK, Hemlata, Jogpal V. Fast disintegrating tablets: Opportunity in drug delivery system. *J Adv Pharm Technol Res*, 2, 223-235 (2011).
- 25) 厚生労働省. 第十六改正日本薬局方 (平成 23 年 3 月 24 日, 厚生労働省告示第 65 号). ([https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/JP\\_16.pdf](https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/JP_16.pdf), 2018/10/22).
- 26) 洪尚樹. ボグリボース口腔内崩壊錠 (ベイスン OD 錠) 導入後の服薬コンプライアンスの改善. *Diabetes Frontier*, 16, 119-122 (2005).
- 27) 朴英哲: ハルナール (R) D 錠 (塩酸タムスロシン口腔内崩壊錠) の使用経験—カプセルから口腔内崩壊錠への切り替えについて. 薬理と治療, 34, 387-394 (2006).
- 28) 小田治範, 松本卓之, 原田淳. オルメサルタン メドキシミル錠を服用中の高血圧患者におけるオルメサルタンメドキシミル口腔内崩壊錠 (OD 錠) 官能評価の臨床研究. *Therapeutic Research*, 37, 293-302 (2016).
- 29) 羽根田隆, 及川貞明. ボグリボース口腔内崩壊錠 (ベイスン OD 錠) 導入後にみられた服薬コンプライアンスおよび HbA1c の改善. *Prog Med*, 25, 2423-2426 (2005).
- 30) Fabio B, Peter M. Lansoprazole fast disintegrating tablet: A new formulation for an established proton pump inhibitor. *Digestion*, 67, 1-5 (2003).
- 31) 並木徳之. プレタール OD 錠とその臨床的機能性. *PHARM TECH JAPAN*, 26, 2087-2091 (2010).

- 32) 太田智則, 越智敦彦, 江夏徳寿, 藤崎明, 鈴木康一郎. LUTS/BPH 患者における内服薬剤形に関する意識調査—口腔内崩壊錠の優位性について—. *泌尿器外科*, 22, 873-880 (2009).
- 33) 西浦希. さまざまな視点からみた OD 錠の現状と評価. *PHARM TECH JAPAN*, 28, 37-40 (2012).
- 34) Cleemput I, Kesteloot K. Economic implications of non-compliance in health care. *Lancet*, 359, 2129-2130 (2002).
- 35) Baguley D, Lim E, Bevan A, Pallet A, Faust SN. Prescribing for children - taste and palatability affect adherence to antibiotics: a review. *Arch Dis Child*, 97, 293-297 (2012).
- 36) Cram A, Breikreutz J, Desset-Brèthes S, Nunn T. Challenges of developing palatable oral paediatric formulations. *Int J Pharm*, 365, 1-3 (2009).
- 37) Shimizu T, Kameoka N, Iki H, Tabata T, Hamaguchi N, Igari Y. Formulation study for lansoprazole fast-disintegrating tablet. II. Effect of triethyl citrate on the quality of the products. *Chem Pharm Bull*, 51, 1029-1035 (2003).
- 38) Mizumoto T, Tamura T, Kawai H, Kajiyama A, Itai S. Formulation design of taste-masked particles, including famotidine, for an oral fast-disintegrating dosage form. *Chem Pharm Bull*, 56, 530-535 (2008).
- 39) Okuda Y, Okamoto Y, Irisawa Y, Okimoto K, Osawa T, Yamashita S. Formulation design for orally disintegrating tablets containing enteric-coated particles. *Chem Pharm Bull*, 62, 407-414 (2014).
- 40) Yajima T, Itai S, Takeuchi H, Kawashima Y. Optimum heat treatment conditions for masking the bitterness of the clarithromycin wax matrix. *Chem Pharm Bull*, 51, 1223-1226 (2003).
- 41) 對馬勇禧. 口腔内崩壊錠の製剤化技術 (下). 製剤機械技術研究会誌. 13, 90-95 (2004).
- 42) Breslin PA, Gingrich TN, Green BG. Ibuprofen as a chemesthetic stimulus: evidence of a novel mechanism of throat irritation. *Chem Senses*, 26, 55-65 (2001).
