

# ピタバスタチン口腔内崩壊錠（リバロ<sup>®</sup> OD 錠）の 臨床製剤学的特性と服用性の検討

静岡県立大学 薬学部 実践薬学分野

内 田 信 也  
並 木 徳 之

---

## CLINICAL EVALUATION FOR TABLET CHARACTERS AND PALATABILITY OF ORALLY DISINTEGRATING TABLETS OF PITAVASTATIN CALCIUM (LIVALO<sup>®</sup> OD TABLET)

Shinya UCHIDA and Noriyuki NAMIKI

Department of Pharmacy Practice & Science, School of Pharmaceutical Sciences,  
University of Shizuoka

### Summary

This study aimed to evaluate tablet characteristics and palatability of orally disintegrating tablets of pitavastatin calcium (Livalo<sup>®</sup> OD), which is a newly developed OD formulation of statin. Tablet hardness of Livalo OD 1 mg and 2 mg were  $41.6 \pm 2.6$  and  $41.8 \pm 8.0$  N, respectively. Clinical disintegration time, which determined in 11 healthy volunteers, were  $17.9 \pm 5.4$  sec for the 1 mg tablet and  $22.1 \pm 6.2$  sec for the 2 mg tablet. No damage to tablets was found after repeated packing of Livalo OD using automatic tablet packaging machine. When unit-dose packages of Livalo OD were stored for 28 days in 30°C and 56%RH, the hardness of tablets decreased. However, food container and tee caddy with desiccant prevented the decrease of hardness of tablets. Visual analogue scale score for bitterness of Livalo OD 2 mg was under 30 mm, and was not change by the storage. In conclusion, this study showed that Livalo OD has a clinically sufficient tablet characteristics and palatability.

---

### はじめに

近年、服薬コンプライアンスの向上を目指した患者志向の製剤開発が盛んに行われており、口腔内崩壊錠（OD錠）、発泡錠、口腔内速崩壊フィルム製剤やゼリー状製剤などが実用化されている<sup>1)~4)</sup>。中でもOD錠は口腔内で速やかに崩壊・溶解するという特性から多くの利点が注目されている。OD錠

は、高齢や疾患による嚥下困難患者において、喉につかえることなく飲みやすい剤形であり、少量の水または水を必要とせずに唾液のみで服用できることから、服薬アドヒアランスを向上させる剤形として期待されている。また忙しい現代社会においては、時間および場所を選ばずに服用できることもOD錠のメリットであり、仕事を持つ中年層の患者からもOD錠は注目されている。洪は、糖尿病治療薬であ

るベイスン® OD錠導入後の服薬コンプライアンスの改善調査において、通常錠では月3回以内の頻度で飲み忘れを経験したことがある患者の41%が、OD錠に変更後「飲み忘れが減った」と回答したことを報告している<sup>5)</sup>。さらに並木らは、普通の錠剤を水で服用するときの口腔内、すなわち水に固体が浮いている状態は、誤嚥を起こしやすい状態であることから、口腔内で少量の水で速やかに崩壊してペースト状となるOD錠は、誤嚥性肺炎を発症するリスクを低減させることが期待できると指摘している<sup>6)</sup>。

医療現場において、処方された錠剤・カプセル剤は、服用間違いの防止や服薬コンプライアンスの向上を目的に、全自動錠剤分包機を使用して、あらかじめ患者の服用時期ごとに包装する一包化調剤が行われる。OD錠は優れた崩壊性を有する反面、錠剤強度が不十分な場合があり、全自動錠剤分包機による一包化調剤の可否が問題となるケースが散見される。さらに一包化調剤では、通常、PTP包装から錠剤を取り出して包装され、その一包化包装を患者の自宅等で保存することになる。しかしながら、これまでに一包化包装したOD錠が長期間の保存でどのような状態になるのかについては、承認要件でないこともあり、製薬会社から提示されることはほとんどない。したがって、患者に良質なOD錠が提供されるには、OD錠の特性を第三者機関が適正に評価し、さらに臨床現場を想定した臨床製剤学的な検討が必要と考えられる。

ピタバスタチンカルシウム（商品名：リバロ®錠）は、強力なLDL-コレステロール低下作用および総コレステロール低下作用に加えHDL-コレステロール上昇作用を有するHMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン）であり、2003年より臨床適用されている。さらに2013年には、スタチン製剤として初めてOD錠（商品名：リバロ®OD錠、以下、リバロOD錠）が上市された。スタチンのような生活習慣病治療薬は服薬コンプライアンスが治療効果に大きく影響することから、服用しやすいOD錠はコンプライアンスを改善し、治療効果を向上させると期待される。

