

学位論文題名

高齢者を対象とした医薬品の苦味マスキング法および
易嚥下性ゲル製剤の調製に関する研究
**The study of bitterness masking in medicines and
preparation for gel formulation with ease of swallowing for geriatric**

学位申請者 小島 穂菜美 ㊞

緒言

超高齢社会の日本において、薬剤費が医療費に占める割合は漸増している¹⁾。限られた医療資源を有効に活用するため、多剤服用や残薬の問題を解決することが喫緊の課題となっている。循環器系疾患をはじめとする多くの疾患を抱えた高齢患者が多剤を併用している可能性は高く、特に5種類以上の薬剤を処方されている場合には、服用薬剤数の多さが服薬アドヒアランスを低下させる要因となることが報告されている²⁾。薬剤の大きさ・形状に加え、薬剤中の主薬の苦味も服薬アドヒアランスを低下させる要因となる。したがって、医薬品の苦味を抑制するための有益な情報を提供することや、徐放性製剤への切り替え、配合剤の導入などは服用薬剤数の減少につながり、服薬アドヒアランスの改善に有効³⁾であると考えられる。また、嚥下機能は加齢や疾患により低下する^{4,5)}。多くの製薬会社から上市されている口腔内崩壊 (OD) 錠は内服しやすい製剤となることをコンセプトとして考案・開発された剤形であり、高齢者など嚥下機能が低下した患者に対して有用であるという報告⁶⁾がある一方で、OD 錠が口腔内での崩壊時に苦味を呈することもあり^{7,8)}、服薬アドヒアランス低下が懸念される場合もある。したがって、嚥下機能が低下している高齢者が問題なく服用できる製剤の開発が急務である。

本研究において、学位申請者は高齢者の有病率が高い睡眠障害 (不眠症)⁹⁾ や高血圧症¹⁰⁾ の治療薬であり、かつ苦味を呈する薬物を対象とし、服薬アドヒアランスの向上を目的に苦味マスキング法の検討を行った。さらに、嚥下機能が低下している高齢者に対して苦味マスキング機能および易嚥下性を兼ね備えたゲル製剤の開発を目的に検討を行った。

第1章では、睡眠障害改善薬の苦味軽減に着目し、非ベンゾジアゼピン系の睡眠障害改善薬であるゾピクロン (ZOP) およびエスゾピクロン (ESZ) に対する各種飲料の苦味抑制効果を評価した。60歳以上の高齢者では約3割の人が何らかの睡眠障害を有するとされ¹¹⁾、高齢者の不眠症患者において、非ベンゾジアゼピン系睡眠障害改善薬は筋弛緩作用やふら

つきが比較的少なく、第一選択薬となりうる¹²⁾. ZOP および ZOP を光学分割して得られた S 体の ESZ は、フィルムコーティング錠^{13, 14)} であるため、口腔内での崩壊を防ぐように設計されているが、いずれも経口投与直後に、口腔内で苦味を呈する¹⁵⁻¹⁸⁾ だけではなく、服用からしばらく経過した翌朝などにおいても薬物が血中から唾液中に移行すること^{19, 20)} で再び苦味を呈することが知られている。これまでに医薬品の苦味について、水以外の飲料がその苦味を抑制したとの報告がある²¹⁾。そこで本章では、水以外の飲料を用いて、ZOP 錠および ESZ 錠の苦味に及ぼす飲料および飲料中の成分の影響について評価を行った。

第 2 章では、高齢者の高血圧治療において汎用されているアムロジピンベシル酸塩 (AML) に着目し、2 剤配合剤中における AML の苦味に及ぼす他方の配合薬の影響を評価した。カルシウム拮抗薬は、高齢者の高血圧に使用される各種降圧薬の中で降圧効果が最も強力であり、かつ副作用が少ないため、幅広い症例で第一選択薬として用いられている。また、血管拡張作用があることから高齢者にも適していると報告²²⁾ されている。降圧目標を達成するためには、基本的に単剤を少量から開始し、降圧効果が不十分であれば、増量するか、もしくは他の種類の降圧薬を少量併用投与する。また、この場合には、降圧薬の量を倍増するよりも、種類の異なった他の降圧薬を少量ずつ併用するほうが良好な降圧効果が得られると高血圧ガイドラインに記されている²³⁾。副作用の発現を抑え、降圧効果を増強するために AML などの降圧薬とアンギオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) 等の他の降圧薬との併用療法が推奨されており、すでにこれらの配合剤が上市されている²⁴⁾。しかし AML は、特に添付文書やインタビューフォーム上で苦味を呈すると記載されており^{25, 26)}、2 剤の同時服用時には苦味が増強する事例もあることから²⁷⁾、AML と配合される他方の降圧薬の物性によっては、AML の口腔内濃度が上昇し、配合剤の服用感を大きく低下させる危険性もある。そこで本章では、AML ならびに AML と配合される可能性があるアンギオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬のアラセプリル (ALA)、ベナゼプリル塩酸塩 (BEN)、利尿薬のヒドロクロチアジド (HCT) および ARB のテルミサルタン (TEL)、バルサルタン (VAL) を選択し、AML と配合される他方の薬物が AML の苦味に及ぼす影響について評価することを目的に検討を行った。

第 3 章では、嚥下機能の低下が予見される高齢者に対して、嚥下補助を目的に、納豆菌が産生する天然の機能性アミノ酸高分子であり、生体適合性・生分解性を有する γ -ポリグルタミン酸 (PGA)²⁸⁾ に着目し、PGA および L-リシン (L-Lys) を用いて生分解性のハイドロゲルである PGA gel を Murakami らの報告²⁹⁾ に基づいて合成し、その物理化学的性質を評価した。続いて、嚥下の指標となるゲルのテクスチャーを消費者庁による「えん下困難者用食品」の許可基準で用いられている TPA (Texture profile analysis) 試験³⁰⁾ により評価した。さらに、2 章で検討した AML ならびに各種薬物を PGA gel に混合した試料における薬物の苦味抑制効果について評価することを目的に検討を行った。

第 4 章では、第 1 章から第 3 章の結果について総括した。

第1章 ZOP錠およびESZ錠に対する各種飲料の苦味抑制効果³¹⁾

ZOP および ESZ は、非ベンゾジアゼピン系の睡眠障害改善薬であり、ESZ は ZOP を光学分割して中枢作用を持つ S 体を単離した薬剤である。ZOP および ESZ は、ベンゾジアゼピン系薬物より GABA_A 受容体への選択性が高く、副作用がほとんどない^{32, 33)}。一方で、これら両錠剤はフィルムコーティング錠^{13, 14)}であり、口腔内での崩壊を防ぐように設計されているが、ZOP については添付文書に主な副作用として「口中のながみ」が挙げられている。また、ZOP の薬理活性を示す大部分の構造が S 体であり、ZOP の半量で同等の薬理効果が得られ、ZOP より苦味が抑えられた ESZ においても不快な味を理由に服薬を中止したケースが報告がされている¹⁶⁾。そこで、本章では初めに、ZOP 錠および ESZ 錠の懸濁溶液における苦味強度を味覚センサにより予測した。さらに、これらの錠剤に各種飲料を混合し、懸濁した試料について、苦味抑制効果を味覚センサおよびヒト官能試験により評価し、酸性飲料が ZOP 錠および ESZ 錠の苦味を有意に抑制できる事実を見いだした。続いて、苦味抑制効果を示した酸性飲料に共通して含まれる酸味料のクエン酸を ZOP 原薬に混合し、クエン酸の濃度依存的な苦味抑制効果を評価した。さらに、クエン酸を ZOP に添加した試料の¹H-NMR スペクトル解析を行った。

第1節 味覚センサによる ZOP 錠および ESZ 錠の苦味評価

本節では、味覚センサ SA402B (インテリジェントセンサテクノロジー株式会社)³⁴⁾を用いて ZOP 錠および ESZ 錠の苦味評価を行った。味覚センサの検出部分は、参照電極および作業電極から成り、作業電極は脂質/高分子膜により構成されている。測定は、初めに唾液に相当する参照液 (0.3 mM 酒石酸を含む 30 mM KCl) を測定し、得られた電位 (mV) を V_{r0} とし、続いて試料溶液を測定し、得られた電位を V_s とした。センサ測定の相対値 (R) は $V_s - V_{r0}$ より求めた。電極を洗浄し、再び新たな参照液に浸したときの電位を V_{r1} とした。 $V_{r1} - V_{r0}$ は吸着による膜電位変化であり、CPA (Changed membrane potential caused by adsorption) 値として苦味評価に用いた。センサは ZOP 錠及び ESZ 錠が良好な反応性を示した塩基性苦味に応答する AC0 膜を使用した。測定に用いた ZOP 錠の試料は、高齢者における投与開始時の1回あたりの服用量である 3.75 mg を考慮し、また、口腔内の最大容量を考慮した 20 mL の溶媒量に半錠 (3.75 mg) を懸濁し、調製した。ESZ 錠の試料は、ZOP 錠と同

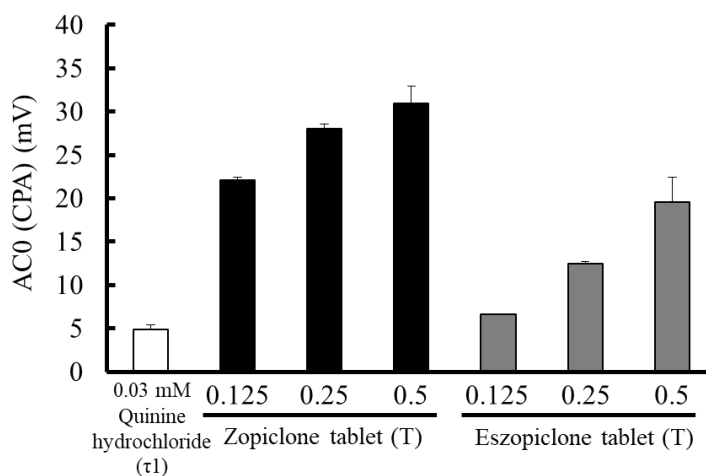


Fig. 1 The dose-dependent increase in sensor outputs [AC0 (CPA)] of zopiclone and eszopiclone tablet solutions as measured by taste sensor.

様に高齢者の1回あたりの服用量である1 mgを考慮し、20 mLの溶媒量に半錠(1 mg)を懸濁し、調製した。いずれの薬物も設定した濃度を最高濃度として濃度依存的な応答性を確認するため、塩基性苦味の標準物質であるキニーネ塩酸塩水溶液をコントロールとし、味覚センサを用いて測定した。なお、0.03 mM キニーネ塩酸塩水溶液は味覚センサ測定およびヒト官能試験における塩基性苦味の閾値である。

AC0膜に対するZOP錠およびESZ錠のセンサ出力値は用量依存的に上昇し、その出力値は、コントロールである0.03 mM キニーネ塩酸塩水溶液のセンサ出力値より高値を示した(Fig. 1)。この結果からZOP錠およびESZ錠は苦味を呈することが示唆された。

第2節 味覚センサおよびヒト官能試験によるZOP錠およびESZ錠の苦味に及ぼす各種飲料の影響

本節では、ZOP錠およびESZ錠を半錠/20 mLとなるよう5種の飲料である麦茶、スポーツ飲料、乳酸菌飲料、オレンジジュース、単シロップと混合し、懸濁した溶液を試料とし、第1節と同様に味覚センサを用いて苦味抑制効果の予測を行った。スポーツ飲料、乳酸菌飲料、オレンジジュースで懸濁したZOP錠およびESZ錠のセンサ出力値は、精製水で懸濁した場合と比較して有意に低下した(Fig. 2)。

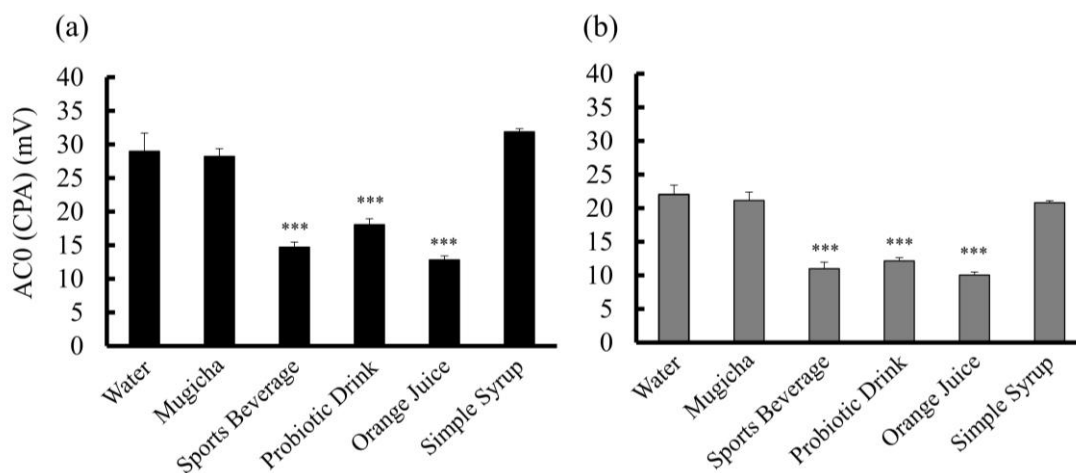


Fig. 2 The influence of beverages (Water, Mugicha, Sports beverage, Probiotic drink, Orange juice and Simple syrup) on sensor outputs [AC0 (CPA)] of (a) zopiclone tablet and (b) eszopiclone tablet solutions as measured by taste sensor.

n=3, mean ± S.D., ****p*<0.001 vs Water (Tukey's test)

ヒト官能試験による苦味の評価は、健康な5名の女性(30 ± 9歳)をパネルとし、Katsuragiらが報告している等価濃度試験法³⁵⁾に従い実施した(武庫川女子大学倫理委員会承認 No. 16-43)。等価濃度試験法は各種濃度の教師用キニーネ溶液の苦味強度を薬物濃度の対数関数に比例するように正規化する方法であり、被験者それぞれの検量線をもとに試料の苦味強度をスコア化するため、個体差が生じ難いのが利点である。試験では、苦味の標準液として

