

次世代型口腔内崩壊錠に求められる臨床的機能性とは？

並木 徳之

Clinical Functionality Required for Orally Disintegrating Tablets Selected as the Next Generation Type

Noriyuki Namiki

School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka; 52-1 Yada, Suruga-ku, Shizuoka 422-8526, Japan.

(Received September 11, 2014)

Orally disintegrating tablets (ODTs) are currently widely used in drug therapy and are clinically attractive, because they are suitable for administration to patients with dysphagia and improve adherence, both of which increase the possibility of achieving the expected therapeutic effect. These properties of ODTs, which increase treatment effectiveness, are termed their “clinical functionality”, and ODTs with a high clinical functionality are required to meet the increasing need for these tablets. For example, there is a need for development of a clinically effective ODT with superior disintegrating properties while maintaining high tablet strength, bioequivalence with normal tablets while masking the bitterness with a fine particle coating, and a disintegration mechanism while maintaining moisture resistance and good storage quality. Thus, next-generation ODTs that overcome these conflicting properties, “trade-offs”, will be developed, using innovative formulation research technology. In this symposium, we will discuss a next-generation OD formulation known as PLETAAL OD, a high-dose antiplatelet agent, and will present the results of validation tests performed in our laboratory pertaining to high tablet strength, superior disintegration property, high wicking capacity, and storage stability with high moisture resistance. We will also introduce a second-generation antihistamine ALLELOCK OD and discuss its high clinical functionality achieved by masking the bitterness and obtaining bioequivalence with normal tablets by using granules while maintaining high tablet strength with EXLUB and SOLBLET technology.

Key words—orally disintegrating tablet; patient adherence; clinical functionality; trade-off; innovation

1. はじめに

製剤を設計するに際して重要なことは、医薬品の有効性を担保し、そして、副作用を最小限に抑えつつ、加えて、患者のベネフィットを損なうことなく患者指向性を高めることにありと考える。これまでは「良薬は口に苦し」などと有効性を重要視し患者指向性を軽んずる傾向にあったように思われるが、いかに優れた医薬品であっても、患者が服薬してくれなければ医薬品としての機能を果たすことはできない。有効成分、含有量、そして、吸収、代謝、排泄が同じ医薬品であっても、製剤特性の違いによって治療効果が異なる医薬品は散見する。この主な原因は患者のアドヒアランスによるものと考えられ、

内服薬でたとえば、大きな錠剤、苦い散剤、極端に甘いシロップ剤などは患者のアドヒアランスを低下させる製剤として挙げられる。考えてみれば、これは患者にとって困ったこと、服薬してもらえなければ研究者にとってもピンチである。ところがこのピンチを逆手に取り、小型の錠剤、苦くない散剤、程よい甘さのシロップ剤と改良すれば患者のアドヒアランスを向上させる製剤へと変えることができるわけで、ここにチャンスが潜在している。すなわち、ピンチはチャンスである。しかしながら錠剤の小型化1つを例に考えてみても、有効性を発揮するだけの量の薬剤を含有しつつ、さらに小さな錠剤を設計することは、相反する製剤特性を同時にあわせ持つこと、トレードオフ、言い換えれば、二律背反を克服しなければならない。そのためには最新の製剤技術を駆使したイノベーションによって、有効性を担保しつつ、患者指向性の高い製剤特性を持たせる必要があり、ここに次世代型製剤に課されたチャ

静岡県立大学薬学部（〒422-8526 静岡市駿河区谷田52-1）

e-mail: namiki@u-shizuoka-ken.ac.jp

本総説は、日本薬学会第134年会シンポジウムS01で発表した内容を中心に記述したものである。

レンジがある。このように次世代型製剤の目指すところは臨床的機能性、すなわち、期待する治療効果が得られる確実性を高める製剤特性の獲得にあると考える。

シンポジウムでは、このような観点から、「患者指向と有効性のトレードオフをイノベーションで克服した次世代型製剤」について様々な事例を基に討論を行った。本総説では、口腔内崩壊錠を例に挙げ記述する。