そこで本研究では、リバロOD錠の特性を評価するために、錠剤の硬度および崩壊時間を、測定機器および健康成人を対象とする試験により測定した。

また、臨床現場を想定した状況における錠剤物性への影響を明らかにするため、全自動錠剤分包機による分包ならびに分包品の保存の影響について検討した。OD錠は口腔内で崩壊させ服用するため、その服用感がコンプライアンスに大きく影響する。そこで、さらにリバロOD錠の服用感について健康成人を対象とする味覚官能試験で確認した。

## 対象および方法

### 1. 対象薬剤および使用機器

リバロOD錠1mgおよび2mg（興和創薬、東京）は、市販品（それぞれLot. BC3AおよびLot. BI3W）を購入した。硬度および客観的崩壊時間は、それぞれロードセル式錠剤硬度計（PC-30、岡田精工、東京）およびトリコープテスト（岡田精工、東京）を用いた。全自動錠剤分包機はXana-1360（トーショー、東京）を使用した。

### 2. 硬度および客観的崩壊時間

試験製剤の硬度はロードセル式錠剤硬度計を用いて測定した。客観的崩壊時間はトリコープテストにより測定した<sup>7)</sup>。試験液には37°Cに加温した試験液（1.44 g/L NaCl, 1.47 g/L KCl, 0.3% Tween 80）を使用し、80 mmの高さから流速6.0 mL/minで滴下した。硬度および崩壊時間の測定には、それぞれ10錠を用いた。

### 3. 全自動錠剤分包機による分包

全自動錠剤分包機はXana-1360を使用した。ローターカセットは試験製剤に対して物理的衝撃が最大になると考えられる位置である最上段、最奥に設置し、ローター回転数は最速の20 rpmで分包（1錠/包）を行った。

試験製剤への衝撃について苛酷条件下での試験を行うために、全自動錠剤分包機にて分包後、分包された錠剤を取り出し、再度ローターカセットに充填し、5回まで分包を繰り返した。錠剤の破損については、経験のある薬剤師3名が、「破損なし」、「軽微な破損はあるが臨床使用上許容できる破損」および「許容できない破損あり」、の3グレードで判断した。

全自動錠剤分包機による一包化調剤後の保存の影響を検討する試験では、試験製剤を分包された状態で温度30°C、湿度56% RHおよび75% RHの条件下で28日間保存した。なお保存条件は、患者が自