それぞれ苦味強度 $\tau 0, \tau 1, \tau 2, \tau 3, \tau 4$ となるように調製したキニーネ塩酸塩水溶液 ($\tau 0; 0.01 \text{ mM}, \tau 1; 0.03 \text{ mM}, \tau 2; 0.1 \text{ mM}, \tau 3; 0.3 \text{ mM}, \tau 4; 1.0 \text{ mM}$) を用い、試験試料は味覚センサ測定の場合と同様にそれぞれ調製した。パネルは試験の前に苦味の標準液 2 mL を 5 秒間口腔内に含み、それぞれの苦味強度を記憶した。試験では、各試験試料 2 mL を 5 秒間口腔内に含み、5 秒後に直ちに試料を吐き出し、含嗽をした後、苦味強度を

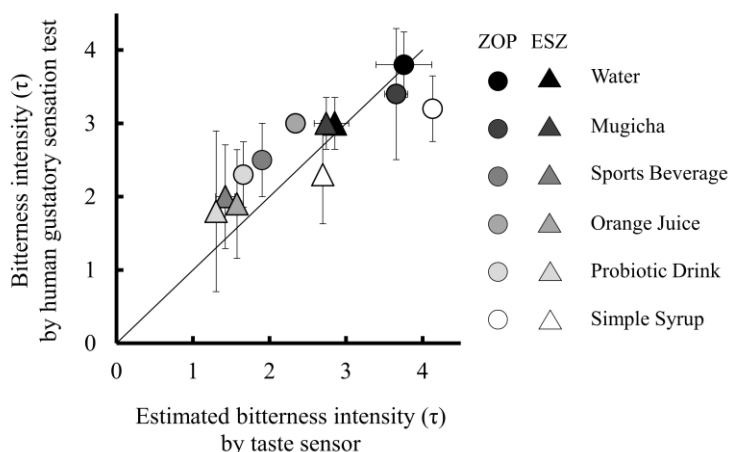


Fig. 3 The correlation between estimated bitterness intensities measured by taste sensor and bitterness intensities measured by human gustatory sensation test of zopiclone or eszopiclone tablet solutions in various beverages (Water, Mugicha, Sports beverage, Orange juice, Probiotic drink and Simple syrup). $n=5$, mean \pm S.D., $r=0.93$, $p<0.001$ (Spearman's correlation test)

$\tau 0$ から $\tau 4$ の 5 段階で評価した。パネルは、それぞれの試料を評価後、次の試料の評価を行うまでに少なくとも 20 分以上間隔をあけた。ヒト官能試験の結果、コントロールである ZOP 錠および ESZ 錠を精製水で懸濁した試料の苦味強度は、それぞれ $\tau 3.8 \pm 0.4, \tau 3.0 \pm 0.4$ であり非常に強い苦味を呈することが確認された。一方、ZOP 錠および ESZ 錠をスポーツ飲料、乳酸菌飲料およびオレンジジュースで懸濁した試料の苦味強度はいずれも低下した。

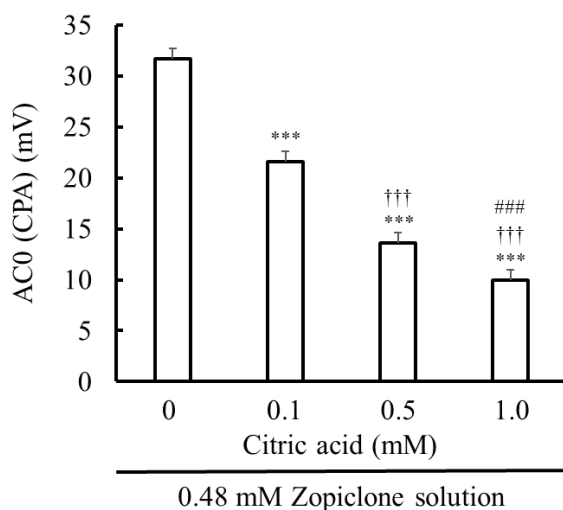


Fig. 4 The dose-dependent effect of citric acid on sensor outputs [AC0 (CPA)] of zopiclone tablet solution as measured by taste sensor. $n=3$, mean \pm S.D., *** $p<0.001$ vs 0 mM, ††† $p<0.001$ vs 0.1 mM, ### $p<0.001$ vs 0.5 mM, (Tukey's test)

さらに、ZOP 錠および ESZ 錠を 5 種の飲料である麦茶、スポーツ飲料、乳酸菌飲料、オレンジジュース、単シロップで懸濁した試料の味覚センサ出力値 (CPA 値) から得た推定苦味強度と、ヒト官能試験により得た実測苦味強度の相関性を評価した (Fig. 3)。推定苦味強度は、苦味の標準液であるキニーネ塩酸塩水溶液の各濃度のセンサ出力値 (CPA 値) とそれに対応する苦味強度の回帰より、センサ出力値 (CPA 値) (mV) = $7.7167 \times$ キニーネ塩酸塩水溶液における苦味強度 (τ) と算出された。ZOP 錠および ESZ 錠をスポーツ飲料、乳酸菌飲料およびオレンジジュースで懸濁した試料の味覚センサ出力値は有意に低

下し、センサ出力値により算出された推定苦味強度は、ヒト官能試験により得た実測苦味強度と有意な相関を示した ($r=0.93$, Spearman's correlation test, $p<0.001$). 苦味抑制効果が認められたスポーツ飲料、乳酸菌飲料およびオレンジジュースには様々な成分が含まれているが、その中で共通して含まれている成分は、酸味料であるクエン酸であった。酸味物質が苦味を呈するアミノ酸の苦味を抑制するとの報告³⁶⁾があることから、クエン酸が ZOP 錠および ESZ 錠の苦味抑制機序に影響している可能性があるかと推察した。そこで、クエン酸による ZOP の苦味抑制効果を味覚センサにて評価した。試料は、ZOP 原薬 3.75 mg を精製水 20 mL (0.48 mM) に溶解し、クエン酸が最終濃度としてそれぞれ 0.1, 0.5, 1.0 mM となるように調製した。クエン酸を混合した ZOP のセンサ出力値は、クエン酸添加濃度依存的に低下した (Fig. 4)。この結果より、スポーツ飲料、乳酸菌飲料およびオレンジジュースに共通して含まれるクエン酸が ZOP の苦味抑制に関与していることが示唆された。

第 3 節 ¹H-NMR を用いた ZOP-クエン酸間の分子間相互作用解析

本節では、ZOP の苦味に及ぼすクエン酸の苦味抑制機序を推定するため、¹H-NMR 測定を行った。苦味を呈する塩基性薬物は、一般的に味覚センサ膜の負に荷電した部分と疎水性部分に吸着し、センサの電荷密度を変化させることで膜電位の変化を引き起こす。Ogata らは、塩基性薬物である遊離形のプロピペリンとサリチル酸塩との塩形成がプロピペリンの苦味を抑制し、この苦味抑制はプロピペリンの窒素とサリチル酸間の分子間相互作用によることを報告している³⁷⁾。したがって、味覚センサで示されたクエン酸混合による ZOP の味覚センサ膜への吸着およびヒト官能試験で示された苦味強度の低下は、ZOP の窒素原子とクエン酸のカルボキシ基から電離したプロトンとの間の分子間相互作用によって生じたものであると仮定した。¹H-NMR 測定 (JEOL 500 MHz) では、溶媒として DMSO-*d*₆ を用い、テトラメチルシランを内標準物質とした。測定試料の濃度は濃度依存的なプロトンのシグナルシフトを確認するために、モル比で ZOP:クエン酸=1:1, 1:2, 1:8 とした。初めに、クエン酸混合による ZOP 溶液の pH 変化を確認するため、各試料の pH を測定した。試料は、ZOP 原薬 3.75 mg を精製水 20 mL (0.48 mM) に溶解し、クエン酸が最終濃度としてそれぞれ 0.48 mM (1:1), 0.96 mM (1:2), 3.84 mM (1:8) となるように調製した。各試料の pH は、6.6 (1:1), 6.0 (1:2), 4.2 (1:8) であった。次に、ZOP のイオン形分率を MarvinSketch により算出したところ、ZOP の分子内に存在するメチル基に隣接する窒素原子は pH 6.6 (ZOP:クエン酸=1:1) において 67.66% がイオン形であることが予測された。同様に pH 6.0 (ZOP:クエン酸=1:2) では 89.29%, pH 4.2 では 99.81% がイオン形であることが予測された。さらに、ZOP の窒素原子とクエン酸のカルボキシ基間の分子間相互作用を明らかにするために、これらの試料の ¹H-NMR 測定を行い、苦味抑制機序を推定した。Fig. 5 に ZOP 単独試料、クエン酸単独試料および ZOP にクエン酸を添加した試料の ¹H-NMR スペクトルデータを示した。Fig. 5 (a), (c), (d), (e) に示したように、ZOP の窒素原子に隣接しているメチルプロトン (proton 1) のシグナルは、クエン酸の添加濃度に依存して低磁場シフトした。ZOP 単独試料のスペクトルデータと

比較して、ZOP にクエン酸を 8 倍量添加した試料では、ZOP の窒素原子に隣接するメチルプロトンのシグナルが 2.103 ppm から 2.381 ppm へと 0.278 ppm 低磁場側へシフトした。¹H-NMR スペクトルにおける低磁場側へのシグナルシフトは、プロトンの電子密度が減少し、非遮蔽化することによって起こる。この結果は、ZOP のプロトン化された窒素原子の近傍にクエン酸が存在していることが影響しているものと考えられた。

以上の結果より、ZOP にクエン酸を添加することで ZOP 分子内の窒素原子とクエン酸に含まれるカルボキシ基から電離したプロトンとの間において分子間相互作用が生じ、その結果、ZOP の味覚センサ膜への吸着や苦味受容体への結合を抑制し、センサ出力値もしくは苦味強度の低下が生じるという苦味抑制機序が推定された。また、ESZ は ZOP を光学分割して得られた S 体であり、これらの構造が類似していることから、ESZ の酸性飲料による苦味抑制機序は、ZOP と同じであると考察した。

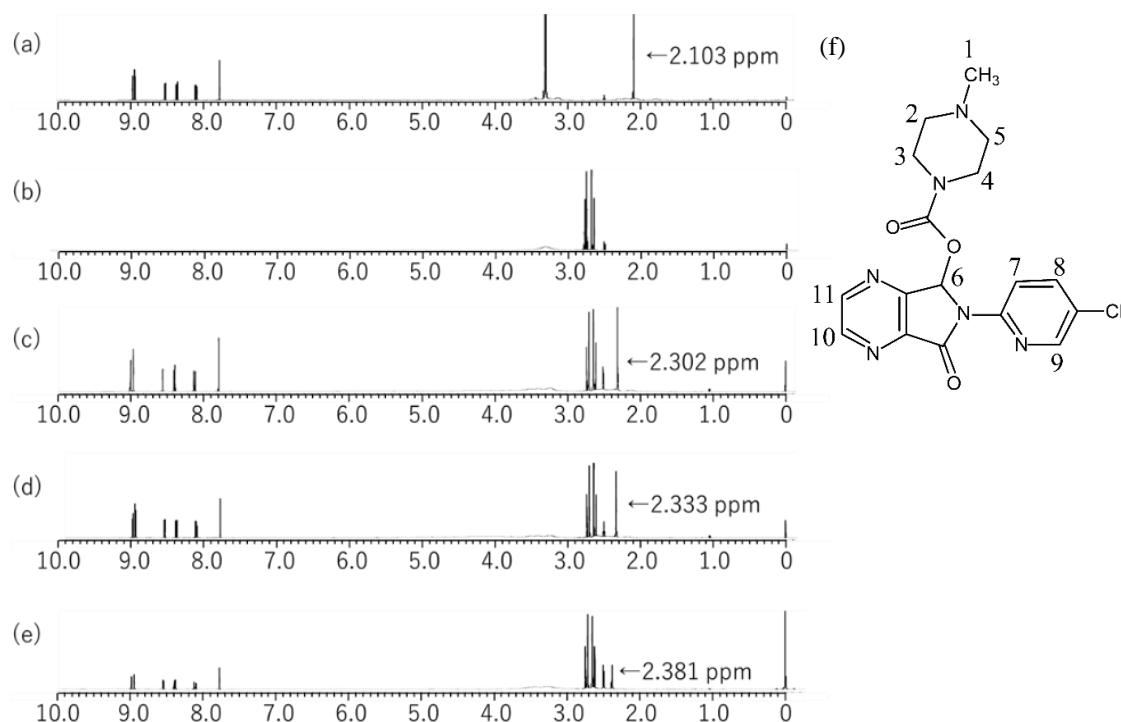


Fig. 5 ¹H-NMR spectra of (a) zopiclone, (b) citric acid, (c, d, e) zopiclone with citric acid (1:1, 1:2, 1:8 molar ratio) and (f) the structure and proton numbers of zopiclone.

