

令和 2 年 5 月 27 日現在

機関番号：23803

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08454

研究課題名(和文) 口腔内崩壊錠の服用性評価のための試験法確立とその応用

研究課題名(英文) Evaluation of acceptability and palatability of orally disintegrating tablets

研究代表者

並木 徳之(Namiki, Noriyuki)

静岡県立大学・薬学部・教授

研究者番号：90514563

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、電子味覚システムによるOD錠の服用性評価法の確立を目的とし、苦味を有する薬物をモデル薬剤として用いて、口腔内における溶出挙動を模倣するサンプル調製法を検討した。さらに物理的及び官能的マスクング量を変動させたOD錠の服用性評価を行った。その結果、トリコープテスト法が口腔内における薬物溶出を最も模倣する方法であると考えられた。さらにトリコープテスト法と電子味覚システムによる評価法により、物理的及び官能的マスクング量に依存した総合服用感の変化を予測することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果により、in vitro溶出試験法であるトリコープテスト法と電子味覚システムを組み合わせた新たな評価法を用い、OD錠の味マスクング効果評価する方法を開発することができた。さらに、本評価方法は様々な薬物のOD錠への適用の可能性も示唆された。本研究により効率的にOD錠の服用性を評価することが可能になり、製剤開発における応用が期待できる

研究成果の概要(英文)：In this study, we aimed to develop the novel evaluation methods of palatability of orally disintegrating tablets (ODTs). We examined the in vitro short dissolution test methods for amlodipine ODTs with different levels of physical masking, and the results were compared to those obtained from in vivo study with in the human volunteers. Our results indicate that the Tricorptest method was the most preferable of all in vitro tests. In addition, this study showed that the combination methods of the in vitro short dissolution test methods and an electronic gustatory system (Astree e-Tongue) could be quantitatively predict the effect of taste masking on the palatability of amlodipine ODTs.

研究分野：臨床製剤学

キーワード：口腔内崩壊錠 電子味覚システム 味マスクング アドヒアランス

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

【研究の学術的背景】

口腔内崩壊錠 (OD 錠) は患者の嚥下困難救済に画期的な製剤であり、先発医薬品の PLCM (Product Life Cycle Management) にも効果的であることから、研究・開発に拍車がかかっている。最近になって、経口糖尿病薬や高脂血症治療薬の OD 錠が患者のコンプライアンスを向上させて治療効果に寄与していること、あるいはカルシウム拮抗薬の OD 錠が飲水量を減らすことができ安全性を高めることなど、OD 錠に対する臨床評価が多様化してきている。近年、処方箋様式が変更されジェネリック医薬品の使用促進が図られているが、医師が処方した薬剤について、薬剤師が患者にとって最適な製剤を選択し勧めることが望まれている。患者の飲みやすさ、コンプライアンスなどを考えると、OD 錠は患者にとってベネフィットの高い選択肢となるため、患者の了解を得た上で、先発医薬品の通常錠ではなくてジェネリック医薬品の OD 錠を調剤する場合も散見するようになってきた。このような医療情勢を背景とし、薬剤師は臨床使用に耐えうる錠剤強度と優れた苦味マスキング効果、服用感を有する OD 錠を選別していく必要性に迫られている。特に OD 錠の苦味マスキングは患者ベネフィットに直結するため生命線となるため、製薬企業では微粒子コーティングなどの先端技術を駆使して苦味マスキングを施し優れた OD 錠を製造するようになってきたが、完全に苦味をマスキングするまでのコーティングを行い薬物の放出性を低下させては通常錠との生物学的同等性を担保することができないことから多くの OD 錠には主薬の苦味が潜在している。また主薬以外の崩壊剤などの添加剤の味や臭いも患者ベネフィットの障害となる場合も多々あるため、甘味料、フレーバーの添加は苦味マスキング効果に不可欠と考える。人は苦味を舌の味蕾細胞で感じていると考えられているが、同時に臭いが苦味に及ぼす影響も多大と思われ、人は臭いによって苦味を判別している可能性も否定できない。アロマセラピーが効果的な治療と考えられることから、OD 錠のフレーバーが患者ベネフィットを左右する要因となると推察する。

2. 研究の目的

本研究では、苦味などの不快な味を有し、かつ臨床的に汎用されている薬物 (アムロジピン) をモデル薬剤として選択した。それらの薬物についてコーティング粒子などの物理的マスキングおよび甘味料やフレーバーなどの官能的マスキングを施した OD 錠を製し、下記について明らかにすること目的とした。

1. OD 錠の服用性についての臨床的評価法の確立

健康成人を対象として物理的マスキング量の異なるアムロジピン OD 錠からの口腔内薬物溶出挙動を明らかにし、また *in vitro* 薬物溶出試験の結果と比較する。