- 43) Shah PP, Mashru RC. Formulation and evaluation of taste masked oral reconstitutable suspension of primaquine phosphate. *AAPS Pharm Sci Tech*, 9, 1025-1030 (2008).
- 44) Sugiura T, Uchida S, Namiki N. Taste-masking effect of physical and organoleptic methods on peppermint-scented orally disintegrating tablet of famotidine based on suspension spray-coating method. *Chem Pharm Bull*, 60, 315-319 (2012).
- 45) Walsh J, Cram A, Woertz K, Breikreutz J, Winzenburg G, Turner R, Tuleu C. Playing hide and seek with poorly tasting paediatric medicines: do not forget the excipients. *Adv Drug Deliv Rev*, 73, 14-33 (2014).
- 46) Rachid O, Simons FER, Rawas-Qalaji M, Simons KJ. An electronic tongue: evaluation of the masking efficacy of sweetening and/or flavoring agents on the bitter taste of epinephrine. *AAPS Pharm Sci Tech*, 11, 550-557 (2010).

- 47) 内田亭弘. 第2章 医薬品の味について. 食品・医薬品の味覚修飾技術, 都甲潔, 内田亭弘, シーエムシー出版 (東京) pp16-21 (2007).
- 48) Nakano Y, Maeda A, Uchida S, Namiki N. Preparation and evaluation of unpleasant taste-masked pioglitazone orally disintegrating tablets. *Int J Pharm*, 446, 160-165 (2013).
- 49) Uchida S, Yoshida T, Namiki N. Reduction in the volume of water for ingesting orally disintegrating tablets of solifenacin (Vesicare® OD), and the clinical disintegration time of Vesicare® OD after unit-dose packaging. *Int J Pharm*, 446, 1-5 (2013).
- 50) Tokuyama E, Matsunaga C, Yoshida K, Mifsud JC, Irie T, Yoshida M, Uchida T. Famotidine orally disintegrating tablets: bitterness comparison of original and generic products. *Chem Pharm Bull*, 57, 382-387 (2009).
- 51) Hashimoto Y, Matsunaga C, Tokuyama E, Tsuji E, Uchida T, Okada H. The quantitative prediction of bitterness-suppressing effect of sweeteners on the bitterness of famotidine by sweetness-responsive sensor. *Chem Pharm Bull*, 55, 739-746 (2007).
- 52) 厚生労働省ホームページ  
(<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000139390.html>, 2018/12/6).
- 53) Lewis SC, Lnagman MJ, Laporte JR, Matthews JN, Rawlins MD, Wiholm BE. Dose-response relationships between individual nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NANSAIDs) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data. *Br J Clin Pharmacol*, 54, 320-326 (2002).
- 54) Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*, 340, 1888-1899 (1999).
- 55) Scheiman JM. Unmet needs in non-steroidal anti-inflammatory drug-induced upper gastrointestinal diseases. *Drugs*, 66, 15-21 (2006).
- 56) Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal hemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ*, 321, 1183-1187 (2000).
- 57) Parkash V, Maan S, Deepika, Yadav SK., Hemlata, Jogpal V. Fast disintegrating tablets: Opportunity in drug delivery system. *J Adv Pharm Technol Res*, 2, 223-235 (2011).
- 58) 武田薬品工業株式会社. 「タケプロンカプセル 15, タケプロンカプセル 30, タケプロン OD錠 15, タケプロン OD錠 30」インタビューフォーム (改訂第18版), (2017).
- 59) 大塚製薬株式会社. 「ムコスタ錠 100mg, ムコスタ顆粒 20%」インタビューフォーム (改訂第11版), (2013).
- 60) 日本腎臓学会、日本腎臓病薬物療法学会、日本臨床薬理学会、日本老年医学会、薬剤性腎障害の診療ガイドライン作成委員会. 薬剤性腎障害診療ガイドライン 2016, (2016).
- 61) LTL ファーマ株式会社. 「ガスターD錠 10mg, ガスターD錠 20mg」インタビューフォー (改訂第16版), (2018).
