

令和4年3月2日

報道機関 各位

「湿製錠剤」が「とろみ液」の影響を受けにくい 高齢者に優しい錠剤であることを発見 ～富山大学薬学部と日医工株式会社との共同研究～

このたび、富山大学 学術研究部薬学・和漢系(薬学) 製剤設計学研究室 大貫 義則 客員教授らの研究グループと、日医工株式会社 開発・企画本部 古川 徹 部長らの研究グループは、特殊な口腔内崩壊錠(OD錠)(注1)技術である「湿製錠剤(注2)」の錠剤物性を詳細に研究し、嚥下障害を持つ患者や嚥下能力の低下した高齢患者の薬剤投与において、湿製錠剤が大きな優位性を持つことを明らかにしました。

OD錠は唾液や少量の水で速やかに崩壊するため、高齢者や飲み込む力が弱まっている方に適した薬剤として知られています。なお、嚥下能力が著しく低下している患者や高齢患者などでは、OD錠であっても飲み込むことが難しい場合も多く、そのため、臨床現場では、とろみをつけた液(とろみ液(注3))に薬剤を混ぜて服用するといった用法が広く用いられています。しかし、一般的なOD錠の場合、薬剤を服用するための液を水からとろみ液に変えると、体内で錠剤から薬物が溶出しないため、薬効が発現されないといった事例が数多く報告されています。

本研究の成果から、湿製錠剤は、とろみ液とともに服用した場合でも速やかに溶けて十分な薬効が期待できる優れた錠剤であることが明らかになりました。したがって、とろみ液でも水と同様に速やかに溶ける湿製錠剤を用いれば、とろみ液を使用する薬剤投与法の課題を解決できると考えられます。

つきましては、取材・報道方よろしくお取り計らい願います。

■ 成果のポイント

- ・特殊な OD 錠技術である湿製錠剤の薬物の溶け出し方を一般的な製法で調製した OD 錠(様々な崩壊剤(注4)を配合した OD 錠)と比較しました。
- ・溶出試験(注5)(錠剤からの薬物の溶け方を評価する試験)を行ったところ、一般的な OD 錠はとろみ液を処置することで錠剤からの薬物の溶け出しが著しく遅延したのに対し、湿製錠剤からの薬物の溶け出しは、とろみ液処置による影響を受けにくいことを明らかにしました。
- ・嚥下障害を持つ患者や高齢患者の薬剤投与においては、薬剤をとろみ液に混ぜて投与するといった用法がしばしば用いられます。本研究成果は、そのようなとろみ液を併用した用法においても、湿製錠剤が服用性と薬効を同時に満たす優れた性能を有していることを示しています。

■ 研究の背景

OD 錠は、唾液や少量の水で速やかに崩壊するため、服用性に優れた錠剤として知られています。しかし、嚥下障害を持つ患者や嚥下能力の低下した高齢患者においては、OD 錠であっても服用が困難であるために、しばしば薬剤をとろみ液と混ぜてから投与するといった用法が用いられています。しかし、一般的な製法で調製した OD 錠の場合、とろみ液に混ぜてしまうと、服用した薬剤が胃や腸で溶けないため、薬効が発現しないといった事例が数多く報告されています。このことは、嚥下障害を持つ患者や高齢患者の薬剤投与を考えるうえで臨床上的な大きな課題になっています。