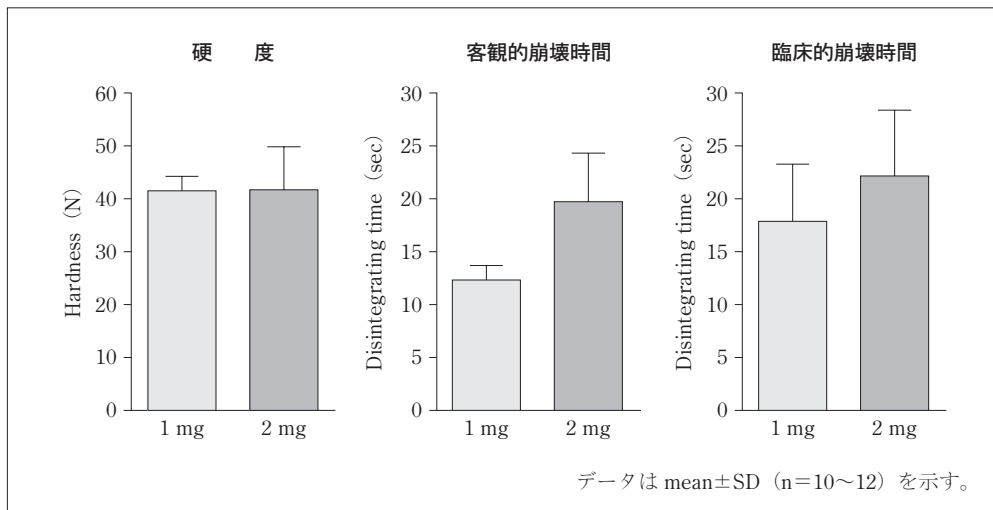


図1 リバロ OD 錠 1 mg および 2 mg の硬度, 客観的崩壊時間および臨床的崩壊時間

宅で分包された試験製剤を保管する際の温度と湿度を想定して設定した。さらに, リバロ OD 錠 1 mg については, ① 家庭用食品コンテナ (Ziploc<sup>®</sup>コンテナ, 以下, Ziploc), ② 乾燥剤 (シリカゲル 5 g, ポリフィルム入り) を入れた家庭用食品コンテナ (以下, Ziploc + 乾燥剤) に, リバロ OD 錠 2 mg については, ① ② に加え ③ 乾燥剤を入れた茶筒 (鉄製,  $\phi 7.5 \times 140$  mm, 以下, 茶筒 + 乾燥剤) に, 分包された錠剤を入れた状態で同様の条件で 28 日間保存した。

#### 4. 口腔内での臨床的崩壊時間測定と味覚官能試験

試験製剤の口腔内での崩壊時間 (臨床的崩壊時間) の測定および味覚官能試験は<sup>8)</sup>, 健康成人 11 名 (男性: 4 名, 女性 7 名, 年齢  $22.9 \pm 1.3$  歳) を対象として行った。本試験は静岡県立大学研究倫理審査委員会の承認を得て行い, すべての被験者から文書同意を取得した。試験デザインは, ランダム化クロスオーバー単盲検試験とした。試験製剤は, ① 一包化調剤前, ② 一包化調剤後 28 日間保存 ( $30^{\circ}\text{C}$ , 56% RH) および ③ 光曝露後のサンプルを用いた。③ の光曝露条件は, 白色蛍光灯を調剤室の一般的な照度 (750 lux) で 1 日 8 時間, 28 日間照射した条件である, 総照度  $168,000$  lux $\cdot$ hr とした。なお, 味覚官能試験については, リバロ OD 錠 2 mg についてのみ評価を行った。

被験者は, 試験者の合図とともに試験製剤を舌の上に置き, 上顎に試験製剤を押し付けながら舌を前後に大きく動かし続け, 錠剤の形状を舌で感じなく

なったときに挙手し, その時点での香り, ザラツキ, 苦味, 酸味, 甘味, 渋味および試験製剤の総合的な服用のしやすさ (服用感) について, 0 から 100 mm の visual analogue scale (VAS) により評価した (「崩壊中」の評価)。なお, VAS の各項目は最も強く感ずるときを 100 mm とした。同時に試験者が試験製剤を口に含むように指示してから被験者が崩壊したと感じて挙手するまでの時間をストップウォッチで測定し, 臨床的崩壊時間とした。さらに被験者は錠剤の形状が崩れた後も飲み込まず, 口腔内に投入してから 1 分後に口腔内に残った崩れた錠剤を吐き出し, 2 回目の評価を行った (「崩壊後」の評価)。口腔内の残余物は 2 回目の評価後に水で十分に口を漱ぐことで取り除き, 次のサンプルの評価まで 15 分の間隔を空けた。

#### 5. 統計処理

データは平均値  $\pm$  標準偏差で示した。統計処理には GraphPad Prism<sup>®</sup> ver. 5.02 (GraphPad Software, Inc., USA) を使用した。2 群間の有意差は対応のない t 検定を, 多群における検定は Dunnett's test を用いた。また味覚官能試験の結果は対応のある t 検定を用いた。危険率 5% 以下を有意差ありと判定した。

## 結 果

#### 1. 硬度, 客観的および臨床的崩壊時間

リバロ OD 錠 1 mg および 2 mg の硬度は, それぞれ  $41.6 \pm 2.6$  N および  $41.8 \pm 8.0$  N を示した (図 1)。OD 錠用崩壊試験器であるトリコープテストで

表1 リバロ OD 錠 1 mg および 2 mg を繰り返し分包した後の錠剤の破損

分包回数 (回)	錠数 (錠)	破損なし	許容できる破損	許容できない破損
1 mg	1	510	510	0
	2	240	240	0
	3	240	240	0
	4	220	220	0
	5	220	220	0
2 mg	1	910	910	0
	2	240	240	0
	3	240	240	0
	4	220	220	0
	5	220	220	0

