

平成 3 0 年度 学 位 論 文

論 文 題 目

〈邦 文〉

セルフメディケーション推進に向けたスイッチ OTC 医薬品
および健康食品の適正使用に関する研究

〈欧 文〉

Study on Appropriate Use of Rx-to-OTC Switched Drug
Products and the Dietary Supplements to Promote Self-
medication

名城大学大学院 薬学研究科 薬学専攻 博士課程

氏 名

齐藤 佑治

目次

序論	1
第1章 Famotidine 含有 OTC 医薬品の溶出挙動の評価	
第1節 緒言	3
第2節 実験方法	4
1. 試料	4
2. 溶出試験	5
3. 溶出試験液中の FAM 濃度測定法	5
4. 溶出ラグ時間の算出方法	5
5. 溶解速度定数の算出方法	6
6. f_2 関数による溶出挙動の類似性の判定	6
7. 統計処理法	6
第3節 結果	7
1. 溶出挙動	7
2. 溶出ラグ時間および溶解速度定数	7
3. 溶出挙動の類似性	7
4. 各製剤の溶出挙動に対する溶出試験液の影響	8
第4節 考察	12
第5節 小括	14
第2章 口腔内崩壊錠である Famotidine 含有 OTC 医薬品の溶出挙動および ラットに経口投与後の血漿中濃度推移に基づいた製剤評価	
第1節 緒言	15
第2節 実験方法	17
1. 試料	17
2. 溶出試験	17
3. ラットに FAM 口腔内崩壊錠経口投与後の血漿中 FAM 濃度推移	18
4. 薬物濃度測定法	18
4-1. 溶出試験液中の FAM 濃度測定法	18

4-2.	血漿中の FAM 濃度測定法	18
5.	溶解速度定数の算出	19
6.	薬物速度論的パラメータ解析法	19
7.	統計処理法	19
第3節	結果	20
1.	溶出挙動	20
2.	溶解速度定数	20
3.	ラットに経口投与後の血漿中 FAM 濃度推移	20
第4節	考察	23
第5節	小括	25
第3章	ハウレンソウ由来健康食品チラコイドが薬物経口投与後の体内動態に及ぼす影響	
第1節	緒言	26
第2節	実験方法	28
1.	試料	28
2.	チラコイドに含まれる金属の定量	28
3.	<i>In vitro</i> における薬物とチラコイドの物理化学的相互作用の検討	28
3-1.	チラコイドと CPFX の物理化学的相互作用の検討	28
3-2.	チラコイドと LVFX、TC、APAP、TP、CEX、CEZ の物理化学的相互作用の検討	28
4.	ラットにおけるチラコイドが薬物の体内動態に及ぼす影響	29
4-1.	実験動物	29
4-2.	薬液の調製	29
4-3.	ラットにおける GF および IM の吸収過程に及ぼすチラコイドの影響	29
4-4.	ラットにおける CPFX の吸収過程に及ぼすチラコイドの影響	30
5.	薬物濃度測定法	30
5-1.	上清中の CPFX、LVFX、TC、APAP、TP、CEX、CEZ 濃度測定法	30
5-2.	血漿中の GF、IM、CPFX 濃度測定法	31
6.	薬物速度論的パラメータ解析法	32

7.	統計処理法	32
第3節	結果	33
1.	GF および IM の吸収過程に及ぼすチラコイドの影響	33
2.	チラコイド中の Ca、Al、Fe、Mg、Cu、Zn 含量	33
3.	<i>In vitro</i> におけるチラコイドと CPFEX の物理化学的相互作用	33
4.	<i>In vitro</i> におけるチラコイドと LVFX、TC、APAP、TP、CEX、CEZ の物理化学的相互作用	33
5.	CPFEX の吸収過程に及ぼすチラコイドの影響	33
第4節	考察	39
第5節	小括	41
	総括	42
	謝辞	44
	参考文献	45