昨今、薬物治療で多くの口腔内崩壊錠 [oral disintegrating tablets (ODT) : OD 錠] が汎用されるようになり、患者の嚥下困難を救済し、アドヒアランスを向上させ、結果として、医師が期待する治療効果が得られる確実性が高まることが臨床で注目されている。このような OD 錠の持つ製剤特性、すなわち、臨床的機能性は、OD 錠へのニーズが高まるに伴い、より高度な水準へと進化しつつある。例えば、高い錠剤強度を維持しつつ優れた崩壊性を示すこと、また、苦味を微粒子コーティングでマスキングしつつ普通錠との生物学的同等性を担保すること、そして、導水して崩壊するメカニズムを持ちつつ湿気に強く保存性がよいことなど、相反する製剤特性を、1つの OD 錠に持たせることが、臨床で求められている。すなわち、相反する製剤特性である、いわゆるトレードオフを、製剤技術というイノベーションで克服した次世代型 OD 錠の開発と臨床投入が期待されている。そこで、このような次世代型 OD 錠として、高含量 OD 錠である抗血小板剤のプレタール OD 錠（大塚製薬）について挙げ、高い錠剤強度と優れた崩壊性、高い導水力と湿気に強い保存安定性について、当研究室にて検証した結果を基に解説する。また、第二世代抗ヒスタミン薬のアレロック OD 錠（協和発酵キリン）について紹介し、EXLUB, SOLBLET 技術により高い錠剤強度と優れた崩壊性を維持しつつ、水不溶性高分子により苦味マスキングと生物学的同等性を両立させた高度な臨床的機能性について、同じく当研究室での評価を踏まえて以下に述べる。

2. プレタール OD 錠のトレードオフの克服

2-1. 第一、第二世代のプレタール OD 錠 抗血小板剤、プレタール（シロスタゾール）OD 錠は、もともと脳梗塞患者の嚥下困難の救済、誤嚥性肺炎のリスク軽減を目的に、第一世代の OD 錠が開発

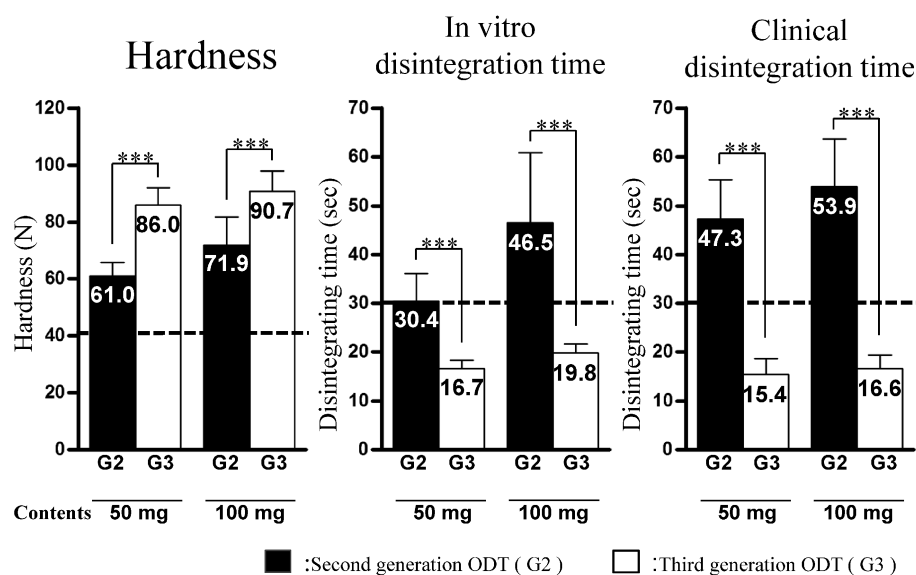
され 2010 年 4 月に臨床使用が開始された。しかしながら、その目指す本来の目的は、再発率の高い疾患である脳梗塞患者のアドヒアランスを向上させ、再燃による増悪を回避することにあると推察している。このようにプレタール OD 錠は臨床的存在意義が高い OD 錠として評価される一方で、製剤技術の点からも当時数少ない高含量 OD 錠として注目を集めた製剤である。それまでの OD 錠は多くて含有量がせいぜい 10–20 mg 程度であったが、プレタール OD 錠はシロスタゾールを 1 錠中に 50 mg、また、100 mg を含有する高含量 OD 錠であった。しかも高含量にもかかわらず、それまでの通常錠と大差ない大きさに設計されている点が極めて意味深い製剤である。錠剤硬度は 70 N 以上もあり、患者のハンドリングや一包化調剤による機械強度も満足する OD 錠である。しかしながら、崩壊時間は 45 秒を上回り、高い硬度と優れた崩壊性のトレードオフを克服した製剤とは言い難かった。高含量であるにもかかわらず、普通錠と同じ大きさに小型化するというトレードオフを克服するために、OD 錠では高めの 70 N 以上の硬度とせざるを得なかったことが、崩壊性を犠牲とする結果になってしまった。このように第一世代のプレタール OD 錠は、1つのトレードオフの克服が、次なるトレードオフを生む契機となったが、これこそピンチをチャンスに変え、第二、第三世代の OD 錠が誕生する布石となったと評価している。