錠剤の破損については、経験のある薬剤師3名が、「破損なし」、「軽微な破損はあるが臨床使用上許容できる破損」および「許容できない破損あり」のグレードで判断した。

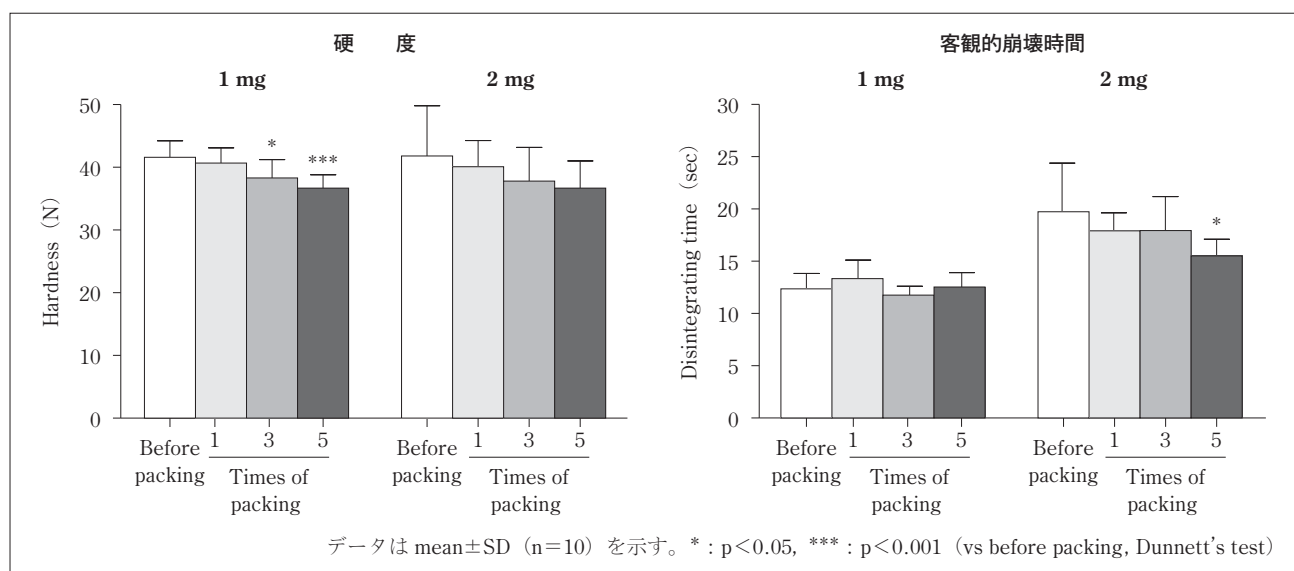


図2 リバロ OD 錠 1 mg および 2 mg を繰り返し分包した後の硬度および客観的崩壊時間

測定した客観的崩壊時間は、リバロ OD 錠 1 mg で  $12.4 \pm 1.5$  秒、リバロ OD 錠 2 mg で  $19.7 \pm 4.7$  秒であった (図1)。健康成人ボランティアを対象に測定した臨床的崩壊時間は、リバロ OD 錠 1 mg および 2 mg においてそれぞれ  $17.9 \pm 5.4$  秒および  $22.1 \pm 6.2$  秒であった (図1)。

## 2. 全自動錠剤分包機による繰り返し分包の影響

リバロ OD 錠 1 mg 510 錠、2 mg 910 錠について分包を5回まで繰り返したが、いずれの規格の錠剤においても目視で確認できる破損は認められなかった (表1)。硬度および客観的崩壊時間は、1回の

分包では有意な変化は認められなかった (図2)。分包を繰り返すことで硬度はいずれの錠剤でも低下し、リバロ OD 錠 1 mg では3および5回目では有意な差を示したが、破損は認められなかった。また、客観的崩壊時間はリバロ OD 錠 2 mg の5回目の分包のみ有意に短縮した。

## 3. 一包化調剤後の保存の影響

リバロ OD 錠 1 mg を一包化調剤後、 $30^{\circ}\text{C}$ 、56% RH および 75% RH の条件下で28日間保存したところ、硬度は保存前に比べ有意に低下した (図3)。一方、リバロ OD 錠 1 mg を「Ziploc」および