2. 電子味覚システムによるヒトの服用性を良好に予測できる電子味覚システム解析法の確立

不快な味を有するアムロジピンベシル酸塩をモデル薬物とし、これに種々の味マスキングを施して製した OD 錠を用いて、電子味覚システムによる味マスキング効果に対する実用的な評価方法 (服用感予測方法) を確立する。

3. 研究の方法

1. OD 錠の服用性についての臨床的評価法の確立 ヒト口腔内におけるアムロジピン口腔内崩壊錠からの薬物溶出

アムロジピン原末に対するエチルセルロースコーティング量の異なる 4 種類の顆粒 (コーティング量: 0、4、6、10%) を用いて、アムロジピンとして 5 mg を含有する 4 種類の OD 錠 (C0-ODT、C4-ODT、C6-ODT、C10-ODT) を作製した。健康成人 (10 名、平均年齢 22.7 歳) を対象とし、これらの OD 錠を口腔内で崩壊させた。服用後 15、30 及び 60 秒において口腔内の唾液及び錠剤残渣を全て吐き出し、口腔内におけるアムロジピン溶出率を測定した。本試験は浜松医科大学臨床研究審査委員会の承認を得て実施した。また *in vitro* 溶出試験法 (攪拌法、パドル法、トリコープテスト法、注射筒正倒立法、振盪法) により、15、30 及び 60 秒後のアムロジピン溶出率を求めた。

2. 電子味覚システムによるヒトの服用性を良好に予測できる電子嗅覚・味覚システム解析法の確立 電子味覚システムを用いた OD 錠の実用的な味マスキング効果評価法の開発

トリコープテスト法と電子味覚システムによる測定系でコーティング量 (0、2、4、6、10%) 及びアスパルテーム添加量 (0、0.5、1、2、3、4%) を変化させた 30 種類のアムロジピン OD 錠の評価を行った。6 種類 (C0A0、C4A0、C6A0、C6A2、C6A4、および C10A0) に関して、健康成人 10 名 (男性 9 名、女性 1 名、平均年齢 22.7 ± 0.8 歳) を対象に、ヒト味覚官能試験を実施した。本試験における全てのプロトコールは浜松医科大学臨床研究倫理委員会に承認され、UMIN 臨床試験登録システムに登録された (登録番号: UMIN000030831)。試験は製剤間の単盲試験ランダム化クロスオーバー法により行った。被験者は初回試験開始の 15 分前に 150 ml のミネラルウォーターで口を漱いだ。試験者の合図とともに OD 錠を口に含み、服用中の苦味、甘味、総合服用感を VAS にて評価した。

電子味覚システムを用いた OD 錠の評価は、上記 1 の方法でサンプルを調製した後、電子味覚システム(ASTREE、アルファ・モス・ジャパン株式会社)を用いて分析を行った。なお本研究では 7-10 サイクル目の測定で得られたセンサー応答値を各サンプルの測定値として解析に用いた。味覚官能試験により得られた VAS 値を用いて、ユークリッド距離解析及び PLS 解析により総合服用感の予測モデルを作成した。さらにこれらのモデルの妥当性を検証するためにクロスバリデーションを行った。最後に、本研究における総合服用感の予測モデルの OD 錠の処方設計への応用を検討するために物理的及び官能的マスク量を変化させた 30 種類の OD 錠を作製し、本モデルを用いて服用性の予測を行うとともに、マスク量がアムロジピン OD 錠の服用感に与える影響について検討した。

4. 研究成果

1. ヒト口腔内におけるアムロジピン口腔内崩壊錠からの薬物溶出

ヒト口腔内においてアムロジピン溶出率はコーティング量によらず経時的に増加し、コーティング量の増加に伴い溶出率は低下した。また、30 秒におけるアムロジピン溶出率は C0-ODT で 30.5%、C4-ODT で 25.6%、C6-ODT で 15.2%、C10-ODT では 9.1%であった (Fig.1)。またパドル法を除く *in vitro* 溶出試験において、経時的にアムロジピン溶出率は増加し、パドル法を除く方法においてコーティング量の増加に伴い溶出率は減少した (Fig.2)。パドル法においては溶媒として水 900 mL を用いており、他の方法や口腔内と比較して 100 倍程度の液量であるために拡散に要する時間が長く、60 秒までの測定では溶液が均一ではないため、他の試験法と異なる溶出挙動を示したと考えられる。