第 4 節 小括

本章では、ZOP 錠および ESZ 錠が苦味を呈することを味覚センサにより予測した。また、ZOP 錠および ESZ 錠に 5 種の飲料を混合し、懸濁した試料について味覚センサ測定とヒト官能試験を行い、スポーツ飲料、乳酸菌飲料およびオレンジジュースが両薬物の苦味を抑制することを明らかにした。さらに、味覚センサ測定とヒト官能試験の間には有意な相関が認められた。次に、ZOP 錠および ESZ 錠の苦味を抑制した飲料に共通して含まれている成分であるクエン酸を ZOP に混合した試料について味覚センサで測定し、その結果、クエン

酸の添加濃度依存的に ZOP の苦味を抑制することを明らかにした。さらに、¹H-NMR スペクトル解析では、ZOP にクエン酸を添加することで ZOP 分子内の窒素原子とクエン酸に含まれるカルボキシ基から電離したプロトンとの間において分子間相互作用を生じ、その結果、ZOP の苦味センサ膜への吸着もしくは苦味受容体への結合を抑制し、センサ出力値もしくは苦味強度の低下が生じるという苦味抑制機序が推定された。また、ESZ は ZOP を光学分割して得られた S 体であり、これらの構造が類似していることから ESZ に及ぼすクエン酸の苦味抑制機序は ZOP と同じであると考察した。クエン酸添加による ZOP および ESZ の薬効への影響は、これらの溶液の pH が最も低い場合で pH 4 程度であることや、一般的に薬物が胃内を通過する場合に pH 1.2 の環境下に曝されることを考慮すると、クエン酸によって ZOP および ESZ が分解されることは考え難く、薬効への影響はほとんどないと考察した。

ZOP 錠および ESZ 錠は経口投与直後に、口腔内で苦味を呈するだけではなく、服用からしばらく経過した翌朝などにおいても薬物が血中から唾液中に移行することで再び苦味を呈することが報告^{19, 20)}されており、これらの苦味によるアドヒアランス低下が懸念されている。しかし、オレンジジュースのような酸性飲料に含まれているクエン酸が ZOP 錠および ESZ 錠の服用時に、効果的に苦味抑制できる可能性が明らかとなった。また、薬物が血中から唾液中に移行することで起こる翌朝などの苦味においては、臨床で一般的な対策として行われている歯磨きやうがいを行うことに加えて、クエン酸を含む飲食物など、クエン酸を口腔内に含むことで ZOP および ESZ の苦味抑制ができる可能性が考えられた。

第 2 章 AML の苦味に及ぼす他の配合降圧薬の影響³⁸⁾

高齢者の高血圧治療において汎用されている AML は、第 3 世代のジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬であり、苦味を呈することが知られている。高血圧ガイドラインでは降圧目標を達成するために、基本的に単剤を少量から開始し、降圧効果が不十分であれば、増量するか、もしくは他の種類の降圧薬を少量併用投与する。また、この場合には、降圧薬の量を倍増するよりも、種類の異なった他の降圧薬を少量ずつ併用するほうが良好な降圧効果が得られる²³⁾と記されており、AML においても他の降圧薬との配合剤が上市されている²⁴⁾。配合剤は服薬アドヒアランスの改善に有効な手段の一つであり、高血圧治療の効果を高める。しかしながら 2 剤の同時服用時には苦味が増強する事例もあることから²⁷⁾、2 剤の単剤服用時と比較して 2 剤配合時に他方の配合薬が AML の苦味を増強させる可能性を否定できない。そこで本章では、初めに AML 単剤および AML と配合される可能性のある 5 種の降圧薬単剤の苦味評価および AML に 5 種降圧薬をそれぞれ混合した試料について、他方の配合薬が AML の苦味に及ぼす影響を味覚センサにより評価した。次に、苦味抑制効果を示さなかった TEL を対照に VAL の濃度依存的な苦味抑制効果を味覚センサおよびヒト官能試験により評価した。さらに、AML に対して VAL または TEL を各濃度添加した試料の ¹H-NMR スペクトル解析を行った。

第1節 味覚センサによる各種降圧薬の苦味評価および AML の苦味に及ぼす各種配合降圧薬の影響

本節では、前章と同様に味覚センサ SA402B の測定にて出力される CPA 値により AML の苦味を評価した。センサは塩基性苦味に応答する ANO 膜を使用した。初めに、AML を含む降圧薬 6 種について ANO 膜に対するそれぞれのセンサ応答性を評価した。AML 以外に使用した降圧薬は、アラセプリル (ALA), ベナゼプリル塩酸塩 (BEN), ヒドロクロチアジド (HCT), テルミサルタン (TEL) およびバルサンタン (VAL) である。6 種の薬物の試料は、臨床使用量を考慮し、AML が 0.1 mM, ALA が 0.5 mM, BEN が 0.1 mM, HCT が 0.5 mM, TEL が 0.8 mM, VAL が 1.6 mM となるよう調製した。次に AML と 5 種の降圧薬をそれぞれ混合した溶液を試料とし、AML の苦味に及ぼす影響について味覚センサを用いて評価した。

6 種の薬物のセンサ出力値は、AML および BEN において約 20 mV であることが確認されたことから AML および BEN は苦味を呈し、また、その苦味は同程度であることが予測された。TEL においては約 2 mV, ALA, HCT および VAL においては、ほとんど応答しないことが確認されたことから TEL, ALA, HCT および VAL は、ほとんど苦味を呈さないことが予測された (Fig. 6 (a)).

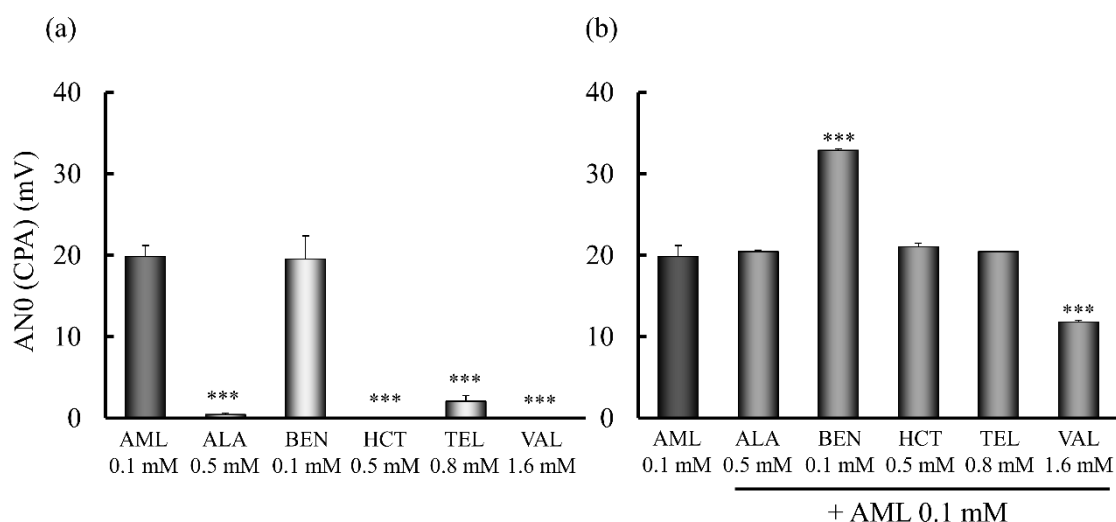


Fig. 6 Taste sensor outputs [ANO (CPA)] of (a) six single drugs, and (b) combinations of AML with each of the other five drugs.

$n=6$, mean \pm S.D., *** $p<0.001$ vs AML 0.1 mM (Tukey's test)

次に、AML と配合される可能性のある 5 種の降圧薬 (ALA, BEN, HCT, TEL および VAL) をそれぞれ配合させた場合において、AML の苦味に及ぼす他方の薬物の影響について味覚センサを用いて評価した。AML と ALA, HCT, TEL をそれぞれ配合させた場合、それらのセンサ出力値は AML 単独のセンサ出力値と同程度であることが確認され、ALA, HCT および TEL が AML の苦味に影響を与えないことが予測された。また、AML と BEN を配合させた場合のセンサ出力値は AML 単独のセンサ出力値と比較して有意に上昇した。この結果より、AML に BEN を配合させた場合のセンサ出力値は相加的に上昇し、苦味を増強させることが

予測された。一方, AML と VAL を配合させた場合のセンサ出力値は AML 単独のセンサ出力値と比較して有意に低下した。この結果は, VAL が AML の苦味を抑制する可能性を示唆するものであった。

第2節 味覚センサおよびヒト官能試験による AML の苦味に及ぼす TEL または VAL の影響

本節では, 前節で AML のセンサ出力値を低下させた VAL に着目し, AML に対する VAL の濃度依存的な苦味抑制効果を味覚センサで評価した。また, VAL と同じ薬効分類に属す TEL は, 前節で AML のセンサ出力値に影響しないことが確認されたため, 以後の検討では TEL を VAL の比較対照として評価した。0.3 mM AML 溶液に最終濃度として TEL は 2, 4, 8 mM, VAL は 2.3, 4.6, 9.2 mM となるよう調製した。薬物濃度は臨床で使用されている AML と TEL, AML と VAL の配合剤の用量を考慮し, 口腔内の最大容量を考慮した 20 mL の溶媒に溶解させたと仮定して算出された濃度範囲内に設定した。AML のセンサ出力値は約 40 mV であり, この値は TEL の混合により変化しなかった (Fig. 7 (a))。一方, VAL を各種濃度で AML に混合したところ, AML のセンサ出力値は VAL の添加濃度依存的に低下した (Fig. 7 (b))。

次に, 上記で用いた試料および各種濃度の AML, TEL および VAL の単独溶液を試料として健康な9名の女性 (26 ± 6 歳) をパネルとして, ヒト官能試験を行った。ヒト官能試験による苦味の評価は, 前章と同様の方法で実施し

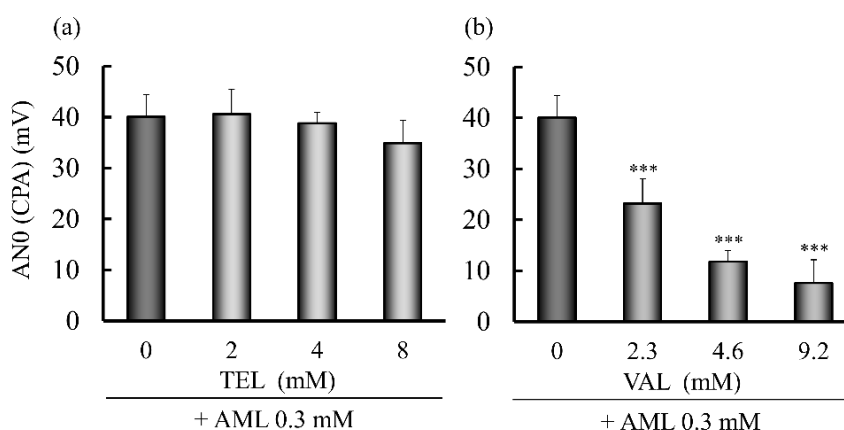


Fig. 7 Taste sensor outputs [AN0 (CPA)] of AML combined with (a) TEL or (b) VAL.

n=6, mean ± S.D., ****p*< 0.001 vs VAL 0 mM (Tukey's test)

た (武庫川女子大学倫理委員会承認 No. 14-20)。AML 単独溶液の試料は, 0.1, 0.3, 0.5 および 1.0 mM, TEL は 2, 4, 8 mM, VAL は 2.3, 4.6, 9.2 mM の濃度に調製した。AML (0.1, 0.3, 0.5 および 1.0 mM) の苦味強度はそれぞれ, $\tau 0.89 \pm 0.78$, $\tau 2.00 \pm 0.71$, $\tau 2.89 \pm 0.78$ および $\tau 3.67 \pm 0.50$ であり, 濃度依存的に上昇した。TEL および VAL の苦味強度は $\tau 0$ に近く, 苦味を呈さないことが確認された。さらに, 0.3mM AML 溶液の苦味強度は各濃度の TEL の混合によって変化しなかったが, VAL の添加濃度依存的に有意に低下することが確認された (Fig. 8 (a), (b))。

AML と VAL の混合により, AML の味覚センサ出力値は低下し, その出力値は, ヒト官能試験により得た実測苦味強度と有意な相関を示した ($r=0.96$, Spearman's correlation test,

$p < 0.001$) (Fig. 8 (c)). これらの結果より, AML に対する VAL の苦味抑制効果は, 味覚センサを用いて評価することが可能であることが示唆された.

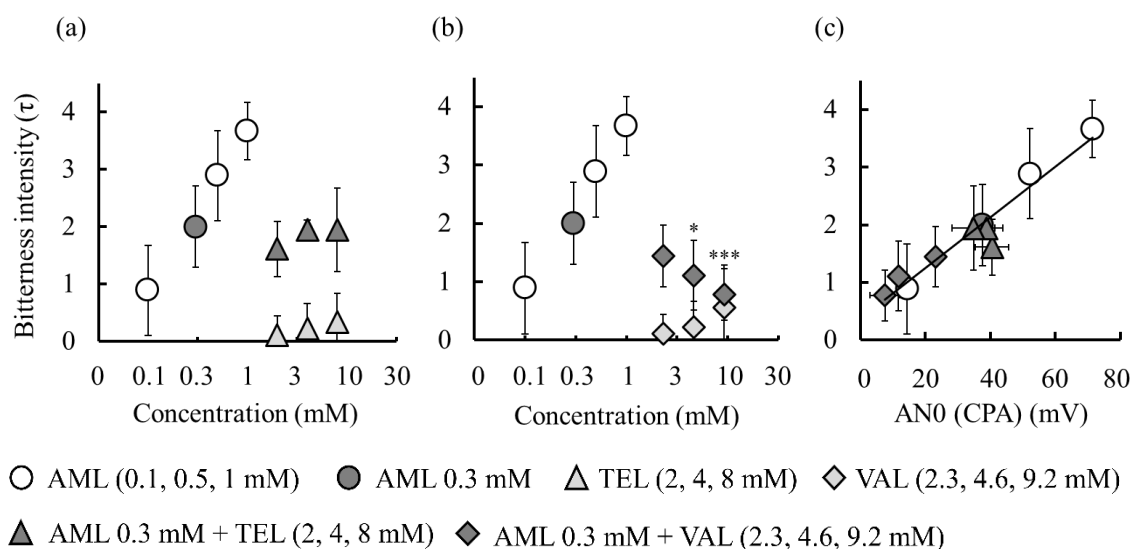


Fig. 8 Bitterness intensities of AML with (a) TEL or (b) VAL measured by human gustatory sensation test and (c) correlation between bitterness intensities measured by human gustatory sensation test and taste sensor outputs [AN0 (CPA)].