その後、2012 年 10 月に、第二世代プレタール OD 錠が開発された。IDTAB 技術によって OD 錠へ製品名を直接印字し、識別性、安全性を高めた製剤が登場した。OD 錠は、もともと導水効果によって崩壊するメカニズムを持つため、印字するとインクが滲む、擦れるなどの現象が起こり、このため OD 錠への鮮明な直接印字は不可能とされてきた。しかしながら、この導水と鮮明な直接印字というトレードオフを、非接触インクジェット印刷技術とい



並木徳之

1979 年に東京薬科大学を卒業後、東京慈恵会医科大学付属病院薬局に入局する。その後、1998 年に薬学博士号（東京薬科大学）を取得、2008 年静岡県立大学薬学部教授に就任し、翌年、大学院薬学研究院教授を兼務する。2014 年日本薬剤学会から「製剤の達人」の称号を授与される。



Every bar represents the mean ± S.D. (n=10-11), ***p<0.001 (vs second-generation, t test)

Fig. 1. Comparison with Second and Third-generation Pletaal ODTs in Tablet Strength and Disintegrating Property

うイノベーションを基に開発された印刷装置 (TABREX) で克服した。これが IDTAB 技術である。この世界初の IDTAB 技術は臨床で高く評価され、2013 年度グッドデザイン賞ベスト 100 に選ばれるに至った。しかしながら、第一世代での課題である高い錠剤硬度と優れた崩壊性のトレードオフは第二世代でも克服することはできず、次世代への宿題となっていた。

2-2. 第三世代プレタール OD 錠と HybrIDTAB 技術 満を持して 2013 年 4 月に登場したのが、第三世代プレタール OD 錠である。これまでの第二世代とは全く異なる直打技術、そして超高速打錠機の開発は HybrIDTAB 技術というイノベーションを開花させた。直打技術においては、①崩壊性を高めるために崩壊粒子を含んだ直打処方設計、②主薬濃度を 40% 含有する高含量 OD 錠を製造、③ザラツキを少なくするために微粉末 (75 μm 通過) を 60% 以上とすること、を目標としたが、高い付着性のため流動性が低下し、新たな打錠機の開発が必要となった。このため、外部滑沢打錠機に高拡散噴霧ユニットを導入し付着性を低下させ、また、密閉式攪拌フィードシュを開発し流動性を改善した。さらに、臨床ニーズに応えた生産性を高めるために、超高速打錠機の開発を手掛け、①上杵、下杵単独噴霧が可能でターンテーブルに白がない外部滑沢打錠機を導入、②小型軽量金属による杵を作製、③

高打錠性のために特殊密着型フィードシュを装着、など数多くの技術投入を行った。

HybrIDTAB 技術により開発された第三世代プレタール OD 錠の硬度、客観的崩壊時間 (トリコープテスターによる機器測定)、臨床的崩壊時間 (健康成人による測定) を測定し、第二世代と比較して、Fig. 1 に示した。¹⁾ 硬度は、50 mg 錠、100 mg 錠のいずれにおいても、第三世代は第二世代に比べて有意に高くなり、100 mg 錠では 90 N を超える値を示した。当研究室では、患者のハンドリングや一包化調剤による機械的衝撃を考慮して、OD 錠の硬度は 30-40 N が合格範囲内、40 N 以上あれば全く支障ないと考えているが、第三、第二世代のいずれもこの基準を満足するものであった。一方、客観的崩壊時間であるが、米国の推奨値である 30 秒以下に準拠すると、第二世代では 50 mg で約 30 秒、100 mg 錠では 30 秒を上回り崩壊性に問題があったが、第三世代では 50 mg、100 mg のいずれも 30 秒以下となり、とくに 100 mg 錠では硬度が 90 N 以上あるにもかかわらず、崩壊時間は 20 秒以下とすることに成功した。また、臨床的崩壊時間においても同様の傾向を示し、第三世代になって大幅な崩壊性の改善が確認された。このように、第三世代プレタール OD 錠は、高い錠剤硬度と優れた崩壊性のトレードオフを、HybrIDTAB 技術というイノベーションで克服した製剤と評価される。