論文目録

本学位論文は以下の学術雑誌に掲載された論文を基礎としたものである。

- 1) 斉藤佑治, 安達直生, 加藤美紀, 灘井雅行: ファモチジン含有一般用医薬品の溶出挙動の評価. *YAKUGAKU ZASSHI*, 138, 843-851 (2018).
- 2) 斉藤佑治, 浅野由佳, 加藤美紀, 灘井雅行: 溶出挙動およびラットに経口投与後の血漿中濃度推移に基づいた一般用 Famotidine 口腔内崩壊錠の製剤評価. *薬局薬学*, (in press).
- 3) Yuji Saito, Tomoaki Usami, Miki Katoh, and Masayuki Nadai: Effects of Thylakoid-Rich Spinach Extract on the Pharmacokinetics of Drugs in Rats. *Biol. Pharm. Bull.*, 42, 103-109 (2019).

序論

我が国では、総人口に占める 65 歳以上の高齢者の割合（高齢化率）は世界に類をみない速さで上昇し、平成 22（2010）年には高齢化率が 23%に達する超高齢社会となっている¹⁾。この社会の高齢化に加え、疾病構造の変化、新しい治療法、治療薬の開発などの要因により医療費が高騰し、社会問題となっている。このような背景から、平成 25（2013）年に閣議決定された「日本再興戦略」では、医療費高騰の抑制策の 1 つとして、セルフメディケーションを推進することを掲げている²⁾。また、セルフメディケーションの推進に向けて、「「日本再興戦略」改訂 2014」では、医療用医薬品の有効成分を OTC 医薬品に転用したスイッチ OTC 医薬品の利用を促進することが記されており³⁾、平成 29（2017）年からはスイッチ OTC 医薬品を対象とするセルフメディケーション税制が施行されるなど、社会的な対応が進められている⁴⁾。したがって、セルフメディケーションの推進にあたって、スイッチ OTC 医薬品に対する期待は大きい。

スイッチ OTC 医薬品の供給・需要拡大に関心が向けられる一方で、スイッチ OTC 医薬品の適正使用に必要な製剤特性に関する情報は十分でない。すなわち、スイッチ OTC 医薬品については、医療用医薬品と同一成分であるにもかかわらず、各製剤を比較検討するための溶出挙動および生物学的同等性に関するデータが提供されていない。経口投与された固形製剤は消化管内での製剤の崩壊と、主薬の溶出を経た後、消化管から吸収され、全身循環血中に移行して薬効を示す。そのため、スイッチ OTC 医薬品製剤の溶出性ならびに経口投与後の血中濃度時間推移は、スイッチ OTC 医薬品の有効性、安全性に関連する重要な情報である。また、スイッチ OTC 医薬品製剤間の溶出性や血中濃度時間推移の差異が明らかとなれば、消費者が適切なスイッチ OTC 医薬品製剤を選定するために必要な助言を、薬剤師が科学的根拠に基づいて行うことが可能となる。したがって、スイッチ OTC 医薬品製剤の製剤特性を明らかにすることは、薬剤師がスイッチ OTC 医薬品製剤の適正使用を推進するうえで極めて重要である。

その一方で、生活習慣病予防を背景に国民の健康意識は高まり、セルフメディケーションの一環として健康食品の利用が増加している。平成 24（2012）年に消費者庁の主導により実施された「消費者の「健康食品」の利用に関する実態調査（アンケート調査）」では、我が国に居住する 20 から 79 歳までの男女のうち約 60%が健康食品を利用しており、そのうち約 34%が医師から処方された医薬品と併用していることが報告されている⁵⁾。また、平成 25（2013）年に内閣府消費者委員会でもまとめられた報告書「「健康食品」の表示等の在り方に関する建議」では、薬局における医薬品の調剤および販売の機会に、薬剤師が患者より健康食品の摂取状況を聴取