一般的な OD 錠の場合、その速やかな崩壊性は、「崩壊剤」と呼ばれる錠剤を溶けやすくする添加剤を配合することで達成されます。すなわち、錠剤に配合された崩壊剤が速やかに吸水・膨潤することで錠剤全体に水分が行きわたり、速やかな錠剤の崩壊が起きるわけです。一方、湿製錠剤は崩壊剤を配合しない特殊な OD 錠技術です。湿製錠剤は、ラムネ菓子のように湿った粉体を低い力で錠剤の形に圧縮成形し、それを乾燥させて製造されます。そのような製法によって調製された湿製錠剤の内部には沢山の空隙が残っており、その空隙を伝って水分が錠剤全体に速やかに浸透することで、素早い口どけが実現されます。なお、私たちの過去の研究から、一般的な OD 錠が服用時の液を水からとろみ液に変えることで溶けにくくなってしまっているのは、OD 錠に配合された崩壊剤がとろみ液と強く相互作用することが一因であることを見出しています。これらを考え合わせると、崩壊剤を配合しない湿製錠剤は、水だけでなく、とろみ液と服用しても速やかに溶けて十分な薬効を示すことが強く期待されます。そこで、このことを検証するために、本研究では湿製錠剤と一般的な OD 錠を試料とし、とろみ液に処置した時の錠剤の溶けやすさについて詳細な比較検討を行いました。

図1は、試料の錠剤(湿製錠剤および3種類の崩壊剤を配合し一般的な製法で調製したOD錠)に濃度の異なるとろみ液を処置した後、溶出試験(錠剤からの薬物の溶け方を評価する試験)を行ったときの実験結果です。試料錠剤にとろみ液を何も処置せずに溶出試験を行った場合(O)、いずれの試料錠剤も実験開始5分以内にほとんどの薬物が速やかに溶け出しました。続いて、試料錠剤にとろみ液を処置してから溶出試験を行ったところ、崩壊剤を配合した一般的なOD錠では、処置するとろみ液のとろみ剤濃度が1%(●)、2%(▲)、3%(■)と高くなるにつれて薬物の溶出率が著しく低下する様子が観察されました。一方、湿製錠剤の薬物溶出性は、とろみ液の影響を受けにくいことが明らかになりました。図2は3%とろみ液を処置した試料錠剤の溶出試験を行い、10分後に試料を取り出して観察した様子です。湿製錠剤はほとんど溶けてしまったのに対し、3種類の一般的なOD錠はかなりの部分が溶け残っていることがわかります。

さらに、本研究では市販されている湿製錠剤(エナプリルM錠5「EMEC」、カンデサルタンOD錠8mg「EE」、グリベンクラミド錠2.5mg「EMEC」)についても同様の検討を行い、その結果、上記と同じように市販製剤でも薬物溶出性がとろみ液の影響を受けにくいことを明らかにしました。

図1 試料錠剤からの経時的な薬物溶出挙動

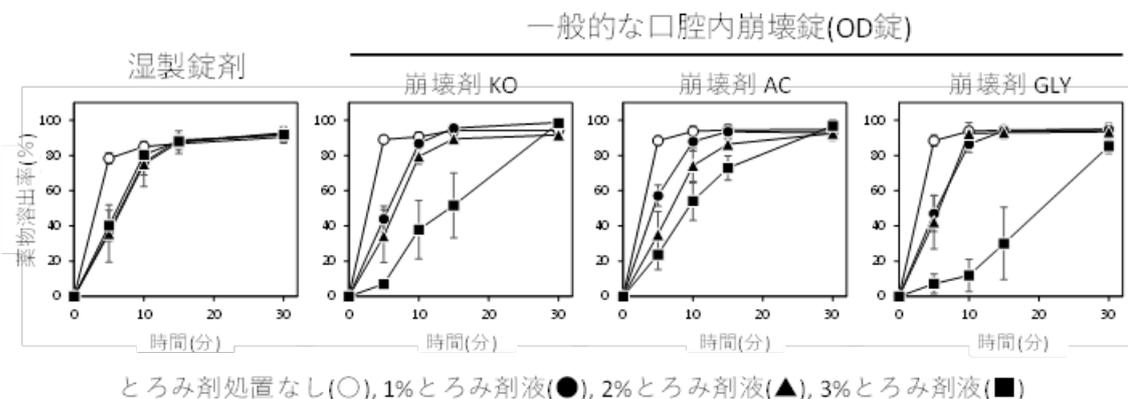
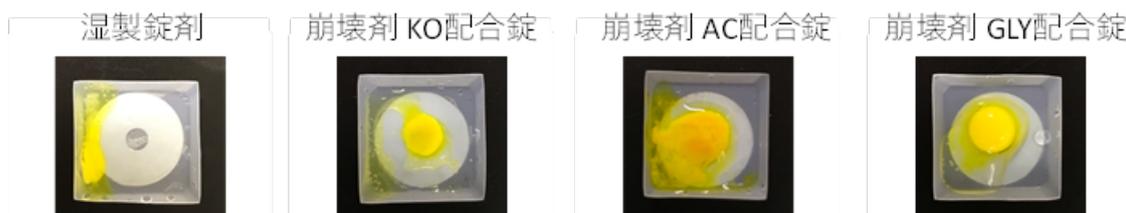