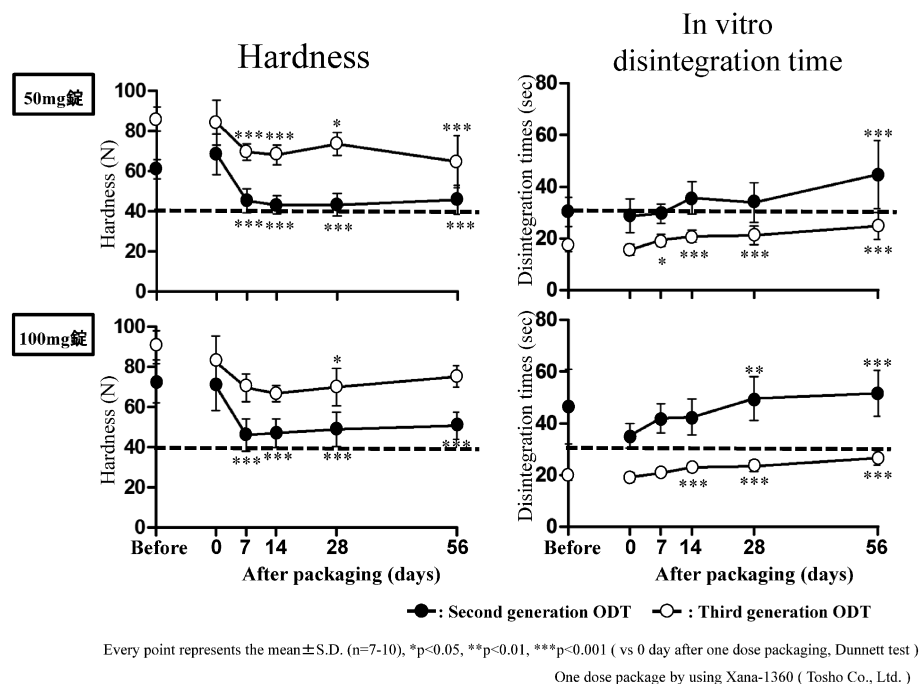


Fig. 2. Comparison with Second and Third-generation Pletaal ODTs in Storage Stability at 30°C, 75% RH for 56 d

ところで、臨床では保存の点において湿気に強い錠剤が求められるが、OD錠であっても例外ではない。とくに、OD錠を裸錠で一包化調剤後の高温保存状態においても、錠剤硬度を維持しつつ、優れた崩壊性を示すことが当たり前のように望まれる。しかしながら、OD錠は導水して崩壊するメカニズムを持つため、理論的に考えて、湿気に強いOD錠を設計することは不可能に近く、ここにもトレードオフが存在する。しかしながらHybridTAB技術は、優れた崩壊性を持ちつつ、湿気に強いというトレードオフをも克服したOD錠として設計されている。Figure 2に、当研究室で行った第三世代と第二世代の保存安定性の試験結果を示した。¹⁾ いずれのOD錠も一包化調剤を行い、その後、30°C、湿度75%で56日間保存し、硬度と客観的崩壊時間の経時的な測定を行った。硬度は、第三、第二世代のいずれも保存7日までは低下する傾向を示したが、56日間保存しても当研究室の基準である40 Nを上回り、第三世代では60 N以上を維持していた。一方、客観的崩壊時間は、第二世代では保存の経過にともなって長くなる傾向を示し、50 mg錠でも14日間保存で30秒を上回り、56日間保存後は50 mg錠、100 mg錠のいずれにおいても明らかな延長が確認された。これはOD錠内が湿気による水分で

満たされ、導水力が低下したものと推察される。第三世代においては、保存によって崩壊時間が若干長くなるものの、最も長くなった100 mg錠の56日間保存においても30秒をわずかではあるが下回る値を示した。HybridTAB技術によるトレードオフの克服は、ここにもある。以上、プレタールOD錠の進化の系譜について、Fig. 3にまとめて示した。