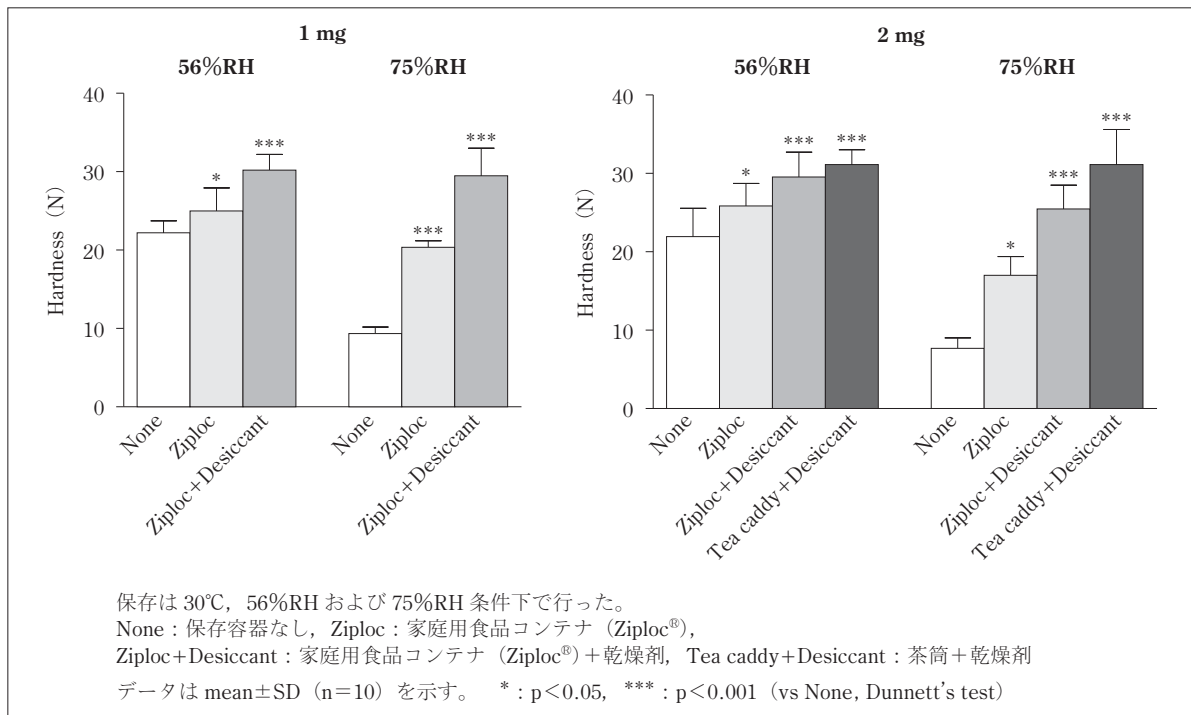


図3 リバロ OD 錠 1 mg および 2 mg を一包化調剤後 28 日間保存した後の硬度

「Ziploc + 乾燥剤」内で保存した場合では、「保存容器なし」に比べ有意に硬度は高値を示し、「Ziploc + 乾燥剤」内での硬度は 56% RH および 75% RH でそれぞれ  $30.4 \pm 1.9$  N および  $29.7 \pm 3.4$  N であった (図 3)。同様にリバロ OD 錠 2 mg においても、保存容器 (Ziploc ないし茶筒) 内で保存することにより「容器なし」に比べ有意に硬度は高値を示し、さらにいずれの容器でも乾燥剤を用いることで抑制効果が上昇した (図 3)。「茶筒+乾燥剤」内で保存した場合のリバロ OD 錠 2 mg の硬度は、56% RH および 75% RH でそれぞれ  $30.9 \pm 2.0$  N および  $30.8 \pm 4.6$  N であった。

#### 4. リバロ OD 錠の味覚官能試験

リバロ OD 錠の服用性を検討する目的で、健康成人を対象として味覚官能試験を行った。評価は口腔内で崩壊させている時点 (崩壊中) と崩壊後口腔内から吐き出した後 (崩壊後) の 2 回について VAS を用いて行った (表 2, 3)。一包化調剤前のリバロ OD 錠 2 mg の香り, ザラツキ, 苦味, 酸味, 甘味 および渋味の VAS 値は、崩壊中および崩壊後のいずれの時点においても 30 以下と低値を示した。また総合服用感はそれぞれ  $40.0 \pm 15.3$  および  $38.0 \pm 17.7$  であった。一包化調剤後 28 日間保存後および光曝露後においても、これらすべての VAS 値に有