$n=9$, mean \pm S.D., (a), (b): * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$ vs AML 0.3 mM (Tukey's test), (c): $r=0.96$, $p < 0.001$ (Spearman's correlation test)

第3節 $^1\text{H-NMR}$ を用いた AML-TEL および AML-VAL の分子間相互作用解析

本節では, $^1\text{H-NMR}$ 測定により, AML の電子密度状態の変化による AML と VAL 間の分子間相互作用について解析し, VAL による AML の苦味抑制機序について推定した. $^1\text{H-NMR}$ 測定は前章と同様の方法で行った. 濃度依存的なプロトンのシグナルシフトを確認するために, 測定試料はモル比で AML:VAL (TEL)=1:1, 1:2, 1:4 として測定した. AML および VAL の構造ならびに proton No. を Fig. 9 に示し, AML 単独試料および AML に VAL または TEL を添加した試料における AML の化学シフトを Table 1 に示した. AML に TEL を添加した場合の AML の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルは, いずれのプロトンにおいても TEL の添加濃度依存的なシフト変化を確認できなかった. また, AML と同様に TEL の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルにおいても, シフト変化は確認できなかった. 一方, AML に VAL を添

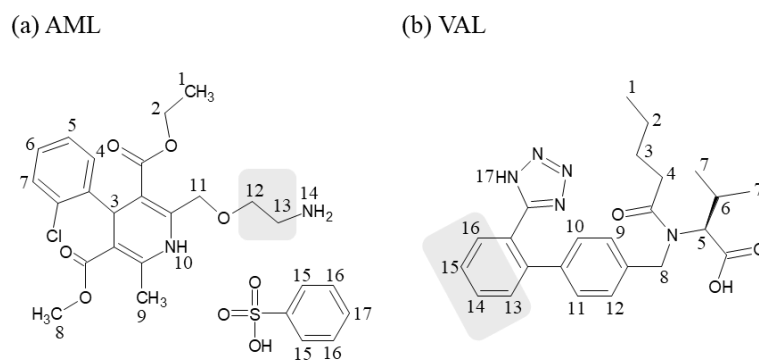


Fig. 9 The structures and proton numbers of (a) AML and (b) VAL.

Table 1 Chemical shifts of each proton for AML with or without (a) TEL, (b) VAL obtained using ¹H-NMR in DMSO-d₆.

(a)					(b)				
proton	Chemical shift (ppm)				proton	Chemical shift (ppm)			
	AML	AML : TEL = 1 : 1	AML : TEL = 1 : 2	AML : TEL = 1 : 4		AML	AML : VAL = 1 : 1	AML : VAL = 1 : 2	AML : VAL = 1 : 4
1	1.103	1.104	1.104	1.104	1	1.103	1.104	1.107	1.109
2	3.978	3.978	3.979	3.979	2	3.979	3.981	3.984	3.988
3	5.309	5.311	5.313	5.313	3	5.312	5.317	5.326	5.335
4	7.294-7.339	7.292-7.340	7.295-7.341	7.293-7.340	4	7.304-7.347	7.305-7.346	7.310-7.354	7.311-7.362
5	7.220	7.219	7.220	7.220	5	7.220	7.221	7.223	7.225
6	7.128	7.128	7.128	7.128	6	7.126	7.126	7.127	7.126
7	7.272	7.274	7.274	7.273	7	7.271	7.273	7.275	7.276
8	3.505	3.505	3.505	3.505	8	3.505	3.507	3.510	3.513
9	2.296	2.294	2.297	2.298	9	2.296	2.300	2.306	2.314
10	—	—	—	—	10	—	—	—	—
11	4.565	4.564	4.567	4.567	11	4.565	4.571	4.579	4.589
	4.699	4.697	4.700	4.700		4.697	4.702	4.709	4.717
12	3.654	3.653	3.658	3.658	12	3.660	3.667	3.675	3.687
13	3.074	3.072	3.078	3.079	13	3.081	3.088	3.096	3.110
14	8.368	8.376	8.369	8.364	14	8.375	8.371	8.377	8.380
15	7.614	7.615	7.619	7.616	15	7.631	7.635	7.645	7.651
16	7.294-7.339	7.292-7.340	7.295-7.341	7.293-7.340	16	7.304-7.347	7.305-7.346	7.310-7.354	7.311-7.362
17	7.294-7.339	7.292-7.340	7.295-7.341	7.293-7.340	17	7.304-7.347	7.305-7.346	7.310-7.354	7.311-7.362

加した場合の AML の ¹H-NMR スペクトルは, proton 12 のシグナルにおいて 3.660 ppm (AML 単独) から 3.667 ppm (AML:VAL=1:1), 3.675 ppm (AML:VAL=1:2), 3.687 ppm (AML:VAL=1:4) とそれぞれ 0.007, 0.015, 0.027 ppm 低磁場側へシフトした. 同様に, proton 13 のシグナルは 3.081 ppm (AML 単独) から 3.088 ppm (AML:VAL=1:1), 3.096 ppm (AML:VAL=1:2), 3.110 ppm (AML:VAL=1:4) とそれぞれ 0.007, 0.015, 0.029 ppm 低磁場側へシフトした. シグナルシフト変化値は VAL の添加濃度依存的であることが明らかとなり, 低磁場側へのシフトは, AML の proton 12 および 13 の電子密度が減少し, 非遮蔽化によって起こる. これらの結果は, AML のプロトン化された窒素原子の近傍に VAL が存在していることが影響しているものと考えられた. Ikeda らは, リスペリドン分子内の窒素原子周辺の電子密度が, 分子間相互作用によって減少することを報告している³⁹⁾. 本研究において AML は, 自身の proton 12 および 13 の近くに存在する窒素原子の近傍で VAL と分子間相互作用し, その結果, 窒素原子の電子密度が変化したと考えられた.

一方, AML に VAL を添加した場合の VAL の ¹H-NMR スペクトルは, いずれのプロトンにおいても AML の添加濃度依存的なシフト変化を確認できなかった. そこで, VAL にベシル酸塩としてではなく遊離形のアムロジピンを添加したところ, VAL の proton 13-16 のシグナルが AML の添加により, 0.101-0.242 ppm 高磁場側へシフトし, proton 13-16 以外の proton のシグナルはほとんど変化しなかった. この結果より, VAL の proton 13-16 付近にあるテトラゾリル基が AML との分子間相互作用に影響を与えている可能性が考えられた. 以上の結果より, AML に VAL を添加することで AML の窒素原子と VAL に含まれるテトラゾリル

基から電離したプロトンとの間において分子間相互作用を生じ、その結果、AML の苦味センサー膜への吸着もしくは苦味受容体への結合を抑制し、センサ出力値もしくは苦味強度の低下が生じるという苦味抑制機序が推定された。一方で、AML と TEL 間の相互作用が確認されなかった理由の一つとして、AML-VAL 間の相互作用で重要な部位であると考えられているテトラゾリル基を TEL が分子内に有していないことが関与していると推測された。

第 4 節 分子間相互作用に及ぼす AML, TEL および VAL の溶液 pH の影響

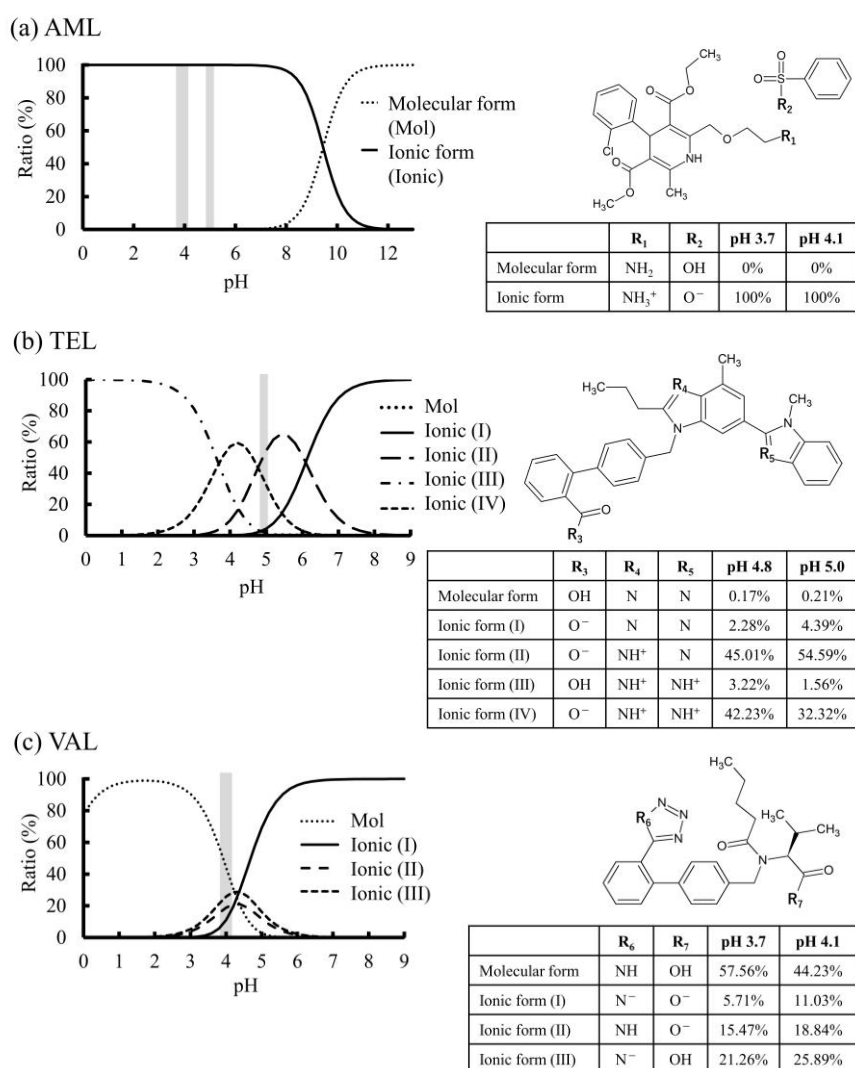


Fig. 10 Microspecies distribution (%) of (a) AML, (b) TEL and (c) VAL.

前節で推定された分子間相互作用による苦味抑制機序をさらに明確にするために、pH を変化させた場合の各薬物のイオン形分率を MavinSketch より算出した (Fig. 10). この結果、AML のイオン形分子種は 1 種、TEL のイオン形分子種は 7 種、VAL のイオン形分子種は 10 種存在することが示された。

AML は、pH 9.4 以下においてイオン形の割合が多く、pH 9.6-14.0 において分子形の割合が多いことが示された (Fig. 10 (a)). 0.3 mM AML 溶液に各濃度 (最終濃度として 2.0-8.0 mM) の TEL を混合すると、その溶液の pH は 4.8-5.0 を示し、2.0 mM TEL 溶液 (pH 5.0) 混合時、TEL のイオン形 I が 4.39%、イオン形 II が 54.59%、イオン形 III が 1.56%、そしてイオン形 IV が 32.32% 存在することが予測された。また、8.0 mM TEL 溶液 (pH 4.8) 混合時、TEL のイオン形 I が 2.28%、イオン形 II が 45.01%、イオン形 III が 3.22%、そしてイオン形 IV が 42.23% 存在することが予測された (Fig. 10 (b)). 一方、0.3 mM AML 溶液に各濃度 (最終濃度として 2.3-9.2 mM) の VAL を混合すると、その溶液の pH は 3.7-4.1 を示し、2.3 mM VAL 溶液 (pH 4.1) 混合時、VAL のイオン形 I が 11.03%、イオン形 II が 18.84%、そしてイオン形 III が 25.89% 存在することが予測された。また、9.2 mM VAL 溶液 (pH 3.7) 混合時、VAL のイオン形 I が 5.71%、イオン形 II が 15.47%、そしてイオン形 III が 21.26% 存在することが予測された (Fig. 10 (c)). これらのイオン形分率の結果より、pH 3.7 から 4.1 の範囲内では VAL のイオン形 III の割合が多く、イオン形 III である負電荷を有したテトラゾリル基のプロトンが AML の窒素原子に近づくことで AML と VAL が分子間相互作用することが推定された。

第 5 節 小括

本章では、AML 単独および AML と配合される可能性のある 5 種の降圧薬単独の苦味予測において AML と BEN が苦味を呈することを明らかにした。また、AML に 5 種の薬物をそれぞれ混合した場合において、他方の降圧薬が AML の苦味に及ぼす影響を味覚センサで予測し、その結果、BEN は AML の苦味を増強し、VAL は AML の苦味を抑制することが示唆された。さらに、AML に VAL または TEL を各種濃度で混合した試料について、味覚センサ測定とヒト官能試験により苦味抑制効果を評価したところ、VAL が AML の苦味を添加濃度依存的に抑制することが明らかとなった。さらに、¹H-NMR スペクトル解析では、AML に VAL を添加することで AML 分子内の窒素原子と VAL 分子内のテトラゾリル基から電離したプロトンとの間において分子間相互作用を生じ、その結果、AML の苦味センサ膜への吸着もしくは苦味受容体への結合を抑制し、センサ出力値もしくは苦味強度の低下が生じるという苦味抑制機序が推定された。AML と TEL 間の相互作用が確認されなかった理由の一つとして、AML-VAL 間の相互作用で重要な部位であると考えられているテトラゾリル基を TEL が分子内に有していないことが関与していると推測された。また、AML-VAL 混合溶液の pH 範囲内におけるそれぞれの薬物の pH プロファイルより、AML のイオン形分率および VAL 分子内のテトラゾリル基が負電荷を有するイオン形分率が大きいことが示された。この結果は、AML および VAL の ¹H-NMR スペクトル解析より得た AML のアミノ基と VAL のテトラゾリル基との間の分子間相互作用を支持する結果であった。

AML のようなカルシウム拮抗薬に ARB や ACE 阻害薬を併用することは、カルシウム拮抗薬の副作用である末梢性浮腫の発生率を減らすため、有用であると報告されている⁴⁰⁻⁴²⁾。さらに、AML-VAL 配合剤は安全かつ効果的に降圧目標を達成するとの報告もある^{43, 44)}。ま

た、VAL は AML の苦味を抑制するため、AML-VAL 配合剤は高齢患者の間で問題となっているポリファーマシー改善に寄与するだけではなく、製剤の味マスキングの観点においても有用であると考えられる。AML-VAL および AML-TEL の配合剤は既に上市されているが、それぞれを単剤で投与する場合と比較して、配合剤の組み合わせにより原薬の苦味を軽減することが可能であれば、配合剤中における矯味剤などの添加剤軽減に繋がり、今後の配合剤の開発に寄与することが期待される。

第3章 γ -ポリグルタミン酸ハイドロゲル (PGA gel) の調製と物理化学的性質の評価およびPGA gel による AML を含む各種薬物の苦味抑制効果^{45,46)}