図2 溶出試験10分後の試料錠剤の様子



試料錠剤に3%とろみ剤液を処置した後で溶出試験を実施。溶出試験開始10分で錠剤を回収して外観を観察。湿製錠剤はほとんど溶けたが、一般的なOD錠は大部分が残っていた。

続いて、湿製錠剤のとりみ液に対する作用をより深く理解するために、試料錠剤のとりみ液中での膨潤性やとりみ液を吸収した試料錠剤の硬さを評価しました。その結果、湿製錠剤のそれらの物性は、一般的なOD錠のものとは大きく異なることが明らかになりました。すなわち、湿製錠剤は、とりみ液中で膨潤しにくく(図3)、また、とりみ液を吸収したときの湿製錠剤の硬さは一般的なOD錠に比べて著しく低い(図4)ことが明らかになりました。このような結果は、湿製錠剤ととりみ液との相互作用が、崩壊剤を配合する一般的なOD錠に比べて非常に弱いことを表していると考えられます。このようなとりみ液との弱い相互作用によって、湿製錠剤がとりみ液を処置しても速やかに薬物を溶出できると考えています。

図3
とりみ液中での試料錠剤の膨潤挙動

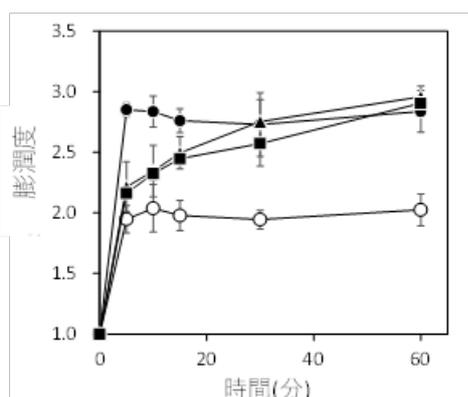
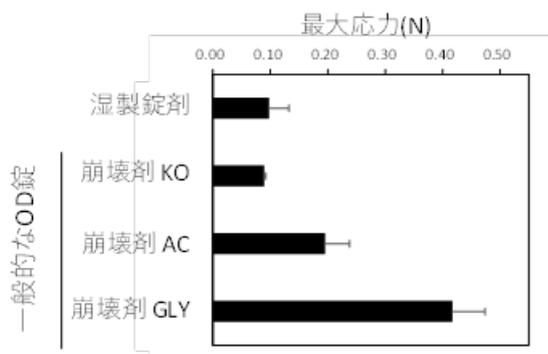


図4
とりみ液を吸収した試料錠剤の硬さ



湿製錠剤(○)、KO(●)、AC(▲)、GLY(■)

■将来展望

錠剤などの薬剤をとりみ液に混ぜて投与するという用法は、嚥下障害を持つ患者や嚥下能力の低下した高齢患者への薬剤投与方法として臨床現場ではしばしば用いられています。本研究により、湿製錠剤はとりみ液とともに服用しても速やかに溶け、十分な薬効を発揮することのできる、新しいタイプのOD錠であることが明らかになりました。この知見を社会に向けて積極的に発信し、より多くの医療従事者に知っていただくことで、高齢患者などの薬剤投与方法を最適化するための貢献をしたいと考えています。

謝辞

本研究の実施にあたり、実験に用いた湿製錠剤はすべて日医工株式会社からご提供いただきました。

本研究成果は国際科学誌 JDDST の 3 月号に掲載されます
(オンライン版には既に掲載されています)