意な変動は認められなかった。なお光曝露後において、錠剤表面に目視できる顆粒の大きさおよび色調などの外観上の変化は認められなかった。

#### 考 察

OD 錠は口腔内で速やかに崩壊・溶解するという特性から、嚥下困難患者の救済だけでなく、服薬アドヒアランスの向上など多くの利点が注目されている。一方、OD 錠は優れた崩壊性を有する反面、錠剤強度が不十分な場合があり、全自動錠剤分包機による一包化調剤の可否が問題となる場合がある。さらに一包化包装を患者の自宅等で保存する場合での、錠剤の安定性はほとんど明らかになっていない。本研究では、新規 OD 錠製剤であるリバロ OD 錠について臨床製剤学的検討を行うとともに、味覚官能試験を行いその服用性について評価した。

市販のリバロ OD 錠を購入し、PTP 包装から取り出した錠剤について硬度および崩壊時間を測定した。リバロ OD 錠の硬度はいずれの規格 (1 mg および 2 mg) においても 40 N 以上を示した。これまでの検討で OD 錠の硬度は、包装工程や輸送中の衝撃に耐えるために 30 N 以上が必要であることが報告されている<sup>9)</sup>。また並木は、患者が錠剤を取り出したり扱ったりする際、あるいは全自動錠剤分包機



表2 口腔内で崩壊させている時点（崩壊中）における，一包化調剤前，28日間保存後および一包化調剤後光曝露したリバロ OD 錠2mgの香り，ザラツキ，苦味，酸味，甘味，渋味および総合服用感のVAS値

		被験者 No.											Mean	SD
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11		
香 り	分包前	62	2	0	50	17	28	21	13	24	0	8	20.5	20.2
	28日間保存	59	0	0	48	19	56	30	8	21	0	17	23.5	22.2
	光曝露	61	3	0	65	12	31	26	2	37	0	0	21.5	24.5
ザラツキ	分包前	48	38	0	31	0	35	8	3	0	7	18	17.1	17.8
	28日間保存	38	60	0	37	0	31	28	5	0	0	24	20.3	20.6
	光曝露	29	13	7	65	0	27	20	4	8	0	36	19.0	19.5
苦 味	分包前	10	54	28	10	35	65	13	6	7	0	36	24.0	21.4
	28日間保存	4	71	27	11	52	78	37	8	0	0	16	27.6	28.3
	光曝露	3	89	40	35	13	89	17	16	11	0	14	29.7	31.6
酸 味	分包前	5	81	0	1	8	10	13	13	0	10	6	13.4	22.9
	28日間保存	0	69	15	2	7	10	12	22	18	8	35	18.0	19.5
	光曝露	8	87	0	2	13	12	16	16	0	17	0	15.5	24.7
甘 味	分包前	60	0	0	34	53	13	32	51	7	12	3	24.1	22.8
	28日間保存	50	0	0	27	41	19	14	51	26	32	28	26.2	17.4
	光曝露	56	0	0	19	44	18	15	48	37	18	0	23.2	20.2
渋 味	分包前	12	79	29	0	33	41	15	33	5	33	37	28.8	21.6
	28日間保存	3	48	34	2	51	52	32	5	0	0	37	24.0	22.0
	光曝露	6	45	44	5	9	34	33	13	9	14	49	23.7	17.3
総合服用感	分包前	56	17	17	53	39	30	35	51	48	32	62	40.0	15.3
	28日間保存	68	52	23	46	31	15	28	61	62	43	51	43.6	17.4
	光曝露	56	51	16	33	18	32	22	37	46	31	12	32.2	14.5

による一包化調剤やその後の薬剤師による鑑査作業中の衝撃やダメージを考慮すると，錠剤硬度は最低30 Nから40 Nが必要で，40 N以上が望ましいとしている<sup>10)</sup>。したがって，リバロ OD 錠の硬度は臨床的には問題のない硬度が得られていると考えられる。さらに崩壊時間は，機器による測定である客観的崩壊時間およびヒト口腔内での崩壊時間である臨床的崩壊時間のいずれも20秒程度以下であった。米国医薬品食品局（FDA）のガイダンスでは崩壊時間は30秒以内を推奨している<sup>10)</sup>。よって，リバロ OD 錠は，臨床使用する上で十分な硬度と速やかな崩壊性を示す製剤であると考えられた。

全自動錠剤分包機は，錠剤をローターカセットに充填し，錠剤を包装紙に落下させる構造である。そのため一包化調剤時には，錠剤に物理的衝撃が加わることになる。そこで次に，全自動錠剤分包機にリバロ OD 錠を充填し，臨床的に行われている条件下で一包化調剤を行った。その結果，1回目の分包操作では錠剤の物性は有意な変動は認められなかつ