嚥下機能の低下が予見される高齢者において、嚥下のし易さは服薬アドヒアランスに影響を与える重要な因子の一つである。また肺炎の一つである誤嚥性肺炎は、嚥下機能が低下し易い高齢者で死亡率が特に高い⁴⁾。そのため、高齢者において嚥下のし易い経口製剤の開発は感染症予防の観点からも求められている。OD錠は内服しやすい製剤となることをコンセプトとして考案・開発された剤形である。摂食・嚥下障害を有した患者において、OD錠は内服に水を必要としないため、簡便で用いやすく、咽頭の残留も少ないとする報告が多いが、一方で、残留感がなくても OD錠が咽頭に残留している症例も少なからずあると考えられ、摂食・嚥下障害のある患者に必ずしも OD錠が有用とはいえないとの報告もある⁶⁾。OD錠以外にも経口ゼリー剤は、一般的に嚥下が容易であるが、加熱や冷却、成型等、製造方法が複雑であるという欠点がある。

Murakami らは、環境低負荷型ポリマーの創製を目的に納豆菌が産生する PGA および L-Lys を用いて生分解性ハイドロゲルを合成し、このゲルが他分野で応用できる可能性を報告している²⁹⁾。PGA は、生体適合性・生分解性を有し、また PGA gel の架橋部がアミノ酸であることから PGA のみならず、PGA gel についても安全性が高いところが利点である。PGA gel の特性は、乾燥状態で高い吸湿性を有するため、乾燥状態の PGA gel に水を添加すると瞬時にゲル化を起こすことである。したがって、熱に弱い原薬に対して乾燥状態の PGA gel を添加した固形経口製剤は、水の添加のみで速やかにゲル化し、ゼリー製剤となりうる。PGA はすでに、ミネラルの吸収促進を補助する目的で食品添加物として使用されている安全な添加物である^{47,48)}。

本章では、嚥下補助を目的として Murakami らの報告に基づき、PGA gel を合成し、これを水で膨潤させたゲル製剤が AML を含む各種薬物の苦味抑制ならびに嚥下補助としての適用が可能であるか検証することを目的に検討を行った。まず、乾燥状態の PGA gel の物理化学的性質として融点測定や FT-IR スペクトル解析を行い、吸水性の評価として経時的な膨潤挙動を確認した。また、PGA gel に加えて食品である寒天や、苦味マスキング効果を示すことが知られている医薬品の添加剤であるカラギーナンを比較対照とし、これらのテクスチャーを消費者庁による「えん下困難者用食品」の許可基準で用いられている TPA 試験によって評価した。さらに、2章で検討した AML をモデル薬物とし、乾燥状態の PGA gel を水

でゲル化させ、AML を混合した試料を用いて AML の溶出性を評価した。続いて PGA gel 自体に不快な味がないか味覚センサにて予測した。また、ゲルの形状になった PGA gel, 寒天, L-カラギーナンと AML をそれぞれ混合した試料について、経時的な各種ゲルの苦味抑制効果を味覚センサおよびヒト官能試験にて評価した。さらに、味覚センサの結果を支持するために各種ゲルから溶出した AML 濃度を HPLC により測定した。PGA gel による苦味抑制が AML に特異的ではないことを確認するため、塩基性官能基を有する薬物のベナゼプリル塩酸塩 (BEN) およびアンブロキシソール塩酸塩 (AMB), 酸性官能基を有する薬物のジクロフェナクナトリウム (DIC) およびエトドラク (ETO) の各種薬物に対する苦味抑制効果についても味覚センサおよび溶出薬物濃度により評価した。最後に、PGA gel による AML を含む 5 種の苦味抑制機序を推定するため、PGA gel を各種薬物に添加した試料の ¹H-NMR スペクトル解析を行った。

第 1 節 PGA gel の物理化学的性質の評価ならびに膨潤挙動の評価

本節では、得られた PGA gel の物理化学的性質を融点測定および FT-IR スペクトル解析によって評価した。乾燥状態の PGA gel は白色粉末であり、融点測定装置 (MP 500D) によって 300°C 付近で分解することを確認した。次に、PGA および PGA gel の赤外吸収スペクトルを確認するため、KBr 錠剤法を用い、FT-IR (IRAffinity-1 spectrometer) にて測定した。

PGA の赤外吸収スペクトルは 1740 cm⁻¹ 付近に特徴的なピークを示した。これは、PGA の構造中に存在するカルボキシ基の C=O 伸縮振動に由来すると推測された。また、乾燥状態の PGA gel の赤外吸収スペクトルにおいては 1635 cm⁻¹ 付近に特徴的なピークを示し、これは PGA gel の構造中に存在するアミド基の C=O 伸縮振動に由来すると推測された。これらの結果より、PGA のカルボキシ基と L-Lys のアミノ基が架橋し、アミド結合が形成されていることが示唆された。

続いて、PGA gel の経時的な膨潤挙動を吸水率にて評価した。乾燥状態の PGA gel をナイロンメッシュバッグに入れ、バッグごと 25°C の精製水 50 mL が入ったビーカーに浸した。浸してから 30 分, 1 時間, 3 時間, 6 時間および 24 時間経過後の吸水率を以下の式により算出した。

$$\text{吸水率 (g/g)} = (W_s - W_p) / W_p$$

W_s: 膨潤した PGA gel の重さ

W_p: 乾燥状態の PGA gel の重さ

乾燥状態の PGA gel が入ったナイロンメッシュを水に浸してから 24 時間経過後の吸水率は、614 ± 69 g/g であった。Murakami らは、PGA gel の吸水率が 300-2100 g/g であることを報告しており、本章で調製した PGA gel はその範囲内であることを確認した。また、乾燥状態の PGA gel が入ったナイロンメッシュを浸してから 30 分経過後の吸水率は、452 ± 14 g/g であり、これは 24 時間経過後の吸水率の 74%であることから、乾燥状態の PGA gel は短時間内に優れた吸水性を示すことが明らかとなった。

第2節 TPA 試験を用いた PGA gel を含む 5 種のゲルのテクスチャー評価

本節では、0.5%および1.0%PGA gel, 0.5%および1.0%寒天, 1.0% ι -カラギーナンの5種のゲルについて、そのテクスチャーをテクスチャーアナライザ (TA.XT plusC) を用いて評価した。TPA 試験は、消費者庁による「えん下困難者用食品」の許可基準で用いられている方法に従って行い、硬さ、付着性、凝集性を測定した。「えん下困難者用食品」の許可基準および5種のゲルのテクスチャー (硬さ、付着性、凝集性) は Table 2 に示した。「えん下困難者用食品」の許可基準は I, II, III の3段階に分かれており、I は最も厳しい (高い) 基準である。硬さ、付着性、凝集性のそれぞれの許可基準のうち最も低い基準が、その試料の総合的な許可基準となる。

Table 2 (a) The permission criteria according to which foodstuffs may be considered suitable for persons with difficulties in swallowing, as published by the Japanese Consumers Affairs Agency. (b) The ease of swallowing (hardness, adhesiveness and cohesiveness) of the five gels.

$n=3$, mean \pm S.D.

The permission criteria	Hardness (N/m ²)	Adhesiveness (J/m ²)	Cohesiveness
I	2,500-10,000	400 or less	0.2-0.6
II	1,000-15,000	1000 or less	0.2-0.9
III	300-20,000	1500 or less	-

	Hardness (N/m ²)	Adhesiveness (J/m ²)	Cohesiveness	Grade in the permission criteria
0.5% (w/v) PGA gel	2327.12 \pm 111.19	973.10 \pm 97.06	0.81 \pm 0.01	II
1.0% (w/v) PGA gel	3087.38 \pm 142.31	1266.45 \pm 57.17	0.83 \pm 0.01	III
0.5% (w/v) agar	853.08 \pm 91.44	281.37 \pm 71.72	0.62 \pm 0.01	III
1.0% (w/v) agar	3568.88 \pm 398.65	621.97 \pm 130.06	0.61 \pm 0.07	II
1.0% (w/v) ι -carrageenan	572.01 \pm 46.10	44.11 \pm 6.45	0.78 \pm 0.01	III

5種のゲルのテクスチャーは、いずれも許可基準の範囲内であることが示された。総合的な許可基準は、1.0%PGA gel, 0.5%寒天および1.0% ι -カラギーナンで許可基準 III, 0.5% PGA gel および1.0%寒天で許可基準 II に相当することが示された。硬さおよび付着性は値が小さいほど試料の性質が液体に近く、0.5%寒天および1.0% ι -カラギーナンの硬さと付着性はいずれも値が小さいことから、液体に近い性質であることが示唆された。許可基準 I を満たすためには、ある程度の硬さを持ち、付着性が低いことが理想的である。寒天は加熱と冷却によってゲルへと変化し、 ι -カラギーナンのゲル化には水だけでなくカチオンも必要であるため、調製法やテクスチャーの観点から PGA gel は寒天や ι -カラギーナンより優れたゲルであることが示唆された。

第3節 PGA gel および AML を混合した試料における AML の溶出性の評価

本節では、PGA gel と AML 混合時における AML の溶出性の評価を日本薬局方の溶出試験法第2法に準拠して行った。試験液は、溶出試験液第1液 (pH 1.2) および第2液 (pH 6.8) を用いた。PGA gel から溶出した AML の溶出挙動を Fig. 11 に示した。

第1液 (pH 1.2) (Fig. 11 (a)) では、試験開始10分後には全ての AML が溶出することが確認された。また、第1液 (pH 1.2) における PGA gel からの AML の溶出性は AML 単独の溶出性と差異がないことが示された。一方、第2液 (pH 6.8) (Fig. 11 (b)) における PGA gel からの AML の溶出性を AML 単独の溶出性と比較すると、試験開始60分以降においてこれらの溶出性に差異がないことが確認された。これらの結果は、PGA gel の中に存在する AML が消化管条件において1時間以内に完全に溶出し、PGA gel が AML のバイオアベイラビリティに影響しないことを示唆している。

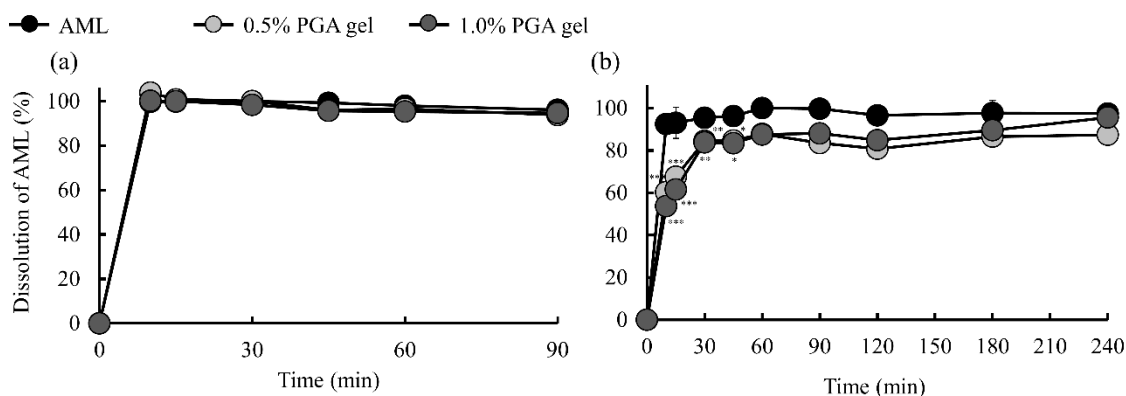


Fig. 11 The elution profiles of AML from PGA gel. (a) First fluid (pH 1.2); (b) Second fluid (pH 6.8)

$n=3$, mean \pm S.D., * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$ vs AML (Tukey's test)

第4節 味覚センサによる PGA gel, AML の味評価および AML の苦味に及ぼす各種ゲルの影響

本節では、味覚センサ SA501 を使用し、初めに PGA gel と AML の味を予測した。センサは旨味に反応する AAE 膜、酸味に反応する CA0 膜、塩味に反応する CT0 膜、塩基性苦味に反応する AN0 膜、酸性苦味に反応する C00 膜、収斂味に反応する AE1 膜を使用し、苦味以外の味評価に関しては相対値を、苦味の評価については CPA 値を用いた⁴⁹⁾。各味の指標および閾値として、旨味は 0.03% グルタミン酸ナトリウム溶液 (MSG)、酸味は 0.0012% 酒石酸溶液 (Tar)、塩味は 0.25% 塩化ナトリウム溶液 (NaCl)、塩基性苦味は 0.001% (0.03mM) キニーネ塩酸塩溶液 (Qui)、酸性苦味は 0.01% イソ α 酸溶液 (Iso)、収斂味は 0.075% タンニン酸溶液 (Tan) を使用した。

初めに、PGA gel (0.5% および 1.0%), AML およびコントロールとして寒天 (1.0%) の味を味覚センサにより予測した。(Fig. 12)

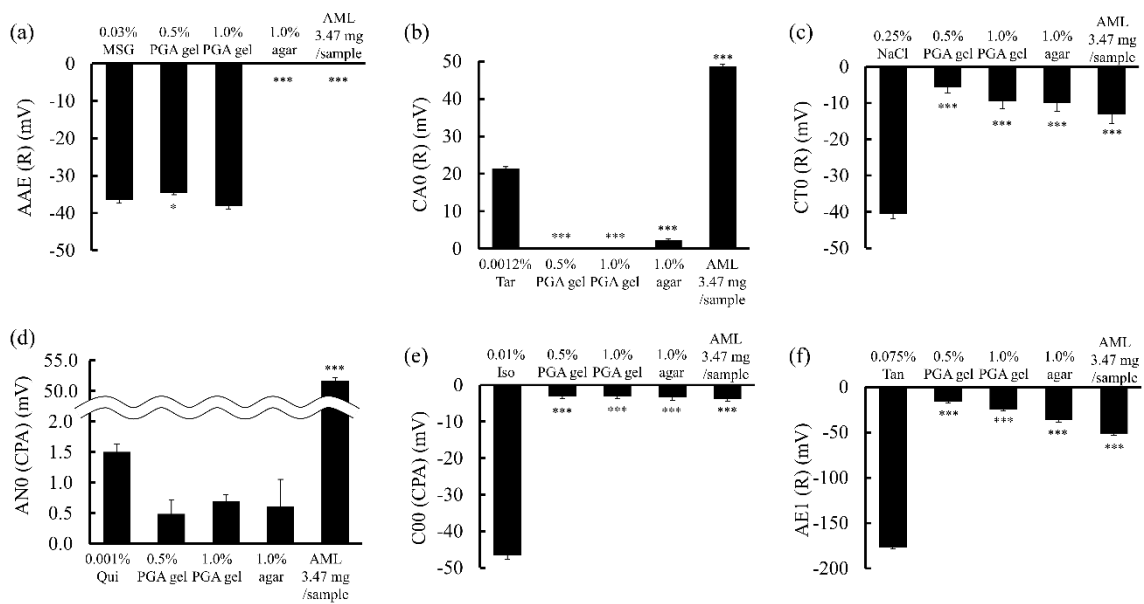


Fig. 12 Taste sensor outputs in response to PGA gel, agar and AML. (a) AAE, (b) CA0, (c) CT0, (d) AN0, (e) C00 and (f) AE1