し、医薬品との相互作用、過剰摂取等について、注意喚起を行うことの必要性が示されている⁶⁾。現在までに、健康食品と医薬品の併用が問題となった事例はいくつか存在し、セント・ジョーンズ・ワート服用に伴う血中 cyclosporine 濃度の低下⁷⁾、最近では、クランベリージュースエキス服用による血中 tacrolimus 濃度の低下⁸⁾、ターメリック服用に伴う血中 tacrolimus 濃度の上昇⁹⁾が報告されている。したがって、健康食品の適正使用にあたっては、薬剤師による医薬品との相互作用に関する情報提供が不可欠である。しかし、市中では、新たな多くの健康食品が開発、販売されていることから、今後も健康食品と医薬品の相互作用が問題となる例が増加すると考えられる。

このような背景から、本研究では、セルフメディケーションを推進するためのスイッチ OTC 医薬品ならびに健康食品の適正使用に関する情報提供を目的とし、スイッチ OTC 医薬品の製剤特性を、溶出挙動ならびに経口投与後の体内動態を指標として評価するとともに、健康食品の摂取が薬物の体内動態に及ぼす影響について検討した。

第 1 章では、使用頻度の高い胃腸薬の 1 つとして、famotidine (FAM) を主成分とするスイッチ OTC 医薬品 4 製剤（糖衣錠）について、医療用医薬品製剤も含めて、生理的条件下の pH (pH 1.2、pH 4.0、pH 6.8) を示す試験液ならびに水での溶出挙動を比較検討した。また、第 2 章では、FAM を含む口腔内崩壊錠であるスイッチ OTC 医薬品 2 製剤および医療用医薬品製剤について、pH 1.2 試験液、pH 6.8 試験液、水での溶出挙動を明らかにするとともに、各製剤をラットに経口投与した後の血漿中濃度時間推移に基づいて、製剤からの溶出性と経口投与後の吸収挙動の関係について検討した。

第 3 章では、ダイエット効果を期待した健康食品であるチラコイドに着目し、チラコイドの摂取が難溶性薬物である griseofulvin (GF) および indomethacin (IM)、金属イオンとキレートを形成する ciprofloxacin (CPFX) の体内動態に及ぼす影響についてラットを用いて検討した。

第1章 Famotidine 含有 OTC 医薬品の溶出挙動の評価

第1節 緒言

スイッチ OTC 医薬品はセルフメディケーションにおいて重要な役割を担っている。しかし、現状では、薬剤師が患者への情報提供や製剤評価に活用できる資料は、患者自身も閲覧することが可能な添付文書のみである。すなわち、医療用医薬品と同じ医薬品を含有するスイッチ OTC 医薬品については、医療用医薬品とは異なり、溶出挙動等の生物学的同等性に関連するデータが提供されていない。このような状況から、スイッチ OTC 医薬品の適正使用の推進に必要な製剤特性に関する情報は十分とはいえない。

同一の有効成分を含有する医薬品が複数の製薬会社から異なった銘柄で販売されている例は数多く知られている。一方、その医薬品の銘柄により治療効果が異なるという報告も数多く認められる。我が国ではこれまでに、特発性血小板減少性紫斑病の患者が服用した prednisolone 錠において先発医薬品と後発医薬品の効果が異なったという報告¹⁰⁾、danazol 製剤の後発医薬品を投与した群で血中濃度－時間曲線下面積（AUC）、最高血中濃度（C_{max}）が先発医薬品と比べて有意に低値を示した報告^{11, 12)}がなされている。また国外では、levothyroxine の治療効果が銘柄間で異なることが報告されている¹³⁾。これらの報告における治療効果や血中濃度の差は、製剤からの主薬の溶出挙動の差異に起因するものと考えられている。また近年では、OTC 医薬品についても製剤間で溶出挙動の差異が認められたことが報告されている^{14, 15)}。したがって、OTC 医薬品製剤からの薬物溶出挙動を評価することは、セルフメディケーションを有効かつ安全に推進するために不可欠であると考えられる。