- 62) 並木徳之, 佐々木忠徳, 高野秀仁, 桜井志穂子, 山元俊憲. チョコレート風味の口腔内速崩錠・チョコレートの開発に関する研究—チョコレートプラセボ錠の調製と錠剤物性—. *薬剤学*, 64, 308-315 (2004).

- 63) 高野秀仁, 佐々木忠徳, 並木徳之, 桜井志穂子, 山元俊憲. チョコレート風味の口腔内速崩錠 (チョコレート) の開発に関する研究 (第 2 報) —直接圧縮打錠法を用いたレバミピドチョコレートの調製—. 薬剤学, 65, 311-320 (2005).
- 64) 近藤千総, 福岡悦子, 佐々木忠徳, 並木徳之, 高野秀仁, 安室修, 山元俊憲. チョコレート風味の口腔内速崩錠 (チョコレート) の開発に関する研究 (第 3 報) —患者ベネフィットの向上を目指したレバミピド・チョコレートの調製条件の最適化—. 薬剤学, 67, 347-355 (2007).
- 65) Carlsson AM. Assessment of chronic pain. I. Aspects of the reliability and validity of the visual analogue scale. *Pain*, 16, 87-101 (1983).
- 66) Matsui R, Uchida S, Namiki N. Combination effect of physical and gustatory taste masking for propiverine hydrochloride orally disintegrating tablets on palatability. *Biol Pharm Bull*, 38, 17-22 (2015).
- 67) 栗原堅三. 1 味覚の生理学. 味覚・嗅覚, 朝倉書店, 近江政雄 (東京) pp1-19 (2009).
- 68) 高橋真理. 小児用薬剤の味付けと配合変化. 調剤と情報, 8, 741-744 (2002).
- 69) Tsuji E, Uchida T, Fukui A, Fujii R, Sunada H. Evaluation of bitterness suppression of macrolide dry syrups by jellies. *Chem Pharm Bull.*, 54 310-314 (2006).
- 70) 厚生労働省. 第十七改正日本薬局方 (平成 28 年 3 月 7 日, 厚生労働省告示第 64 号). ([https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000Iyakushokuhinkyoku/JP17\\_SANKOU.pdf](https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000Iyakushokuhinkyoku/JP17_SANKOU.pdf), 2018/10/30).
- 71) Yoshita T, Uchida S, Namiki N. Clinical disintegration time of orally disintegrating tablets clinically available in Japan in healthy volunteers. *Biol Pharm Bull*, 36, 1488-1493 (2013).
- 72) Bi Y, Sunada H, Yonezawa Y, Danjo K, Otsuka A, Iida K. Preparation and evaluation of a compressed tablet rapidly disintegrating in the oral cavity. *Chem Pharm Bull*, 44, 2121-2127 (1996).
- 73) Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), “Guidance for Industry: Orally Disintegrating Tablets.” U.S. Department of Health and Human Services, U.S.A. (2008).
- 74) 竹内洋文. 医薬品製剤化方略と新技術. シーエムシー出版 (東京) pp161-171 (2007).
- 75) 日本チョコレート・ココア協会技術部会. 3 チョコレート・ココアの製造プロセスと成分化学. チョコレート・ココアの科学と機能, 福場博保, 木村修一, 板倉弘重, 大澤俊彦, 株式会社アイ・ケイコーポレーション (東京) pp29-42 (2004).
- 76) Rachid O, Simons FE, Rawas-Qalaji M, Simons KJ. An electronic tongue: evaluation of the masking efficacy of sweetening and/or flavoring agents on the bitter taste of epinephrine. *AAPS Pharm Sci Tech*, 11, 550-557 (2010).
- 77) 松田康正, 竹村優子. 高甘味度甘味料スクラロース・タウマチン. *PHARM TECH JAPAN*, 28, 414-419 (2012).
- 78) Kimura S, Uchida S, Kanada K, Namiki N. Effect of granule properties on rough mouth feel and palatability of orally disintegrating tablets. *Int J Pharm*, 30, 156-162 (2015).

- 79) Shimizu T, Sugaya M, Nakano Y, Izutsu D, Mizukami Y, Okochi K, Tabata T, Hamaguchi N, Igari Y. Formulation study for lansoprazole fast-disintegrating tablet. III. Design of rapidly disintegrating tablets. *Chem Pharm Bull*, 51, 1121-1127 (2003).