た。さらにリバロ OD 錠への衝撃について，繰り返し（2～5回）分包を行う苛酷な条件を設定し試験を行ったところ，わずかな硬度および崩壊時間の低下が認められたが，割れや欠けなどの破損は認められなかった。5回まで繰り返し分包することは調剤現場ではほとんど考えられないことから，リバロ OD 錠は十分な耐衝撃性を有していると思われる。

OD 錠は，液体を錠剤内部に侵入しやすくさせるために空隙率を増加させ，吸水能・膨潤能に優れた崩壊剤を使用することにより優れた崩壊性を獲得している。そのため多くの OD 錠は湿度に対する安定性が低い。しかしながら，PTP包装から取り出され一包化調剤された OD 錠は，通常，患者の自宅等，すなわち湿度や温度がコントロールされていない環境下で保存される。そこで，リバロ OD 錠を全自動錠剤分包機により一包化調剤を行った後の保存の影響を検討した。患者の自宅等を想定して温度は30℃とし，湿度は56% RHと，多湿期を想定した75% RHとした。さらに患者が自宅で保存する際に

表3 口腔内で崩壊させ吐き出した後（崩壊後）における、一包化調剤前、一包化調剤後28日間保存後および光曝露したリバロ OD錠2mgの香り、ザラツキ、苦味、酸味、甘味、渋味および総合服用感のVAS値

		被験者 No.											Mean	SD
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11		
香 り	分包前	56	9	0	38	16	33	13	12	3	0	15	17.7	17.6
	28日間保存	26	0	0	54	25	57	42	33	0	0	24	23.7	21.7
	光曝露	70	2	4	57	24	22	34	12	19	0	12	23.3	22.5
ザラツキ	分包前	6	0	0	8	0	18	12	16	0	8	7	6.8	6.5
	28日間保存	5	0	0	33	0	23	29	3	0	0	11	9.5	12.8
	光曝露	7	0	0	33	0	12	26	7	0	0	22	9.7	12.0
苦 味	分包前	0	83	25	16	13	68	36	1	23	13	24	27.5	26.2
	28日間保存	0	47	34	25	42	74	30	0	24	0	18	26.7	22.7
	光曝露	2	29	41	25	16	81	20	27	20	0	0	23.7	23.0
酸 味	分包前	0	81	12	0	22	16	14	6	0	22	7	17.9	22.8
	28日間保存	0	44	31	2	6	27	8	14	0	27	29	17.1	15.1
	光曝露	0	50	34	4	5	15	27	3	0	28	11	16.1	16.5
甘 味	分包前	57	0	0	23	61	23	17	55	0	3	3	22.0	24.6
	28日間保存	50	8	0	14	58	8	16	53	19	18	10	23.1	20.4
	光曝露	58	4	0	10	53	13	27	62	0	24	0	22.8	24.2
渋 味	分包前	4	84	37	0	13	48	41	2	24	24	30	27.9	24.7
	28日間保存	8	45	43	2	18	32	28	3	10	35	35	23.5	15.9
	光曝露	13	41	43	4	3	35	23	6	21	24	29	22.0	14.3
総合服用感	分包前	60	33	15	38	45	22	21	65	35	23	61	38.0	17.7
	28日間保存	68	69	16	45	35	8	28	64	43	34	67	43.4	21.6
	光曝露	65	75	10	48	55	44	35	48	33	15	30	41.6	19.7

容易に用いることのできる容器として、家庭用食品コンテナ（Ziploc）と茶筒を選択し、乾燥剤を入れた場合と入れない場合で検討した。リバロ OD錠を一包化調剤後、56% RH および 75% RH の条件下で28日間保存したところ、硬度は保存前に比べ有意に低下した。しかしながら、容器内で保存することにより、「容器なし」に比べ、硬度は有意に高値を保った。最も有効であった、「Ziploc + 乾燥剤」および「茶筒 + 乾燥剤」内で保存した場合には、リバロ OD錠1mg および 2mg においていずれの湿度条件下でも、衝撃に耐えるために必要だと考えられる30 N以上の硬度をほぼ保持していた。したがって、臨床的には、リバロ OD錠を一包化調剤した場合には、Ziploc や茶筒などの保存容器に、できれば乾燥剤と一緒に保存することで必要な錠剤物性を保持できると考えられる。このような情報は、薬剤師による服薬指導の際にも有用なものであろう。