H₂受容体拮抗薬である FAM は、我が国において 1997 年にスイッチ OTC 医薬品として承認を受け、第 1 類医薬品の中でも使用頻度の高い胃腸薬の成分の 1 つである。一方、FAM の H₂受容体の拮抗を介した胃酸分泌抑制作用は血漿中濃度に依存することが報告されている¹⁶⁾。また、FAM は酸性条件下で速やかに分解することが知られている¹⁷⁾。したがって、FAM を主成分とするスイッチ OTC 医薬品製剤の有効性、安全性を確保するためには、製剤からの溶出挙動を把握することが求められる。

そこで本章では、FAM を主成分とする 4 つのスイッチ OTC 医薬品製剤および比較対象として医療用医薬品製剤（ethical drug、ED）について、種々の試験液を用いて溶出試験を行い、製剤からの溶出挙動を指標として製剤特性の差異を評価した。

第2節 実験方法

1. 試料

実験には FAM のスイッチ OTC 医薬品製剤としてガスター10[®] (G10) (第一三共ヘルスケア株式会社、東京)、ファモチジン錠「クニヒロ」[®] (K) (皇漢堂製薬株式会社、尼崎)、ベッセン H2[®] (B) (新新薬品工業株式会社、富山)、ニチブロック 10[®] (N) (新新薬品工業株式会社、富山) を、また ED として、ガスター[®]錠 10 mg (アステラス製薬株式会社、東京) を用いた。いずれも FAM を 10 mg 含有した糖衣錠であった。使用したスイッチ OTC 医薬品製剤および ED の製造番号、製造販売業者および添付文書に示されている添加物を Table 1 に示した。また FAM の標準品には和光純薬工業株式会社 (大阪) のものを用い、その他の試薬はすべて市販の特級品を使用した。

Table 1. List of FAM Sugar Coated Tablets Used

Drug	Lot. No.	Manufacturer	Additive agent*
G10	A02AT	Daiichi Sankyo Healthcare Co., Ltd.	dibasic calcium phosphate, cellulose, lactose, <u>hydroxypropylcellulose</u> , <u>corn starch</u> , anhydrous silicic acid, <u>calcium stearate</u> , <u>sucrose</u> , calcium lactate, <u>macrogol</u> , <u>titanium oxide</u> , <u>talc</u> , <u>carnauba wax</u>
K	ZEK402	Kokando Pharmaceutical Co., Ltd.	<u>lactose hydrate</u> , <u>corn starch</u> , cellulose, <u>hydroxypropylcellulose</u> , hypromellose, <u>macrogol</u> , <u>titanium oxide</u> , <u>sucrose</u> , <u>talc</u> , powdered acacia, povidone, <u>carnauba wax</u> , magnesium stearate
B	B401	Shinshin Pharmaceutical Co., Ltd.	<u>lactose hydrate</u> , partly pregelatinized starch, povidon, carmellose calcium, magnesium stearate, polyvinyl acetal diethyl aminoacetate, <u>sucrose</u> , precipitated calcium carbonate, <u>talc</u> , powdered acacia, <u>titanium oxide</u> , <u>gelatin</u> , <u>carnauba wax</u> , white beeswax
N	F501	Shinshin Pharmaceutical Co., Ltd.	<u>lactose hydrate</u> , partly pregelatinized starch, povidon, carmellose calcium, magnesium stearate, polyvinyl acetal diethyl aminoacetate, <u>sucrose</u> , precipitated calcium carbonate, <u>talc</u> , powdered acacia, <u>titanium oxide</u> , <u>gelatin</u> , <u>carnauba wax</u> , white beeswax
ED	N010R01	Astellas Pharm Inc.	anhydrous dibasic calcium phosphate, crystalline cellulose, lactose hydrate, hydroxypropylcellulose, corn starch, light anhydrous silicic acid, calcium stearate, low substituted hydroxypropylcellulose, sucrose, calcium lactate hydrate, macrogol, titanium oxide, talc, carnauba wax

* A common additive agent with ED was underlined.