論文の URL :

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1773224722000880>

雑誌名 : Journal of Drug Delivery Science and Technology (JDDST)

論文名 : The Molded Tablet, a disintegrant-free orally disintegrating tablet, resists thickening solution-reduced drug dissolution

著者 :

大貫義則 (Yoshinori Onuki)¹
杉浦大介 (Daisuke Sugiura)²
熊田俊吾 (Shungo Kumada)²
小林良輔 (Ryosuke Kobayashi)¹
中村太一 (Taichi Nakamura)¹
古川徹 (Toru Kogawa)²
酒井秀紀 (Hideki Sakai)³
岡田康太郎 (Kotaro Okada)¹

所属 :

1. 富山大学 学術研究部 薬学・和漢系(薬学) 製剤設計学研究室
2. 日医工株式会社 開発企画本部
3. 富山大学 学術研究部 薬学・和漢系(薬学) 薬物生理学研究室

【用語説明】

(注1) **口腔内崩壊錠 (OD 錠)** : 口の中の唾液や少量の水で速やかに溶ける錠剤のこと。嚥下能力の低い高齢者や小児患者にも容易に服用できる錠剤として今日幅広い医薬品に取り入れられている。また、突発的症状において、水がなくても服用できるため、医師の処方箋がなくても薬局などで購入できる OTC 医薬品などにも応用されている。

(注2) **湿製錠剤** : 湿った粉体を低圧で圧縮成形したのち、乾燥させて製造される。なお、一般的な OD 錠は乾燥した粉末を高圧で圧縮成形することで調製される。そのため、湿製錠剤の製法は一般的な OD 錠とは大きく異なる。そのような特殊な製法によって、湿製錠剤の錠剤内部には沢山の空隙が存在し、服用時には、水分がこの空隙を伝って速やかに浸透し、速やかな崩壊につながる。また、内部に空隙を多く持つ多孔質な構造であるものの、通常の錠剤と同程度の硬度を持つことも大きな特徴といえる。

(注3) **とろみ液** : 嚥下能力が低下した方や高齢者が飲料や食事をする際に誤嚥予防のために用いられる。キサンタンガムなどを主成分とするとろみ調整剤が市販されており(例: つるりんこ Quickly, (株)クリニコ)、少量(1~3%程度)を水やお湯などに加えると、速やかに溶けてと適度なとろみのついた液(とろみ液)が調製できる。

(注4) **崩壊剤** : 錠剤を溶けやすくするために配合される添加剤の総称。特に、クロスロピドン[商品名: Kollidon (略語 K0)]、クロスカルメロースナトリウム[商品名: Ac-di-dol (略語 AC)]、デンプングリコール酸ナトリウム[商品名: Glycolys (略語 GLY)]などの化合物は、優れた崩壊特性を示すため、“スーパー崩壊剤”とも呼ばれ、OD 錠の崩壊剤として広く使用されている。本研究では、K0, AC および GLY の3種類の崩壊剤を配合した OD 錠を調製し、湿製錠剤との比較実験に用いた。

(注5) **溶出試験** : 錠剤などの経口固形製剤からの薬物の溶け出し方を試験するための方法。医薬品の試験法の1つとして、日本薬局方 18 改正に記載されている。溶出実験は、37°Cに保った試験液が入ったガラス容器内に試料を投下し、パドルまたはバスケットと呼ばれる治具で試験液を攪拌することで行われる。試験液に溶け出した薬物濃度を測定することで、試料からの薬物の溶け出し方を評価できる

【本発表資料のお問い合わせ先】

富山大学杉谷キャンパス

学術研究部薬学・和漢系(薬学) 製剤設計学研究室

客員教授 大貫 義則

TEL : 076-415-8827 (研究室) 080-4203-0523 (携帯)

E-mail : onuki@pha.u-toyama.ac.jp

ウェブサイト : <http://www.pha.u-toyama.ac.jp/pharmtech/index.html>