- 80) 並木徳之. 新規プレタール OD 錠 (Hyby IDTAB) の臨床使用における有用性. *PHARM TECH JAPAN*, 29, 1971-1975 (2013).
- 81) Koseki T, Onishi H, Takahashi Y, Uchida M, Machida Y. Development of novel fast-disintegrating tablets by direct compression using sucrose stearic acid ester as a disintegration-accelerating agent. *Chem Pharm Bull*, 56, 1384-1388 (2008).
- 82) 對馬勇禧. 飲みやすい錠剤 高齢化社会に向けた新しい剤形の開発. *ファルマシア*, 33, 1119-1123 (1997).
- 83) 北村正樹. 薬剤の特徴と注意点 利便性製剤ー口腔内崩壊錠ー. *耳鼻咽喉科展望*, 48, 195-198 (2005).
- 84) 鶴居勝也, 脇坂賢昇, 窪田真弓, 竹内美千代, 田中基裕: 服薬コンプライアンスの向上を目指した小児への散剤服用法の工夫, *日本病院薬剤師会雑誌*, 41, 1415-1419 (2005).
- 85) Hajian-Tilaki K. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation. *Caspian J Intern Med*, 4, 627-635 (2013).
- 86) Linden A. Measuring diagnostic and predictive accuracy in disease management: an introduction to receiver operating characteristic (ROC) analysis. *J Eval Clin Pract*, 12, 132-139 (2006).
- 87) Karakaya J, Akin S, Karagaoglu E, Gurlek A. The performance of hemoglobin A1c against fasting plasma glucose and oral glucose tolerance test in detecting prediabetes and diabetes. *J Res Med Sci*, 19, 1051-1057 (2014).
- 88) Joe Au YH, Eissa S, Jones BE. Receiver operating characteristic analysis for the selection of threshold values for detection of capping in powder compression. *Ultrasonics*, 42, 149-153 (2004).
- 89) Hwang PM, Verma A, Bredt DS, Snyder SH. Localization of phosphatidylinositol signaling components in rat taste cells: role in bitter taste transduction. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 87, 7395-7399 (1990).
- 90) Katsuragi Y, Sugiura Y, Lee C, Otsuji K, Kurihara K. Selective inhibition of bitter taste of various drugs by lipoprotein. *Pharm Res*, 12, 658-662 (1995).
- 91) Katsuragi Y, Sugiura Y, Otsuji K, Kurihara K. Characteristics of phosphatidic acid-containing lipoproteins which selectively inhibit bitter taste: high affinity to frog tongue surface and hydrophobic model membranes. *Biochim Biophys Acta*, 17, 322-328 (1996).
- 92) Heilmann S, Hummel T. A new method for comparing orthonasal and retronasal olfaction. *Behav Neurosci*, 118, 412-419 (2004).
- 93) 坂井信之. 2.3 味覚と他の感覚との統合. *味覚・嗅覚*, 近江政雄, 朝倉書店 (東京) pp103-114 (2009).

- 94) 坂井信之, 石原祐子. 味と匂いの調和が味覚感受性に及ぼす影響. 第 28 回日科技連官能評価シンポジウム発表論文集, 117-122 (1998).
- 95) National Center for Biotechnology Information.  
(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/aspartame#section=Top>, 2018/12/23).
- 96) Flint A, Raben A, Blundell JE, Astrup A. Reproducibility, power and validity of visual analogue scales in assessment of appetite sensations in single test meal studies. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 24, 38-48 (2000).
- 97) 永井成美, 日比壮信, 山口享, 亀尾洋司, 小林滋, 片嶋充弘. 視覚的アナログ目盛り (visual analogue scales: VAS) を用いた日本語版食欲質問紙の作成と再現性、妥当性の検討. *肥満研究*, 18, 39-51 (2012).
- 98) Nakano Y, Maeda A, Uchida S, Namiki N. Preparation and evaluation of unpleasant taste-masked pioglitazone orally disintegrating tablets. *Int J Pharm*, 60, 160-165 (2013).