2. 溶出試験

溶出試験は第十六改正日本薬局方、一般試験法の溶出試験法パドル法に準じ¹⁸⁾、NTR-VS3P 型溶出試験器（富山産業株式会社、富山）を用いて行った。試料数は 6 錠とした。試験液には溶出試験第 1 液（pH 1.2）、溶出試験第 2 液（pH 6.8）、pH 4.0 の 0.05 mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液（pH 4.0 試験液）および超純水（水）を用いた。試験条件は、パドル回転数を 50 rpm、試験液の温度を $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 、試験液の量を 900 mL とした。試験開始後、溶出試験第 1 液については、1、3、5、7、10、15、20、25、30、45、60 分で、溶出試験第 2 液および pH 4.0 試験液については、さらに 90、120 分の時点で試験液を 4 mL 採取した。また、水においては、240 分の時点でも採取した。採取した試験液は直ちに $0.45\ \mu\text{m}$ のメンブレンフィルター DISMIC-25CS（東洋濾紙株式会社、東京）で濾過し、これを測定サンプルとした。なお、試験液採取毎に $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ に加温した同量の試験液を補充した。

3. 溶出試験液中の FAM 濃度測定法

溶出試験液中の FAM 濃度の測定は、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を用いた Tzanavaras らの報告¹⁹⁾に基づいて行った。HPLC には LC-10A システム（株式会社 島津製作所、京都）、カラムにはコスモシール 5C₁₈-MS-II 4.6×150 mm（ナカライテスク株式会社、京都）を用いた。移動相には、メタノール：30 mM リン酸カリウム緩衝液、pH 7.0（20：80）を用い、流速 1.0 mL/min、カラム温度 40°C、測定波長 265 nm とした。FAM 濃度測定のための検量線は、0.1–15 µg/mL の濃度範囲で、各試験液を用いて作成した。いずれの溶出試験液を用いた場合でも、この濃度範囲で良好な直線性（ $r > 0.999$ ）が得られることを確認した。

なお、FAM は酸性条件下において加水分解が進行するため^{17, 20)}、溶出試験第 1 液における検討では、検量線サンプル作製後、また溶出試験液採取後、直ちに 10 倍量の HPLC の移動相を添加することで pH を中性領域に調整し、加水分解を抑制した。

4. 溶出ラグ時間の算出方法

溶出ラグ時間は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、製剤からの FAM の溶出率が、表示含量の 5%に達するまでに要する時間とし、次式により算出した²¹⁾。

$$\text{溶出ラグ時間} = t_1 + (5 - d_1) \times (t_2 - t_1) / (d_2 - d_1)$$

t_1 ：溶出率が 5%に到達する直前の測定時間 t_2 ：溶出率が 5%を超えた直後の測定時間

d_1 ：時間 t_1 における溶出率 d_2 ：時間 t_2 における溶出率

5. 溶解速度定数の算出方法

FAM の溶解速度定数は Kitazawa らの報告²²⁾に従って Noyes-Whitney 式を用いて算出した。すなわち、各溶出試験において試験液採取時間を t 、その試験液中の FAM 濃度を C_t 、各試験液における FAM の溶解度を C_s とし、横軸に t 、縦軸に $\ln(C_s / (C_s - C_t))$ をプロットしたとき、初期の 2-3 点から得られる直線の傾きを溶解速度定数とした。なお、溶出試験第 1 液、第 2 液、pH 4.0 試験液、水における C_s はそれぞれ 29 mg/mL、2.8 mg/mL、15.7 mg/mL、1.9 mg/mL とし²⁰⁾、濃度が定量下限 (0.1 $\mu\text{g/mL}$) 以下の場合は 0 $\mu\text{g/mL}$ とした。

$$\ln(C_s / (C_s - C_t)) = kt$$

t : 試験液採取時間 (min) k : 見かけの溶解速度定数 (min^{-1})

C_s : 各試験液に対する FAM の溶解度 ($\mu\text{g/mL}$) C_t : t 時間での試験液中の FAM の濃度 ($\mu\text{g/mL}$)