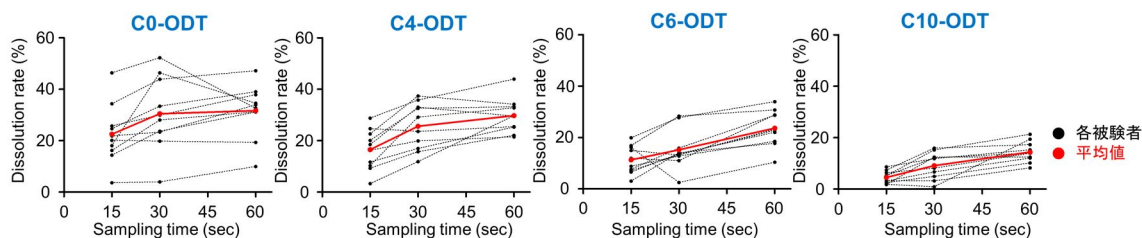


Fig.1 各被験者におけるヒト口腔内のアムロジピン溶出率

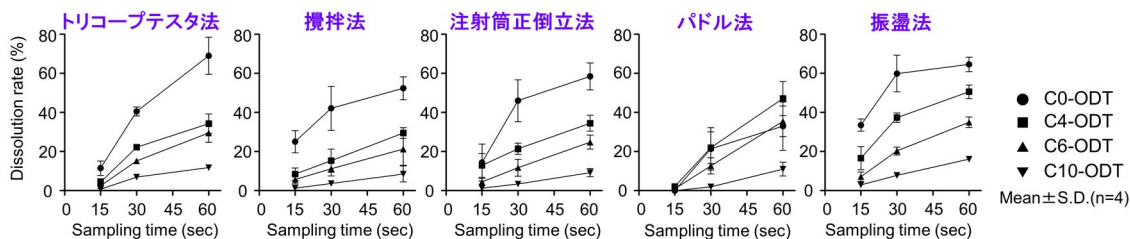


Fig.2 *In vitro*溶出試験におけるAmlo溶出率

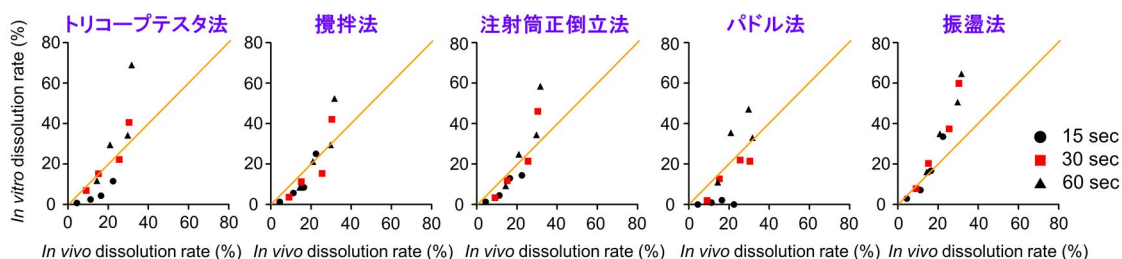


Fig.3 *In vivo*及び*in vitro*溶出試験における溶出率の比較

Table 1 30 秒における *in vivo* 及び *in vitro* 溶出試験の比較

	トリコープテスト法	攪拌法	注射筒正倒立法	パドル法	振盪法
MPE	-0.83	-21.7	-12.4	-34.6	40.5
MAE	17.4	40.9	38.1	34.6	47.7
RMSE	21.3	42.6	42.6	43.3	83.8

ヒト口腔内と *in vitro* 溶出試験における溶出率を比較すると、15 秒においては *in vivo* において高い溶出率を示す傾向があり、60 秒においては *in vitro* において高い溶出率を示す傾向が見られた。15、60 秒における溶出率と比較すると 30 秒では *in vitro* 溶出試験においてヒト口腔内におけるアムロジピン溶出率の結果と近い値を示した (Fig.3)。ヒト口腔内において OD 錠は上あごと舌ですり潰すように崩壊させる。一方、トリコープテスト法以外の *in vitro* 溶出試験法では溶媒の攪拌のみが行われ、錠剤に与える影響は小さいために 15 秒において溶出率は低くなったと考えられる。さらに詳細な検討を行うために差を示す %Mean Predicted Error (MPE)、%Mean Absolute Error (MAE)、バラツキを示す %Root Mean Squared Error (RMSE) を求めると、いずれにおいてもトリコープテスト法において最も小さな値を示した (Table 1)。このことは、トリコープテスト法では他の *in vitro* 溶出試験法と比較し、錠剤に対して力を加える事、液量、崩壊時間においてヒト口腔内における条件に近いためであると考察した。