$n=3$, mean \pm S.D. * $p<0.05$, *** $p<0.001$ vs control substance of each taste (Tukey's test)

PGA gel が最も高い応答性を示したのは、旨味に反応する AAE 膜であった (Fig. 12 (a)). その反応は、旨味の閾値とほぼ同等であり、AAE 膜を除いた他の CA0, CT0, AN0, C00 および AE1 センサ出力値は、閾値以下であった。この結果より、PGA gel は不快な味を呈さないため、経口製剤に適用可能であることが示唆された。一方、AML の味は、酸味および塩基性苦味に反応する CA0 膜および AN0 膜のセンサ出力値が閾値より高い値を示し、酸味はベシル酸に由来したと推測された。また、AML の苦味が AN0 膜で評価可能であることが示された。

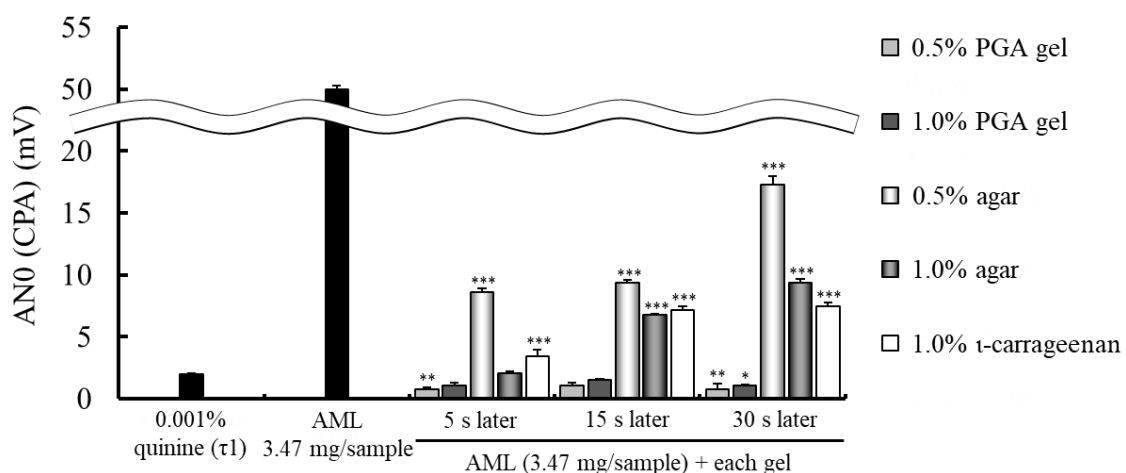


Fig. 13 Taste sensor outputs [AN0 (CPA)] in response to AML mixed with five different gels.

$n=3$, mean \pm S.D. * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$ vs 0.001% quinine solution (τ_1) (Tukey's test)

次に、0.5%および1.0%PGA gel, 0.5%および1.0%寒天, 1.0% ι -カラギーナンの各々のゲルとAMLの混合試料についてAMLの苦味抑制効果を評価した。実験方法については、口腔内に含む条件を想定して以下のように行った。各ゲル5 mLにAMLの1回あたりの服用量である3.47 mg (アムロジピンとして2.5 mg) を添加後、10秒間混合し、ナイロンメッシュバッグの底に移したものを精製水20 mL (37°C) にバッグ全体が水に浸るよう沈めた。溶液の容量は口腔内の最大容量を考慮した20 mLに設定した。浸漬させてから5秒、15秒、30秒後にバッグを引き上げ、濾過後の溶液を味覚センサにより測定した。また同じ試料を用いてHPLCによりAMLの溶出濃度を定量した。味覚センサによる結果をFig. 13, HPLCにより定量したAMLの溶出濃度をFig. 14に示した。

AMLのセンサ出力値はそれぞれのゲルとの混合により、有意に低下した。塩基性苦味の閾値である0.001%キニーネ塩酸塩溶液のANOセンサ出力値は、 1.99 ± 0.05 mVであり、0.5%および1.0%PGA gelと混合したAMLのセンサ出力値は、いずれの時間においても閾値と同等もしくはそれ以下であることが示された。

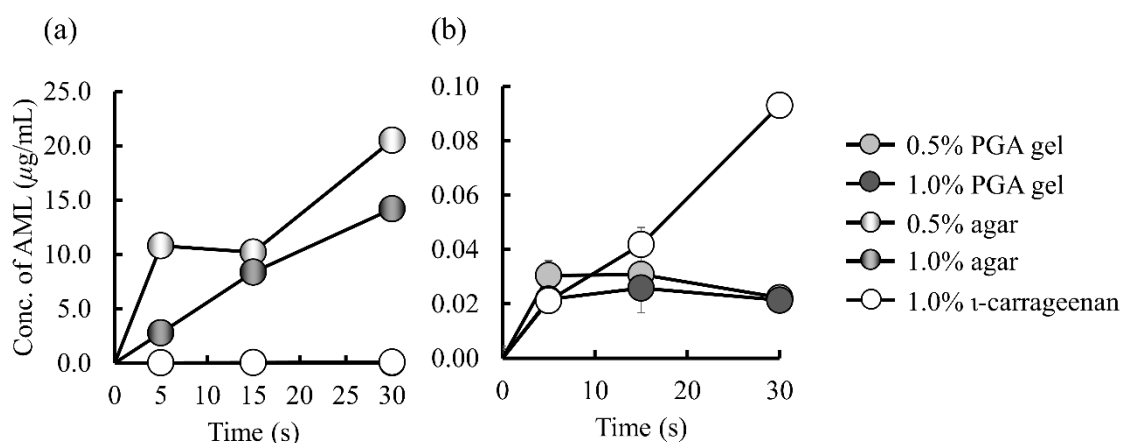


Fig. 14 (a) Determination of concentrations of AML eluted from five different gels; (b) An expansion of (a) at low concentrations.

$n=3$, mean \pm S.D.

また、各ゲルから溶出したAMLの濃度は、1.0%寒天および1.0% ι -カラギーナンとの混合において時間依存的に増加したことが確認された。0.5%寒天との混合においては、浸漬開始5秒後に 10.8 ± 0.4 $\mu\text{g/mL}$ のAMLが溶出し、15秒後までは変化がなく、30秒間で 20.5 ± 0.2 $\mu\text{g/mL}$ のAMLが溶出した。0.5%および1.0%PGA gelとの混合においては、5秒後に約0.03 $\mu\text{g/mL}$ のAMLが溶出し、30秒後まで溶出の変化は確認されなかった。AMLのセンサ出力値が0.5%および1.0%PGA gelとの混合により塩基性苦味の閾値程度まで低下したのは、PGA gelによってAMLの溶出が抑制されたことに起因することが考えられた。

第5節 ヒト官能試験によるAMLの苦味に及ぼす各種ゲルの影響

本節では、4節と同様の試料を用い、健康な6名の女性(31±9歳)をパネルとして、ヒト官能試験を行った。ヒト官能試験による苦味の評価は、前章と同様の方法で実施した。(武庫川女子大学倫理委員会承認 No. 19-19)。AMLの苦味強度は0.5%および1.0%PGA gelと1.0%t-カラギーナンとの混合によって低下し、その苦味強度は塩基性苦味の閾値と同等もしくはそれ以下であることが示された(Fig. 15 (a))。さらに、前節の実験で得られたセンサ出力値と本節で行ったヒト官能試験の結果より得られた実測苦味強度は有意な相関を示した($r=0.82$, Pearson product-moment correlation coefficient, $p<0.05$) (Fig. 15 (b))。

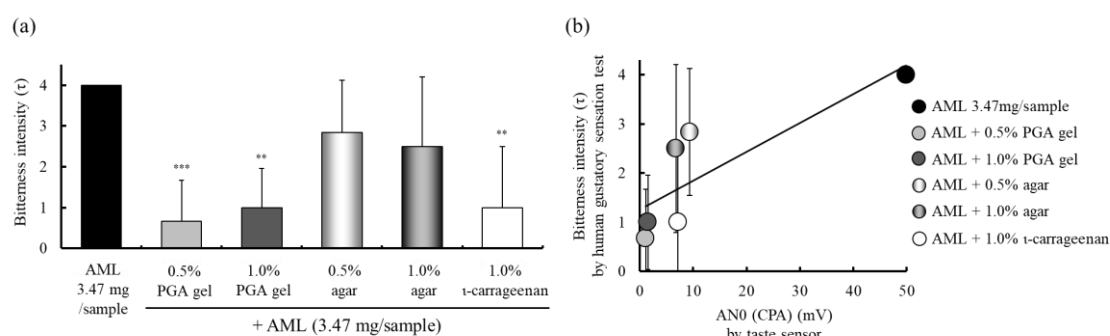


Fig. 15 (a) Bitterness intensity of AML mixed with five different gels measured by human gustatory sensation tests; (b) correlation between bitterness intensities measured by human gustatory sensation tests and taste sensor outputs [AN0 (CPA)] in response to AML mixed with the five gels.

$n=6$, mean \pm S.D. (a): ** $p<0.01$, *** $p<0.001$ vs AML 3.47 mg/sample (Tukey's test), (b): $r=0.82$, $p<0.05$ (Pearson product-moment correlation coefficient)

第6節 味覚センサによる各種薬物 (BEN, AMB, DIC, ETO) の苦味に及ぼす 0.5%PGA gel と 1.0%寒天の影響

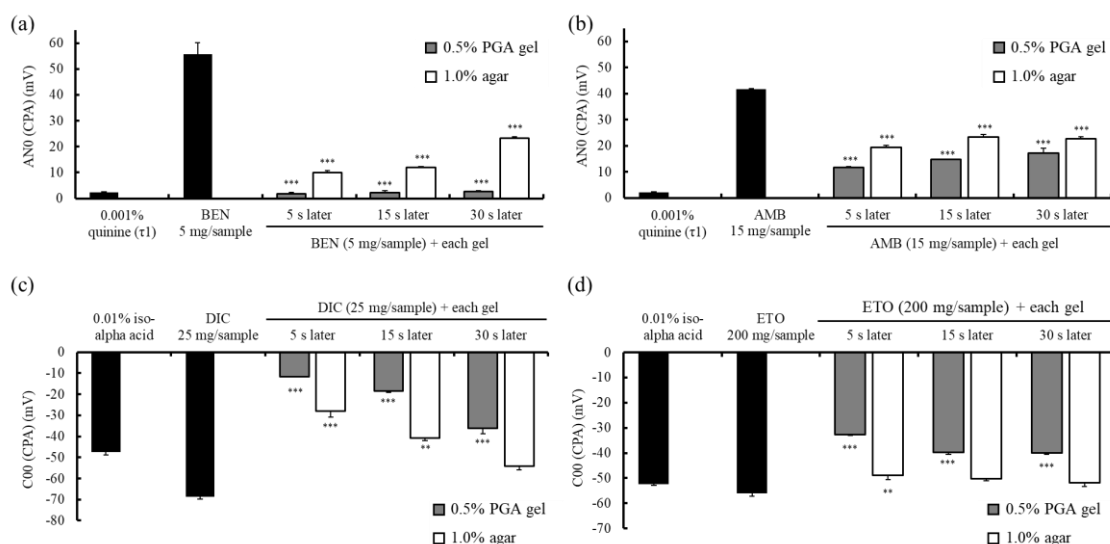


Fig. 16 The time-dependent increase in sensor outputs [AN0 (CPA)] of (a) BEN, (b) AMB and [C00 (CPA)] of (c) DIC, (d) ETO mixed with two different gels.

$n=3$, mean \pm S.D., ** $p<0.01$, *** $p<0.001$ vs control substance of each taste (Tukey's test)

AML の苦味が PGA gel によって抑制され、この苦味抑制が他の薬物においても同様な結果を示すか否かを確認するため、ゲルのテクスチャー評価 (本章 2 節) で許可基準 II を示した 0.5%PGA gel および 1.0%寒天を用いて塩基性官能基を有する薬物の BEN および AMB, 酸性官能基を有する薬物の DIC および ETO の苦味に及ぼす 2 種のゲルの影響を味覚センサにより評価した。当研究室では既にこれらの薬物が苦味を呈することを報告している^{38, 50, 51)}。BEN および AMB の苦味は AN0 膜, DIC および ETO の苦味は C00 膜を用いて測定した。使用した薬物量は 1 回あたりの服用量を考慮し、5 mg (BEN), 15 mg (AMB), 25 mg (DIC), 200 mg (ETO) に設定した。これらの結果は Fig. 16 に示した。

塩基性官能基を有する薬物の BEN および AMB のセンサ出力値は、各ゲルとの混合により有意に低下した。0.5%PGA gel は 1.0%寒天混合時と比較して、より高い抑制効果を示した。また、0.5%PGA gel と混合した BEN のセンサ出力値は閾値と同等もしくはそれ以下であることが示された。一方、酸性官能基を有する薬物の DIC および ETO においては、ETO と 1.0%寒天を混合した試料を除いて、ゲルとの混合が DIC および ETO のセンサ出力値を有意に低下させ、その値は閾値と同等もしくはそれ以下であることが示された。また、0.5%PGA gel は 1.0%寒天混合時と比較して、より高い苦味抑制効果を示した。これらの結果より、PGA gel による薬物の苦味抑制効果は AML 以外の薬物の苦味にも適用可能であることが示唆された。さらに、ゲルとの混合による AMB および DIC の苦味抑制効果の違いを、HPLC により定量した各薬物の溶出濃度から考察した (Fig. 17 (a) (b))。