6. f_2 関数による溶出挙動の類似性の判定

ED に対するスイッチ OTC 医薬品製剤の類似性の判定は以下の式を用いて f_2 を算出し、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」²³⁾に従い行った。すなわち、 f_2 値が 42 以上である場合、類似していると判定した。なお、ED とスイッチ OTC 医薬品製剤で、各試験液での溶出ラグ時間の差が 10 分以内である場合のみ、測定時間から溶出ラグ時間を差し引くことで補正した個々の製剤の溶出挙動を用いて f_2 値を算出した。

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (T_i - R_i)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

T_i : 各時点における OTC 医薬品製剤の平均溶出率 R_i : 各時点における ED の平均溶出率

n : 比較時点の数

7. 統計処理法

得られたデータは平均 $\pm$ 標準偏差で示した。製剤間での溶出ラグ時間および溶解速度定数の比較には一元配置分散分析後、多重比較試験として Dunnett の方法を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

第3節 結果

1. 溶出挙動

溶出試験第1液、第2液、pH 4.0 試験液および水におけるスイッチ OTC 医薬品製剤ならびに ED からの FAM の溶出挙動を Fig. 1 に示した。pH 4.0 試験液の場合、全てのスイッチ OTC 医薬品製剤で 45 分後の溶出率は 90%以上に達し、日本薬局方外医薬品規格第3部で規定された「pH 4.0 試験液における 45 分後の溶出率が 70%以上」とする FAM 10mg 錠の溶出規格²⁴⁾に適合した。その一方で、初期の時間帯における溶出挙動には、いずれの試験液でも製剤間で差異が認められた。また、溶出試験第2液では、スイッチ OTC 医薬品製剤のうち、G10 以外の3製剤では試験開始 90 分後には溶出率が 100%に達したのに対し、G10 では 85%にとどまった。水においては、スイッチ OTC 医薬品製剤のうち、B 以外の3製剤では、試験開始後 60 分の溶出率が 90%以上に達したのに対し、B は 70%であり、その後も緩やかに溶出率は増加したものの、試験開始 240 分での溶出率は 90%にとどまった。

2. 溶出ラグ時間および溶解速度定数

スイッチ OTC 医薬品製剤間で認められた初期の時間帯における溶出挙動の差異を定量的に比較するため、溶出ラグ時間および溶解速度定数を算出し、その結果をそれぞれ Fig. 2、Fig. 3 に示した。いずれの試験液においても、ED と比較して、G10 の溶出ラグ時間および溶解速度定数に有意な差は認められなかったのに対し、B および N の溶出ラグ時間は有意に長く、溶解速度定数は有意に低値であった。K に関しては、溶出試験第1液および pH 4.0 試験液において溶出ラグ時間が有意に長く、溶解速度定数は水において有意に高かった。各スイッチ OTC 医薬品製剤について、溶出試験第1液、第2液、pH 4.0 試験液および水における溶出ラグ時間および溶解速度定数を比較したところ、溶出ラグ時間では、それぞれ最大 4.6 倍、3.4 倍、4.9 倍、6.8 倍の差が、溶解速度定数では、それぞれ最大 2.4 倍、4.1 倍、2.9 倍、6.4 倍の差が認められた。

3. 溶出挙動の類似性

各試験液での ED に対するスイッチ OTC 医薬品製剤の f_2 値を Table 2 に示した。 f_2 値から、溶出試験第1液、第2液および pH 4.0 試験液では G10 および K の溶出挙動は ED と類似していると判定されたが、B および N の溶出挙動は ED と異なる結果となった。一方、水においては、B の溶出挙動のみが ED と類似していた。

4. 各製剤の溶出挙動に対する溶出試験液の影響

スイッチ OTC 医薬品製剤および ED について、溶出試験第 1 液、第 2 液、pH 4.0 試験液および水における FAM の溶出挙動を Fig. 4 に示した。K の溶出挙動は、いずれの試験液でもよく類似しており、試験液の影響を受けにくい製剤であることが明らかとなった。ED については、溶出試験第 1 液、第 2 液および pH 4.0 試験液での溶出挙動は類似していたが、水では溶出の低下が認められた。また、G10 は、溶出試験第 1 液、pH 4.0 試験液および水での溶出挙動は類似していたが、溶出試験第 2 液ではわずかな溶出の低下が認められた。しかし、これら 3 製剤からの FAM の溶出挙動には、試験液による極端な変動は認められなかった。一方、B は試験液間での溶出挙動の差が最も顕著であり、試験液の pH の上昇に従って溶出が低下し、水ではさらに溶出が低下した。また、N も B と同様の傾向を示した。