最後にリバロ OD錠の服用感について、健康成人を対象とする味覚官能試験で検討した。OD錠は口

腔内で崩壊させ服用するため、苦味や酸味の強い、すなわち服用感の悪い製剤はコンプライアンスを大きく低下させることになる。服用感の評価は口腔内で崩壊させている時点（崩壊中）と崩壊後口腔内から吐き出した後（崩壊後）の2回についてVASを用いて行った。これは、それぞれ口の中で崩壊させている時点と飲み込んだ後を想定したものである。リバロ OD錠2mgの香り、ザラツキ、苦味、酸味、甘味および渋味のVAS値は、崩壊中および崩壊後のいずれの時点においても30以下と低値を示した。OD錠のプラセボ（すなわち錠剤基剤のみで主薬の含まれていない製剤）の苦味および甘味のVAS値は、いずれも20～30であることが報告されている<sup>11)</sup>。よってリバロ OD錠の味覚の程度はプラセボと同様で、服用性を悪化させるような強い味覚は感じられないと考えられる。リバロ OD錠には、苦味抑制と光分解抑制を目的としたコーティングを施したピタバスタチンカルシウム含有顆粒が用いられている<sup>12)</sup>。リバロ OD錠において不快な味が

低値を示したことは、このコーティングが有効に作用したためであろう。コーティング剤をはじめリバロ OD 錠における薬物や添加物が保存中に服用感を変動させるか否かを明らかにするために、一包化調剤後 28 日間保存および光曝露した錠剤についても同様の試験を行った。これらの環境下においてもリバロ OD 錠の服用感に大きな影響は認められなかった。

本研究の結果、リバロ OD 錠は、臨床使用する上で十分な硬度と速やかな崩壊性を示す製剤であると考えられた。また一包化調剤後の保存により硬度は低下するものの、保存容器に、できれば乾燥剤と一緒に保存することで必要な錠剤物性を保持できると考えられた。さらに本製剤は、服用性を悪化させるような強い味覚は感じられず、またその服用性は一包化調剤後の保存や光曝露によっても影響を受けないことが明らかとなった。

#### 謝 辞

本研究遂行にご協力頂いた八木俊輔、竹下愛美、村尾卓哉の諸氏に感謝致します。

#### 参 考 論 文

- 1) Koizumi K, Watanabe Y, Morita K, et al: New method of preparing high-porosity rapidly saliva soluble compressed tablets using mannitol with camphor, a subliming material. *Int J Pharm* **152**: 127-131, 1997.
- 2) Stoltenberg I, Breikreutz J: Orally disintegrating mini-tablets (ODMTs) — a novel solid oral dosage form for paediatric use. *Eur J Pharm Biopharm* **78**: 462-469, 2011.
- 3) Hanawa T, Watanabe A, Tsuchiya T, et al: New oral

dosage form for elderly patients: preparation and characterization of silk fibroin gel. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* **43**: 284-288, 1995.

- 4) Namiki N, Negishi T, Katou J, et al: The development of a dosage form for pediatric use (No. 8) in the preparation of gummi drug using acidic and neutral gummi base. *Jpn J Pharm Health Care Sci* **29**: 92-99, 2003.
- 5) 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.
- 6) 並木徳之, 高橋 悟: 口腔内崩壊錠が過活動膀胱治療にもたらすメリット. *Astellas Square* **36**: 4-10, 2011.
- 7) 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.
- 8) Nakano Y, Maeda A, Uchida S, et al: Preparation and evaluation of unpleasant taste-masked pioglitazone orally disintegrating tablets. *Int J Pharm* **446**: 160-165, 2013.
- 9) Koseki T, Onishi H, Takahashi Y, et al: Development of novel fast-disintegrating tablets by direct compression using sucrose stearic acid ester as a disintegration-accelerating agent. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* **56**: 1384-1388, 2008.
- 10) 並木徳之: 新規プレタール OD 錠 (Hyber ID TAB) の臨床使用における有用性. *Pharm Tech Jpn* **29**: 1971-1975, 2013.
- 11) 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 (Tokyo)* **60**: 315-319, 2012.
- 12) 西田千紗, 鈴木智之, 荒井崇行, 他: リバロ OD 錠の開発. *日本薬剤学会 第28年会プログラム・抄録集*, p. 310, 2013.