AMB および DIC が 20 mL の溶液中に全て溶解したと仮定した濃度はそれぞれ 750 $\mu\text{g/mL}$, 1250 $\mu\text{g/mL}$ であり、0.5%PGA gel から 30 秒間で溶出した AMB の濃度は、 $4.19 \pm 0.02 \mu\text{g/mL}$ であることから全体の約 1/180 しか溶出していないことが確認された。一方、1.0%寒天から 30 秒間で溶出した AMB の濃度は、 $55.3 \pm 0.1 \mu\text{g/mL}$ であり、これは全体の約 1/14 が溶出したことを示している。DIC の場合、0.5%PGA gel から 30 秒間で溶出した DIC の濃度は、 $423 \pm 0 \mu\text{g/mL}$ であることから全体の約 1/3 も溶出したことが確認された。一方、1.0%寒天から 30 秒間で溶出した DIC の濃度は、 $643 \pm 0 \mu\text{g/mL}$ であり、これは全体の約 1/2 が溶出したことを示した。DIC と 1.0%寒天混合時の 30 秒間での DIC の溶出濃度は、AMB の溶出濃度の約 7 倍であったが、DIC と 0.5%PGA gel 混合時の 30 秒間での DIC の溶出濃度は、AMB の溶出濃度

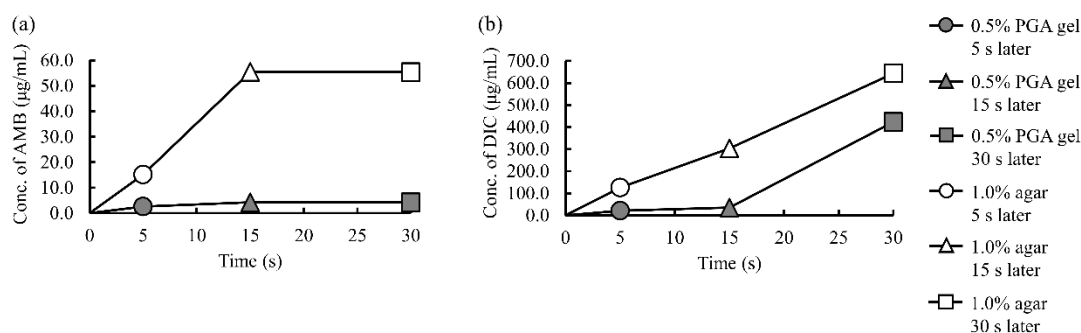


Fig. 17 Determination of concentrations of drugs eluted from two different gels. (a) AMB and (b) DIC
 $n=3$, mean \pm S.D.

の約 60 倍であることが確認された。この結果から、0.5%PGA gel 混合による苦味抑制効果は AMB 混合時の方が DIC 混合時と比較して大きいことが明らかとなり、塩基性官能基を有する薬物と酸性官能基を有する薬物の苦味抑制機序が異なることが推察された。

第 7 節 $^1\text{H-NMR}$ を用いた各種薬物 (AML, BEN, AMB, DIC, ETO) -PGA gel の分子間相互作用解析

本節では、 $^1\text{H-NMR}$ 測定により、AML の電子密度状態の変化による AML と PGA gel 間の分子間相互作用について解析し、PGA gel による AML の苦味抑制機序について推定した。 $^1\text{H-NMR}$ 測定は、1, 2 章と同様の方法で行った。測定試料は味覚センサー測定時と同じ質量比となるように AML:PGA gel=1:7, 1:14 とした。Table 3 に AML 単独試料および AML に PGA gel を添加した試料における AML の化学シフトを示した。AML の proton No. は、2 章 Fig. 9 と同じである。AML に PGA gel を添加した場合の AML の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルは、proton 12 のシグナルにおい

Table 3 Chemical shifts of each proton of AML, with or without PGA gel, obtained using $^1\text{H-NMR}$ in DMSO- d_6 .

proton	AML	AML : PGA gel = 1 : 7	AML : PGA gel = 1 : 14
1	1.103	1.100	1.100
2	3.977	3.976	3.976
3	5.310	5.311	5.310
4	7.297-7.339	7.281-7.339	7.282-7.339
5	7.220	7.209	7.209
6	7.128	7.117	7.117
7	7.272	7.260	7.258
8	3.505	3.504	3.504
9	2.296	2.300	2.304
10	—	—	—
11	4.565 4.697	4.544 4.683	4.556 4.681
12	3.655	3.612	3.607
13	3.074	2.994	2.981
14	—	—	—
15	7.619	7.610	7.608
16	7.297-7.339	7.281-7.339	7.282-7.339
17	7.297-7.339	7.281-7.339	7.282-7.339

て 3.655 ppm (AML 単独) から 3.612 ppm (AML:PGA gel=1:7), 3.607 ppm (AML:PGA gel=1:14) とそれぞれ 0.043, 0.048 ppm 高磁場側へシフトした。同様に、proton 13 のシグナルは 3.074 ppm (AML 単独) から 2.994 ppm (AML:PGA gel =1:7), 2.981 ppm (AML:PGA gel=1:14) とそれぞれ 0.080, 0.093 ppm 高磁場側へシフトした。これらの結果から、シグナルシフトの変化は PGA gel の添加によることが明らかとなり、高磁場側へのシグナルシフトは AML の proton 12 および 13 の電子密度が増大し、遮蔽化によって起きたことが示唆された。Lan らは、リポタンパク質にイブプロフェンを添加したところ、リポタンパク質分子内の窒素原子付近のプロトンのシグナルが、イブプロフェンの添加濃度依存的に高磁場シフトし、これはリポタンパク質とイブプロフェンとの疎水的および静電的相互作用を示すことを報告している⁵²⁾。また、高磁場側へのシグナルシフトは、CH- π 相互作用や π - π 相互作用など環電流の影響を受けて起こる⁵³⁾ との報告もある。以上より、PGA gel を AML に添加することで AML と PGA gel との間に分子間相互作用が生じている可能性が考えられ、その結果、AML の苦味センサー膜への吸着もしくは苦味受容体への結合を抑制し、センサ出力値もしくは苦味強度の低下が生じるという苦味抑制機序が推定された。

さらに, BEN, AMB, DIC および ETO それぞれに PGA gel を添加した試料の $^1\text{H-NMR}$ 測定を行った. 測定試料は味覚センサ測定時と同じ質

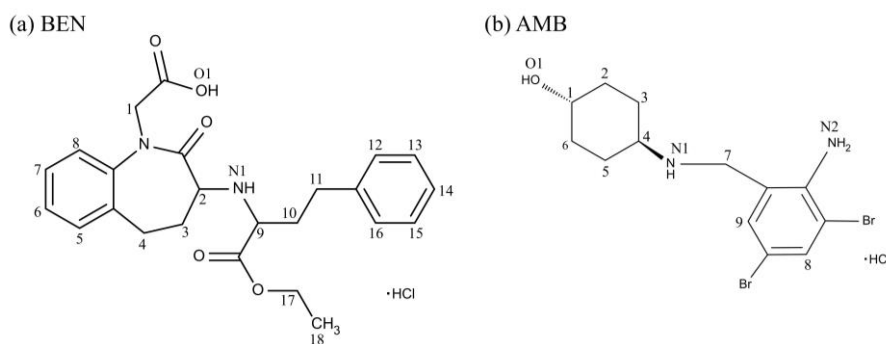


Fig. 18 The structures and proton numbers of (a) BEN and (b) AMB.

量比となるように BEN:PGA gel=1:5, AMB:PGA gel=1:1.67, DIC:PGA gel=1:1, ETO:PGA gel=1:0.125 とした. Fig. 18 に BEN および AMB の proton No.を示した. BEN に PGA gel を添加した $^1\text{H-NMR}$ スペクトルは, BEN の分子内に存在する窒素原子付近の proton 2 および 9 のシグナルが 3.736-3.828 ppm (BEN 単独) から 3.567-3.628 ppm (BEN:PGA gel =1:5) と高磁場側へシフトした. 同様に, AMB に PGA gel を添加した $^1\text{H-NMR}$ スペクトルは, AMB の分子内に存在する窒素原子付近の proton 4 のシグナルが 3.066 ppm (AMB 単独) から 2.776 ppm (AMB:PGA gel =1:1.67) へ, proton 7 のシグナルが 4.085 ppm (AMB 単独) から 3.927 ppm (AMB:PGA gel =1:1.67) へと高磁場側へシフトした. 一方, DIC および ETO それぞれに PGA gel を添加した場合の DIC および ETO の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルは, いずれのプロトンにおいても明らかなシフト変化を確認できなかった. したがって, 塩基性官能基を有する薬物の BEN および AMB は, AML と同様に PGA gel との間に分子間相互作用を生じている可能性が考えられた. これらは, PGA gel による AML の苦味抑制機序を支持する結果であった.

以上より, PGA gel による塩基性官能基を有する薬物 (AML, BEN, AMB) の苦味抑制には, 分子間相互作用による化学的苦味マスキングが関与していることが推定された. また, PGA gel は市販の服薬補助ゼリー製剤と同様にゲルが薬物を包むことで苦味センサ膜への吸着や苦味受容体への結合を阻害する物理的苦味マスキング^{54, 55)} 効果も認められ, その効果は本章で用いた塩基性・酸性官能基を有する全ての薬物において確認されたため, PGA gel による塩基性官能基を有する薬物 (AML, BEN, AMB) の苦味抑制には, 物理的苦味マスキングに加えて分子間相互作用による化学的苦味マスキングが寄与していることが示唆された.

第 8 節 小括

本章では, 合成した PGA gel が白色粉末であり, 300°C 付近で分解することを確認した. また, FT-IR スペクトルによって PGA のカルボキシ基と L-Lys のアミノ基が架橋し, アミド結合が形成されていることや, 乾燥状態の PGA gel の吸水率が既報に記載されている範囲内であることを確認した.

TPA 試験によって 5 種のゲルのテクスチャーを評価したところ, 0.5%PGA gel が「えん下困難者用食品」の許可基準 II に相当することが示された. また, PGA gel 中の AML が AML

単独の溶出性と差異がないことから PGA gel が AML のバイオアベイラビリティに影響しないことが示唆された。続いて、PGA gel の味評価では PGA gel が不快な味を示さなかったことから PGA gel が経口製剤に適用可能であることが示唆された。また、AML に 5 種のゲルを混合した試料について味覚センサ測定とヒト官能試験を行ったところ、AML の苦味は PGA gel によって有意に抑制されることが明らかとなった。この PGA gel による苦味抑制効果は、AML 特異的ではなく、AML と同じ塩基性官能基を有する薬物の BEN および AMB や酸性官能基を有する薬物の DIC および ETO でも生じることが確認され、酸性官能基を有する薬物より塩基性官能基を有する薬物において苦味をより効果的に抑制することが示された。さらに、これらの結果の違いを明らかにするために、¹H-NMR スペクトル解析を行ったところ、塩基性官能基を有する薬物である AML、BEN および AMB においては、PGA gel との間に分子間相互作用を生じている可能性が考えられ、その結果、薬物の苦味センサ膜への吸着もしくは苦味受容体への結合を抑制し、センサ出力値もしくは苦味強度の低下が生じるといふ苦味抑制機序が推定された。一方で、酸性官能基を有する薬物である DIC および ETO においては、¹H-NMR スペクトルによる分子間相互作用を確認することができなかった。

以上の結果より、塩基性官能基を有する薬物である AML、BEN および AMB の苦味抑制機序の一つは、分子間相互作用による化学的苦味マスキングであることが示唆された。さらに、ゲルが薬物を包むことで苦味センサ膜への吸着や苦味受容体への結合を阻害するという物理的苦味マスキング効果については本章で用いた塩基性・酸性官能基を有する全ての薬物において確認され、塩基性官能基を有する薬物に関しては、物理的苦味マスキングと薬物-PGA gel の分子間相互作用による化学的苦味マスキングの 2 つが苦味抑制機序に関わっていることが推察された。

アムロジピンベシル酸塩は、既に OD 錠が多く製の製薬会社から販売されているが、過去の当研究室の検討において、いくつかの後発医薬品が 30 秒以内の崩壊で苦味を呈することを示している⁷⁾。このことから、PGA gel は嚥下障害をもつ患者において、アムロジピンベシル酸塩の剤形の選択肢の一つとなりうると考えている。

PGA gel は、加熱やカチオンなどを必要とせず、短時間で吸水してゲル化が可能な新しいゲル化剤であり、製剤化した際に持ち運びや保存が簡便である。また、PGA gel は、嚥下補助だけでなく苦味抑制効果を有するため、高齢者の服薬アドヒアランス維持に寄与する経口製剤として有用な剤形となりうることを期待される。

第 4 章 総括

本博士論文において、臨床で問題となっており、高齢者にも頻用される塩基性薬物の ZOP、ESZ および AML の苦味に及ぼす様々な酸性物質の苦味抑制効果を味覚センサ測定およびヒト官能試験により評価し、¹H-NMR スペクトル解析により薬物-酸性物質間の苦味抑制機序について検討を行った。また、嚥下補助と苦味抑制の 2 つの性質を有する PGA gel については、物理化学的性質の評価、テクスチャー測定による嚥下のし易さの評価、味覚セン

サ測定およびヒト官能試験により PGA gel による薬物の苦味抑制効果を評価し、以下の結論を得た。

第1章では、ZOP 錠およびESZ 錠の苦味強度を味覚センサにより明らかにした。次に、ZOP 錠および ESZ 錠に 5 種の飲料を混合し、懸濁した試料について味覚センサ測定とヒト官能試験を行ったところ、スポーツ飲料、乳酸菌飲料およびオレンジジュースが両薬物の苦味を抑制することが明らかとなった。それら飲料に共通している成分であるクエン酸を ZOP に混合した試料について味覚センサで測定したところ、クエン酸の添加濃度依存的に ZOP の苦味を抑制することが明らかとなった。さらに、¹H-NMR スペクトル解析により、ZOP にクエン酸を添加することで ZOP 分子内の窒素原子とクエン酸に含まれるカルボキシ基から電離したプロトンとの間において分子間相互作用を生じ、その結果、ZOP の苦味センサ膜への吸着もしくは苦味受容体への結合を抑制し、センサ出力値もしくは苦味強度の低下が生じるという苦味抑制機序が推定された。また、ESZ は ZOP を光学分割して得られた S 体であることから、ESZ の苦味抑制機序は ZOP と同様であると考察した。クエン酸添加による ZOP および ESZ の薬効への影響は、これらの溶液の pH が最も低い場合で pH 4 程度であることや、一般的に薬物が胃内を通過する場合に pH 1.2 の環境下に曝されることを考慮すると、クエン酸によって ZOP および ESZ が分解されることは考え難く、薬効への影響はほとんどないと考察した。