3. アレロックOD錠のトレードオフの克服

3-1. アレロックOD錠とEXLUB技術、SOL-BLET技術 第二世代抗ヒスタミン剤、アレロック（オロパタジン）OD錠は、花粉症などのアレルギー患者やアトピー性皮膚炎などの患者が水なしで、どこでも、いつでも手軽に服薬できるように2010年11月に上市されたOD錠である。しかし、開発の真意は前述のプレタールOD錠と同様に患者のアドヒアランスを向上させて確実な治療効果を得ることを目的とする意図があると考えている。例えば、花粉症の患者のアドヒアランスは、服薬期間が長期化する、初期の自覚症状がない、アレルギーマーチによって複数のアレルギー疾患を発症し服薬する薬剤の数が増える、アレルギー疾患は小児や患児にも多い、などの理由から思わしくなく、とくに小学生を中心とする患児のアドヒアランスは低いと考えられている。当研究室のアレルギー、アトピー

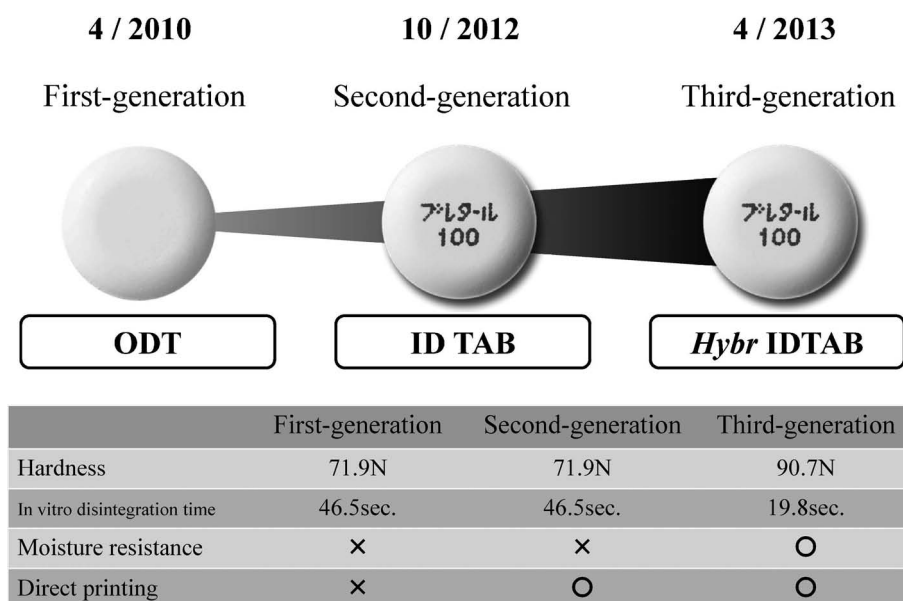


Fig. 3. Genealogy Evolution of Pletaal ODTs from First to Third-generation

患児の親を対象とした OD 錠に対する意識調査 (インターネットリサーチ, 620 名)²⁾によれば, OD 錠の服薬経験のある約 40%の患児のうち約 70%が飲み易かった, 飲み易そうだったと回答し, 自分の子供に OD 錠を処方してほしいと望む親が 70%以上にも達することがわかった. この調査から推察するに, アレロック OD 錠は患者のアドヒアランスを向上させる臨床的機能性があるものと考えている.

アレロック OD 錠 (2.5 mg 錠と 5 mg 錠とがラインナップ) は, 高い錠剤硬度と優れた崩壊性というトレードオフを, EXLUB 技術 (特許 2681601) と SOLBLET 技術 (特許 3797387) というイノベーションで克服した OD 錠である. EXLUB 技術は, 外部滑沢錠の製造技術であり, これによって OD 錠を普通錠とほぼ同じ大きさに維持しつつ錠剤硬度を高めることに成功している. SOLBLET 技術は, 速崩壊性顆粒を OD 錠内部に含有させ, 速く少ない導水で膨化, 崩壊するように工夫した技術であり, 誤嚥性肺炎のリスク軽減のみならず, 飲水量を減らし服薬の負担軽減につながると期待されている. 当研究室では, アレロック OD 錠を一包化調剤し, 5 回の分包による過酷試験を行い, 錠剤硬度と客観的崩壊時間の変化について測定した (Table 1).³⁾ 分包前の硬度は, 2.5 mg 錠, 5 mg 錠のいずれも約 78 N と OD 錠のなかでは比較的高い硬度であったにもかかわらず, 客観的崩壊時間は約 11-12

