

博士論文要旨

経口ゼリー剤の新形態 ドライゼリーに関する研究

垣野 由佳理

日本においてゼリーは嚥下しやすい物性の食品として認知され、嚥下が苦手な高齢者の栄養補助食品から乳幼児の菓子類にいたるまで、多くの食品が販売されている。医薬品においては、1995年に初めて経口ゼリー剤が発売されて以来、2011年の第十六改正日本薬局方製剤総則への収載を経て、現在70品目程度の製造販売承認が取得されている。

経口ゼリー剤は水を必要とせず服用でき、携帯性に優れていること、服用しやすいかたさに調整できること、拒薬対策としても有用であることなどのメリットがある。しかし、経口ゼリー剤は通常、製剤中に水を含み、製造工程では熱を加えるため、水や熱に弱い薬物については製剤化が難しい。また、通常の固形製剤と比較するとかさ高く、微生物制御等の観点から大入り容器からの小分けや分包品の分割調剤には向かないなどの課題がある。こうした経口ゼリー剤の課題を解決するため、保存時は水を含まず、服薬直前に水を加えるだけで経口ゼリー剤となる用時調製タイプの新規な剤形（ドライゼリー）を創製するために研究を行った。

1. 新剤形ドライゼリーの創製とそのゲル化に及ぼす影響因子

ドライゼリーのゲル基剤としては、食経験が長く安全な食品素材であり、医薬品添加物としても多くの研究と実績があるローメトキシル（LM）ペクチンを用いた。種々の検討に基づき、LMペクチンの他、グルコノ- δ -ラクトン（GDL）、第二リン酸カルシウム（DCPH）、スクロースを処方した系において目的を達成できることを見出した。LMペクチンは、カルシウムイオンなどの2価の金属カチオンの存在下でゲル化するが、ゼリー物性のコントロールにはGDLによるカルシウムイオン生成速度制御が重要であることを明らかにした。

2. ドライゼリーの機能評価

LMペクチンをゲル基剤とした場合、水に含まれる金属イオンがゲル化を阻害することがある。本研究の最適処方を用いれば、硬水（硬度約304mg/L）であってもゲル化は可能でかたさも変化しないことを見出した。また、水の添加量を変えれば目的のかたさにコントロールできることも明らかにした。さらに、水を添加後、経時的なかたさの変化が観察されたが、その変化は薬物の溶出性に影響を及ぼさないことを確認した。

3. ドライゼリーの顆粒化検討および物性の評価

ドライゼリーの分包化等の調剤時の取り扱い、生産性および原薬の溶出制御を目的とし、製剤を顆粒化することを試みた。湿式造粒と乾式造粒の両者を検討した結果、いくつかの造粒品では医療機関で取り扱いやすい流動性が付与された顆粒剤とできることが確認できた。得られた顆粒剤は分包後の安定性評価においても製剤として実用化に耐えうる安定性を有していた。さらに顆粒化によって、従来のゼリー剤では難しかった薬物の溶出特性を制御することができた。本顆粒剤から調製したゼリーは、基準・指針で示されている嚥下困難者の誤嚥や窒息を防ぐ物性であり、また離乳中期（月齢7～8ヶ月）以降の乳幼児が服用可能な物性として設計することができた。

以上、服薬直前に水を加えるだけで経口ゼリー剤となる用時調製の新規な剤形の検討を行い、LMペクチンをゲル基材とした場合の最適処方を見出した。また、最適処方の顆粒は、調剤しやすい顆粒物性で、飲み込みやすいゼリー物性であることを確認した。これらの研究成果は、患者中心の新たな剤形としてのドライゼリーの開発を大きく促進する知見と言える。

論文審査結果の要旨

氏名（本籍）	垣野 由佳理 (大阪府)
学位の種類	博士（薬科学）
学位記番号	甲 第 1 5 号
学位授与年月日	平成 3 0 年 9 月 2 5 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当者
学位論文の題名	経口ゼリー剤の新形態 ドライゼリーに関する研究
論文審査委員	(主査) 杉山 正
	(副査) 北市 清幸
	(副査) 笹井 泰志

本研究は、水を必要とせず服用できる経口ゼリー剤の利点を生かし、携帯時のかさ高さの欠点を補った、用時調製タイプの新規な剤形（ドライゼリー）の創製を行ったものである。まず、ドライゼリーのゲル基剤として、ローメトキシル（LM）ペクチンを含む最適処方を見出し、ゲル化に影響を及ぼす重要な因子はLMペクチンの濃度とメトキシル化度であることを明らかにした。また、この最適処方を用いれば水に含まれる金属イオンによってゲル化は阻害されないことを見出した。また、水の添加量を変えれば目的のかたさにコントロールできることを明らかにした。さらに、かたさの変化は薬物の溶出性に影響を及ぼさないことを確認した。次にドライゼリーの調剤時の取り扱い、生産性および原薬の溶出制御を目的として製剤を顆粒化することを試み、流動性が付与され、実用化に耐えうる安定性を有する顆粒化に成功した。この顆粒剤は従来のゼリー剤では難しかった薬物の溶出特性を制御することができた。本顆粒剤から調製したゼリーは、嚥下困難者の誤嚥・窒息を防ぐ物性、離乳中期以降の乳幼児が飲み込みやすい物性を有しており、臨床応用が期待される。以上のように、本研究は患者中心の新たな剤形としてのドライゼリーの開発を大きく促進する知見を提示しており、博士（薬科学）の論文として価値あるものと認める。