ZOP 錠および ESZ 錠は経口投与直後に、口腔内で苦味を呈するだけではなく、服用からしばらく経過した翌朝などにおいても薬物が血中から唾液中に移行すること^{19,20}で再び苦味を呈することが報告されており、これらの苦味によるアドヒアランス低下が懸念されている。しかし、オレンジジュースのような酸性飲料に含まれているクエン酸が ZOP 錠および ESZ 錠の服用時に、効果的に苦味抑制できる可能性が明らかとなった。また、薬物が血中から唾液中に移行することで起こる翌朝などの苦味においては、臨床で一般的な対策として行われている歯磨きやうがいに加えて、クエン酸を含む飲食物など、クエン酸を口腔内に含むことで ZOP および ESZ の苦味抑制ができる可能性が考えられた。

第2章では、AML 単独および AML と配合される可能性のある 5 種の降圧薬単独の苦味評価において AML と BEN が苦味を呈することを明らかにした。また、AML に 5 種の薬物をそれぞれ混合した場合において、他方の降圧薬が AML の苦味に及ぼす影響を味覚センサで予測したところ、BEN は AML の苦味を増強し、VAL は AML の苦味を抑制する可能性を示した。さらに、味覚センサ測定とヒト官能試験の結果より、VAL が AML の苦味を添加濃度依存的に抑制することが明らかとなった。¹H-NMR スペクトル解析より、AML に VAL を添加することで AML 分子内の窒素原子と VAL 分子内のテトラゾリル基から電離したプロトンとの間において分子間相互作用を生じ、その結果、AML の苦味センサ膜への吸着もしくは苦味受容体への結合を抑制し、センサ出力値もしくは苦味強度の低下が生じるという苦味抑制機序が推定された。また、AML-VAL 混合溶液の pH 範囲内におけるそれぞれの薬物の pH プロファイルより、AML のイオン形分率および VAL 分子内のテトラゾリル基が負電

荷を有するイオン形分率が大きいことが示され、AML および VAL の $^1\text{H-NMR}$ スペクトル解析より得た AML のアミノ基と VAL のテトラゾリル基との間の分子間相互作用を支持する結果が得られた。

AML のようなカルシウム拮抗薬に ARB や ACE 阻害薬を併用することは、カルシウム拮抗薬の副作用である末梢性浮腫の発生率を減らすため、有用であると報告されている⁴⁰⁻⁴²⁾。さらに、AML-VAL 配合剤は安全かつ効果的に降圧目標を達成するとの報告もある^{43, 44)}。また、VAL は AML の苦味を抑制するため、AML-VAL 配合剤は高齢患者の間で問題となっているポリファーマシー改善に寄与するだけではなく、製剤の味マスキングの観点においても有用であることが明らかとなった。

第3章では、Murakami らの報告²⁹⁾に従って PGA gel を合成し、融点測定、FT-IR スペクトル、吸水率の測定より PGA gel の物理化学的性質を評価した。

TPA 試験によって5種のゲルのテクスチャーを評価したところ、0.5%PGA gel が「えん下困難者用食品」の許可基準Ⅱに相当することが示された。また、PGA gel 中の AML が AML 単独の溶出性と差異がないことから PGA gel が AML のバイオアベイラビリティに影響しないことが示唆された。続いて、PGA gel の味評価では、不快な味を示さなかったことから PGA gel が経口製剤に適用可能であることが示唆された。また、AML に5種のゲルを混合した試料について味覚センサ測定とヒト官能試験を行ったところ、AML の苦味は PGA gel によって有意に抑制されることが明らかとなった。この PGA gel による苦味抑制効果は、AML 特異的ではなく、AML と同じ塩基性官能基を有する薬物の BEN および AMB や酸性官能基を有する薬物の DIC および ETO でも起こることが確認され、酸性官能基を有する薬物より塩基性官能基を有する薬物において苦味をより効果的に抑制することが示された。これらの結果の違いを明らかにするために、 $^1\text{H-NMR}$ スペクトル解析を行ったところ、塩基性官能基を有する薬物の AML、BEN および AMB においては、PGA gel との間に分子間相互作用を生じている可能性が考えられ、その結果、薬物の苦味センサ膜への吸着もしくは苦味受容体への結合を抑制し、センサ出力値もしくは苦味強度の低下が生じるという苦味抑制機序が推定された。一方で、酸性官能基を有する薬物の DIC および ETO は、 $^1\text{H-NMR}$ スペクトルによる分子間相互作用を確認することができなかった。

以上の結果より、PGA gel による薬物の苦味抑制機序として、物性に関わらず薬物を PGA gel に内包することにより苦味センサ膜への吸着や苦味受容体への結合を阻害するという物理的な苦味マスキングに加え、特に塩基性官能基を有する薬物に対しては分子間相互作用による化学的苦味マスキングも関与することが示唆された。

学位申請者は、臨床で問題となっており、高齢者にも頻用される ZOP、ESZ および AML の苦味に対して飲料、配合薬、添加剤と様々な酸性物質が苦味抑制効果を示すことを明らかにした。また、その苦味抑制機序として、薬物-酸性物質間の分子間相互作用が寄与していることが推定された。さらに、PGA gel が苦味抑制と嚥下補助の2つの性質を有し、高齢者

の服薬アドヒアランス維持に寄与する可能性が考えられ、苦味抑制と嚥下補助を併せ持った新しい剤形として、今後の製剤開発に貢献することが期待される。

参考文献

- 1) 赤瀬 朋秀, *老年医学*, **56**, 505-509 (2018)
- 2) 大井 一弥, *老年医学*, **56**, 451-453 (2018)
- 3) “高齢者の医薬品適正使用の指針 総論編”, 厚生労働省, 2018年5月
- 4) Kakino Y., Hishikawa Y., Onodera R., Tahara K., Takeuchi H., *Chem. Pharm. Bull.*, **65**, 1035-1044 (2017)
- 5) 谷口 裕重, 真柄 仁, 井上 誠, *静脈経腸栄養*, **28**, 1069-1074 (2013)
- 6) 馬木 良文, 野崎 園子, 杉下 周平, 椎本 久美子, 橋口 修二, 乾 俊夫, 足立 克仁, *臨床神経学*, **49**, 90-95 (2009)
- 7) Uchida T., Yoshida M., Hazekawa M., Haraguchi T., Furuno H., Teraoka M., Ikezaki H., *J. Pharm. Pharmacol.*, **65**, 1312-1320 (2013)
- 8) Tokuyama E., Matsunaga C., Yoshida K., Mifsud J.C., Irie T., Yoshida M., Uchida T., *Chem. Pharm. Bull.*, **57**, 382-387 (2009)
- 9) 星野 智祥, *日本プライマリ・ケア連合学会誌*, **38**, 228-242 (2015)
- 10) 山本 浩一, *日本臨床*, **76**, 1320-1325 (2018)
- 11) 小曾根 基裕, 黒田 彩子, 伊藤 洋, *日本老年医学会雑誌*, **49**, 267-275 (2012)
- 12) 土生川 光成, 内村 直尚, *ねむりとマネージメント*, **6**, 21-24 (2019)
- 13) サノフィ株式会社, アモバン®錠 7.5 添付文書, 2019年6月
- 14) エーザイ株式会社, ルネスタ®錠 2 mg 添付文書, 2019年8月
- 15) Walsh J.K., Krystal A.D., Amato D.A., Rubens R., Caron J., Wessel T.C., Schaefer K., Roach J., Wallenstein G., Roth T. *Sleep*, **30**, 959-968 (2007)
- 16) Roth T., Price J.M., Amato D.A., Rubens R.P., Roach J.M., Schnitzer T.J., *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, **11**, 292-301 (2009)
- 17) Kirkwood C., Breden E., *Nat Sci Sleep*, **2**, 151-158 (2010)
- 18) Ancoli-Israel S., Krystal A.D., McCall W.V., Schaefer K., Wilson A., Claus R., Rubens R., Roth T., *Sleep*, **33**, 225-234 (2010)
- 19) Caille G., du Souich P., Spénard J., Lacasse Y., Vezina M., *Biopharm. Drug Dispos.*, **5**, 117-125 (1984)
- 20) Doty R.L., Treem J., Tourbier I., Mirza N., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **94**, 312-318 (2009)

- 21) 高木 彰紀, 久保 理絵, 地引 綾, 青森 達, 鈴木 小夜, 中村 智徳, *医療薬学*, **43**, 492-501 (2017)
- 22) 石光 俊彦, 本多 勇晴, 八木 博, *医学のあゆみ*, **260**, 463-469 (2017)
- 23) 高血圧治療ガイドライン 2019, 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会
- 24) 勝谷 友宏, *医学のあゆみ*, **260**, 471-476 (2017)
- 25) 沢井製薬株式会社, アムロジピン OD 錠「サワイ」添付文書, 2017 年 5 月
- 26) 第一三共エスファ株式会社, アムロジピン OD 錠「NS」医薬品インタビューフォーム, 2017 年 6 月
- 27) Ishizaka T., Okada S., Takemoto E., Tokuyama E., Tsuji E., Mukai J., Uchida T., *Chem. Pharm. Bull.*, **55**, 1452-1457 (2007)
- 28) 岩本 美絵, 宇山 浩, 成 文喜, *生産と技術*, **65**, 68-70 (2013)
- 29) Murakami S., Aoki N., Matsumura S., *Polym. J.*, **43**, 414-420 (2011)
- 30) 山縣 誉志江, 酒井 美由季, 栢下 淳, *日本摂食・嚥下リハビリテーション学会雑誌*, **16**, 140-147 (2012)
- 31) Yoshida M., Kojima H., Uda A., Haraguchi T., Ozeki M., Kawasaki I., Yamamoto K., Yano I., Hirai M., Uchida T., *Chem. Pharm. Bull.*, **67**, 404-409 (2019)
- 32) Buscemi N., Vandermeer B., Friesen C., Bialy L., Tubman M., Ospina M., Klassen T.P., Witmans M. *J. Gen. Intern. Med.*, **22**, 1335-1350 (2007)
- 33) Huedo-Medina T.B., Kirsch I., Middlemass J., Klonizakis M., Siriwardena A.N., *BMJ.*, **345**, e8343 (2012)
- 34) Lee HW., Kim YH., Kim YH., Lee GH., Lee MY., *Int. J. Clin. Exp. Med.*, **7**, 2053-2059 (2014)
- 35) Katsuragi Y., Mitsui Y., Umeda T., Otsuji K., Yamasawa S., Kurihara K., *Pharm. Res.*, **14**, 720-724 (1997)
- 36) Haraguchi T., Yoshida M., Hazekawa M., Uchida T., *Chem. Pharm. Bull.*, **59**, 536-540 (2011)
- 37) Ogata T., Tanaka D., Ozeki T., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **40**, 1084-1091(2014)
- 38) Kojima H., Nakamura S., Haraguchi T., Yoshida M., Habara M., Ikezaki H., Uchida T., *J. Pharm. Pharmacol.*, **71**, 1384-1392 (2019)
- 39) 池田 浩人, 森脇 英恵, 湯川 美穂, 岩瀬 由紀子, 安藝 初美, *YAKUGAKU ZASSHI*, **130**, 1589-1595 (2010)
- 40) Kang WY., Seong SJ., Ohk B., Gwon MR., Kim BK., La S., Kim HJ., Cho S., Yoon YR., Yang DH., Lee HW., *Drug. Des. Devel. Ther.*, **12**, 545-553 (2018)
- 41) Visco V., Finelli R., Pascale AV., Giannotti R., Fabbricatore D., Ragosa N., Ciccarelli M., Iaccarino G., *Transl. Med. UniSa.*, **16**, 17-23 (2017)

- 42) Mancia G., Cha G., Gil-Extremera B., Harvey P., Lewin AJ., Villa G., Kjeldsen SE., *J. Hum. Hypertens.*, **31**, 178-188 (2017)
- 43) Assaad-Khall SH., Nashaat N., *Drugs. Real. World. Outcomes.*, **3**, 307-315 (2016)
- 44) Karpov Y., Dongre N., Vigdorichik A., Sastravaha K., *Adv. Ther.*, **29**, 134-147 (2012)
- 45) Kojima H., Haraguchi T., Ikegami S., Nishikawa H., Yoshida M., Ozeki M., Kawasaki I., Uchida T., *Chem. Pharm. Bull.*, **67**, 1284-1292 (2019)
- 46) Kojima H., Haraguchi T., Ikegami S., Nishikawa H., Yoshida M., Ozeki M., Kawasaki I., Uchida T., *Pharmacology & Pharmacy.*, **10**, 427-444 (2019)
- 47) Tanimoto H., Mori M., Motoki M., Torii K., Kadowaki M., Noguchi T., *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **65**, 516-521 (2001)
- 48) Tanimoto H., Fox T., Eagles J., Satoh H., Nozawa H., Okiyama A., Morinaga Y., Fairweather-Tait S. J., *J. Am. Coll. Nutr.*, **26**, 645-649 (2007)
- 49) Kobayashi Y., Habara M., Ikezaki H., Chen R., Naito Y., Toko K., *Sensors*, **10**, 3411-3443 (2010)
- 50) Uchida T., Sugino Y., Hazekawa M., Yoshida M., Haraguchi T., *Chem. Pharm. Bull.*, **60**, 949-954 (2012)
- 51) Yoshida M., Haraguchi T., Uchida T., *Chem. Pharm. Bull.*, **62**, 1252-1258 (2014)
- 52) Lan W., Zhu H., Zhou Z., Ye C., Liu M., *Chem. Phys. Lipids.*, **148**, 105-111 (2007)
- 53) Haino T., Hirai Y., Ikeda T., Saito H., *Org. Biomol. Chem.*, **25**, 4164-4170 (2013)
- 54) 都甲潔, 内田享弘, 食品・医薬品の味覚修飾技術 pp. 190
- 55) Tsuji E., Uchida T., Fukui A., Fujii R., Sunada H., *Chem. Pharm. Bull.*, **54**, 310-314 (2006)