Table 1. Tablet Strength and Disintegrating Property of Allelock ODT Fabricated by Using EXLUB and SOLBLET Technology after One Dose Packaging

Allelock ODT 2.5 mg

	Hardness (N)		In vitro disintegration time (s)	
	Mean	S.D.	Mean	S.D.
Before packing	78.40	3.05	10.48	0.61
After packing	63.50	5.50	10.34	0.81
3 times packing	59.60	4.52	10.22	0.29
5 times packing	61.65	2.56	10.02	0.38

Allelock ODT 5 mg

	Hardness (N)		In vitro disintegration time (s)	
	Mean	S.D.	Mean	S.D.
Before packing	77.95	4.47	12.30	0.45
After packing	61.75	4.10	12.60	0.71
3 times packing	61.45	4.38	13.02	1.30
5 times packing	59.80	4.25	13.60	0.73

One dose package by using Xana-1360 (Tosho Co., Ltd.).

秒と米国の推奨値 30 秒を大幅に下回り優れた崩壊性を示すことが確認された. その後, 1, 3, 5 回の分包を行っても, 2.5 mg 錠, 5 mg 錠のいずれも, 硬度, 客観的崩壊時間にほとんど変化は認められず, 当苛酷試験によって EXLUB 技術と SOLBLET

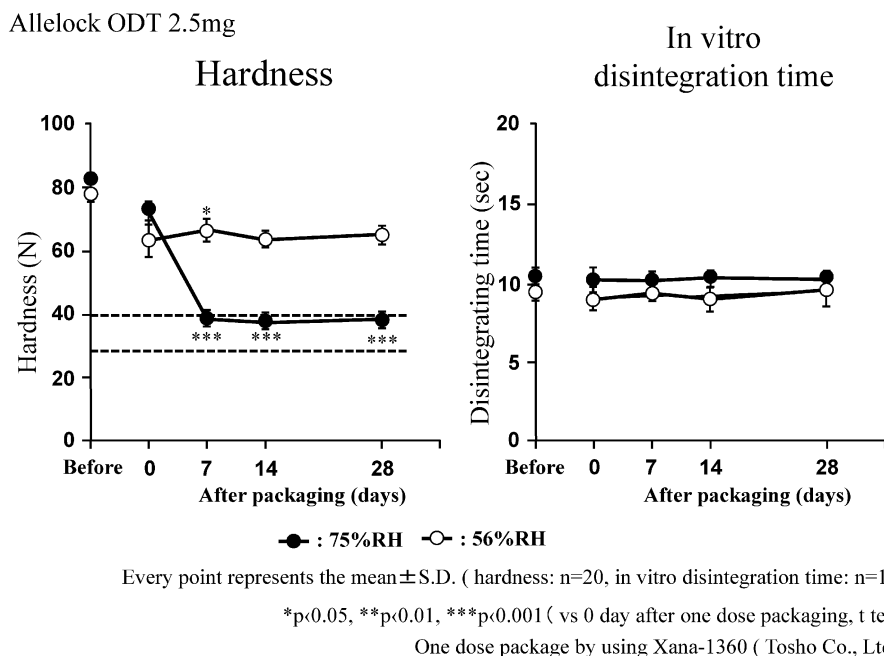


Fig. 4. Storage Stability of Allelock ODT (2.5 mg/tab) at 30°C, 56%RH or 75%RH for 28 d

技術の水準の高さを具体的に検証できたと考えている。さらに、アレロック OD 錠を一包化調剤後、30°C、湿度 56%、又は 75%で 28 日間保存し、硬度、客観的崩壊時間の変化を測定した。³⁾ Figure 4 に、2.5 mg 錠を保存した場合を示したが、湿度 56% 保存下では、硬度は約 60 N、客観的崩壊時間は約 10 秒と 28 日間保存しても変化は認められなかった。湿度 75% 保存下では、硬度は 7 日間で 40 N を若干下回る値を示したがその後変化は認められず、当研究室の合格範囲内である 30–40 N の水準に適合していた。一方、客観的崩壊時間は 28 日間変化なく約 10 秒であった。以上の結果から、アレロック OD 錠は優れた崩壊性と湿気に耐え得る保存安定性というトレードオフをも克服した OD 錠であると評価された。