2. 電子味覚システムを用いた OD 錠の実用的な味マスキング効果評価法の開発

臨床試験で得られた総合服用感と、ユークリッド距離 ($R^2=0.614$, $p=0.065$) 及び電子味覚システムのセンサー応答値を用いた PLS 解析から得られた予測総合服用感 ($R^2=0.980$, $p<0.001$) との間に良好な直線関係が得られた。またユークリッド距離解析を用いて 30 種類の OD 錠の服用性を予測したところコーティング量依存的に予測 VAS 値が増加することが示された。また PLS 解析では、コーティング量 0~10% 及びアスパルテーム添加量 0~4% においてマスキング量の増加に伴い予測 VAS 値が増加する傾向が見られた (Fig. 4)。さらにアスパルテームの添加によりコーティング量による VAS 値の増加挙動が異なることが明らかとなった。以上の結果から PLS 解析を用いることで電子味覚システムによる OD 錠の服用性評価が可能であると考えられる。

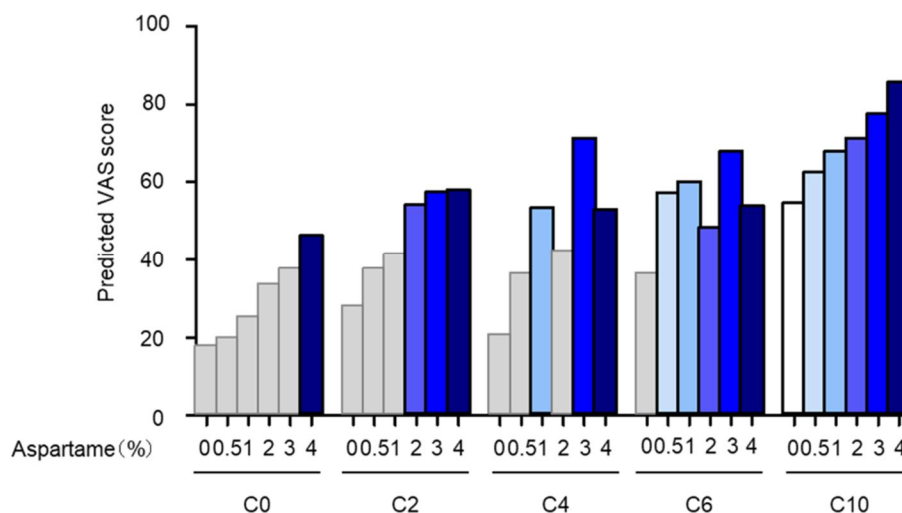


Fig. 4 電子味覚システムによる服用性の予測

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tsuyoshi Katayama, Shinya Uchida, Chiaki Kamiya, Shimako Tanaka, Yasuharu Kashiwagura, Akio Hakamata, Keiichi Odagiri, Naoki Inui, Hiroshi Watanabe, Noriyuki Namiki	4. 巻 66
2. 論文標題 In vivo drug dissolution in human oral cavity from orally disintegrating tablet and comparability with in vitro testing	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chem. Pharm. Bull.	6. 最初と最後の頁 999-1005
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） https://doi.org/10.1248/cpb.c18-00492	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 椎葉祐貴、田中紫茉子、片山剛、蛭川直哉、神谷千明、袴田晃央、小田切圭一、乾直輝、内田信也、渡邊裕司、並木徳之
2. 発表標題 ヒト口腔内におけるアムロジピン口腔内崩壊錠からの薬物溶出
3. 学会等名 日本薬剤学会第33年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森廣禎吾、長尾亮佑、内田信也、柏倉康治、石坂優佳、伊藤謙、並木徳之
2. 発表標題 健康成人および高齢患者におけるサイズの異なる錠剤の服用性および取り扱い性
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 椎葉祐貴、田中紫茉子、片山剛、蛭川直哉、神谷千明、袴田晃央、小田切圭一、乾直輝、内田信也、渡邊裕司、並木徳之
2. 発表標題 ヒト口腔内におけるアムロジピン口腔内崩壊錠からの薬物溶出
3. 学会等名 日本薬剤学会第33年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 片山剛、内田信也、田中紫茉子、椎葉祐貴、柏倉康治、並木徳之
2. 発表標題 電子味覚システムを用いた口腔内崩壊錠の実用的な味マスキング効果評価法
3. 学会等名 日本薬剤学会第34年会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	内田 信也 (Uchida Shinya) (80372522)	静岡県立大学・薬学部・准教授 (23803)	
研究分担者	柏倉 康治 (Kashiwagura Yasuharu) (70746403)	静岡県立大学・薬学部・講師 (23803)	
研究分担者	田中 紫茉子 (Tanaka Shimako) (10559925)	静岡県立大学・薬学部・助教 (23803)	