

## 論文審査の結果の要旨

氏名：太田美鈴

博士の専攻分野の名称：博士（薬学）

論文題名：口腔内崩壊錠の薬剤学的安定性に影響を及ぼす要因および製剤設計に関する探索的研究

審査委員：(主査) 教授 日高慎二

(副査) 教授 鈴木豊史 教授 林宏行

教授 福岡憲泰

口腔内崩壊錠（OD錠）は嚥下困難な高齢者や小児に有用であり、本邦においては医療用医薬品のみならず、一般用医薬品（OTC薬）においても積極的に開発が行われている。しかし、OTC薬は、購入者が製剤を裸錠で保管することに抵抗をもたない事例が多い一方で、医療関係者が適正使用の観点から医薬品情報を医療用医薬品と同等に入手できる環境にはない。薬剤師が専門性を発揮できる十分な情報を得ることが困難となっており、またOTC薬を対象として薬剤学的検討を行った報告はほとんどない。

本論文では、全国的に流通しているアセトアミノフェン（AAP）を含有するOTC薬について、製剤の安定性に関わる要因として温度と湿度に着目し、薬剤学的安定性を検討するとともに、製剤が劣化するメカニズムについて検討した。加えて、製剤の劣化を回避するため、新たな処方設計について検討し、新規製剤の有用性に関する評価を行った。また、主薬の苦味をマスキングした粒子を調製し、口腔内での苦味の溶出を抑制する新規OD錠について詳細に検討し、以下の成果を得た。

### 1. AAP含有OTC薬の薬剤学的安定性および溶出遅延メカニズムの検討

AAP含有OTC薬5製剤を用いて、物理薬剤学的に安定性について検討した結果、添加物であるエリスリトール（ET）とクロスポビドン（CP）を一緒に含有するOTC薬では、保存条件（80℃ 68%RH, 50℃ 95%RH）下で24時間保存後に製剤が粥状となり、溶出性が顕著に低下することがわかった。また、この溶出遅延の原因について、モデル製剤を作製して検討した結果、高温高湿度条件下におけるETの潮解が発端となり、常温下で再結晶化する過程でAAPおよびCP（Kollidon®CL-F）の粒子間に固体架橋を形成することによって錠剤表面および内部の細孔が減少し、溶出液の浸入を防いでいる可能性があることを明らかにした。

### 2. 新規AAP含有製剤の有用性に関する検討

崩壊剤として汎用されているCP、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC）およびデンプングリコール酸ナトリウムの3種を用い、いずれも賦形剤として有益なETを含有する新規製剤を作製し、薬剤学的安定性を検討した。その結果、L-HPCを用いた製剤は適正な溶出挙動を示し、膨潤型の崩壊剤は細孔が減少し水分が錠剤内部に浸潤し難い状態でもその機能を果たすことを明らかにした。さらに、AAPを主薬とし、Eudragitとテトラグリセリン縮合リシノール酸エステル（TGPR）を用い、苦味を抑制するOD錠の作製を試みた。OD錠の主薬の溶出はTGPR含量が多い方がAAP原末に比較して溶出が抑制されることを示すと同時に、作製したAAP-CR100-CP（AAP 200 mg, Eudragit 100 mg, TGPR 100 mg, CP 40 mg）は口腔内で迅速に崩壊するものの、薬物放出は市販のAAP錠と比較して抑制されることを明らかにした。

以上、本論文では、ETおよびCPを含有する製剤は、主薬に関わらず添加物間の相互作用によって溶出遅延を生じる可能性があることを示した。また、崩壊剤としてL-HPCを用いて製剤化することにより、溶出遅延を回避でき安定な製剤を作製できることを明らかにした。さらに、苦味マスキング粒子により作製したOD錠は、口腔内での主薬の放出を抑制し、主薬の苦味を抑制する上で有用であることを明らかにした。本研究により得られた知見は、医薬品の適正使用およびOD錠の改良製剤を目指した製剤開発研究の発展に寄与するものと考えられる。

よって本論文は、博士（薬学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

令和 3年 1月 21日