3-2. アレロック OD 錠と苦味マスキング技術

アレロック OD 錠の含有成分であるオロパタジンは苦味のある薬剤であるため、前述した無味のプレタール OD 錠とは異なり、苦味マスキング技術が施されている。この苦味マスキング技術は物理的マスキングと官能的マスキングに分類され、前者は苦味薬剤を水不溶性高分子により遮蔽し口腔内での初期放出を抑制する、後者は甘味料やフレーバーなどで苦味薬剤を覆い隠しマウスフィールを改善する手法を採用している。このうち物理的マスキング

は、水不溶性高分子によるコーティングが過度になれば苦味は抑制できるものの、薬剤の放出が抑制され普通錠との生物学的同等性が担保できないというトレードオフに陥る危険性をはらんでいる。そこでアレロック OD 錠は、OD 錠が口腔内に存在すると考えられる 30 秒で薬剤の溶出を約 20% に抑え、その後薬剤を急速に放出し 5 分で約 88%、15 分で約 96% 溶出するように設計されている。⁴⁾ このように口腔内での薬剤の初期放出はわずかに制御され苦味が大幅にマスキングされているが、苦味が全く感じられないわけでもないため、さらに、官能的マスキングでカバーするように工夫されている。一方で気になる生物学的同等性であるが、健常成人に 5 mg 錠を投与した後の血中濃度プロファイルにおいて OD 錠では C_{\max} 89.35 \pm 17.37 (ng/mL), T_{\max} 0.750 \pm 0.352 (h), AUC_{0-t} 230 \pm 33 (ng \cdot h/mL)、普通錠では C_{\max} 90.60 \pm 17.58 (ng/mL), T_{\max} 0.750 \pm 0.207 (h), AUC_{0-t} 229 \pm 27 (ng \cdot h/mL) と、両者は同等であることが検証されている (数値は Mean \pm S.D. で示す)。⁵⁾ 以上からアレロック OD 錠は、苦味マスキングと生物学的同等性のトレードオフを克服した OD 錠であると評価される。

4. おわりに

製剤開発が医薬品創製の最終段階にあることを考えると、とくに患者の視点から望ましい剤形のあり

方を意識的に探究していく必要性を痛感する。その過程で生まれてくる患者指向と有効性のトレードオフは避けることができないピンチであることは事実であるが、次世代型製剤が誕生する絶好のチャンスでもあると考える。期待する治療効果が得られる確実性を高める製剤特性、すなわち、臨床的機能性の追求は、人類の貴重な資産である優れた医薬品の真価を患者に享受するためのイノベーションの開花につながると考える。本総説では臨床で定評があり盤石な市民権を獲得しつつある2つのOD錠を例に挙げ、トレードオフ、言い換えれば、二律背反を、最新の製剤技術を駆使したイノベーションによって、いかに克服できたかを紹介した。考えてみれば、OD錠の開発におけるトレードオフは研究者、技術者にとって共通の話題、懸案事項であるわけで、「3人寄れば文殊の知恵」というように学会で事例を紹介し、解決策を議論することで、トレードオフ克服に対するコンセンサス作りができると考える。そしてこのことはOD錠に限ったことではなく、本

シンポジウムで紹介した他の製剤にも言えることである。そのようなことから、今後、このようなシンポジウムが数多く開催され、幅広い有意義な議論が展開されることを期待して止まない。

利益相反 並木徳之（大塚製薬株式会社、並びに、協和発酵キリン株式会社より奨学寄附金を受領）

REFERENCES

- 1) Namiki N., *PHARM TECH JAPAN*, **29**, 1971-1975 (2013).
- 2) Namiki N., *Prog. Med.*, **32**, 737-741 (2012).
- 3) Namiki N., *PHARM TECH JAPAN*, **28**, 519-522 (2012).
- 4) Miyamoto Y., Ohta M., Ishii Y., Kigoshi M., Tomoda H., Izawa N., Yasuzawa T., *Prog. Med.*, **33**, 1013-1017 (2013).
- 5) Kyowa Hakko Kirin Co., Common technical document, 2010.