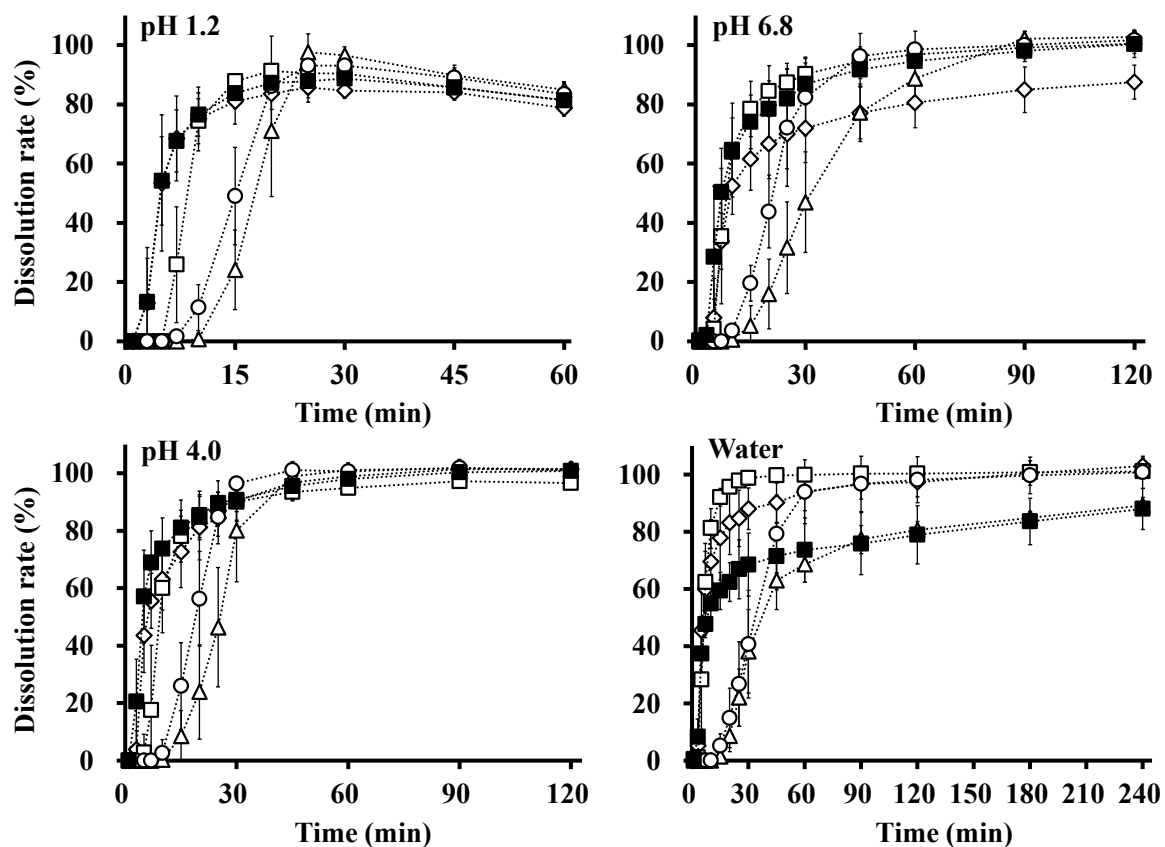


Fig. 1. Dissolution Profiles of FAM from OTC Drugs and ED in Test Solutions at pH 1.2, pH 4.0, and pH 6.8 and in Water

◇:G10; □:K; △:B; ○:N; ■:ED

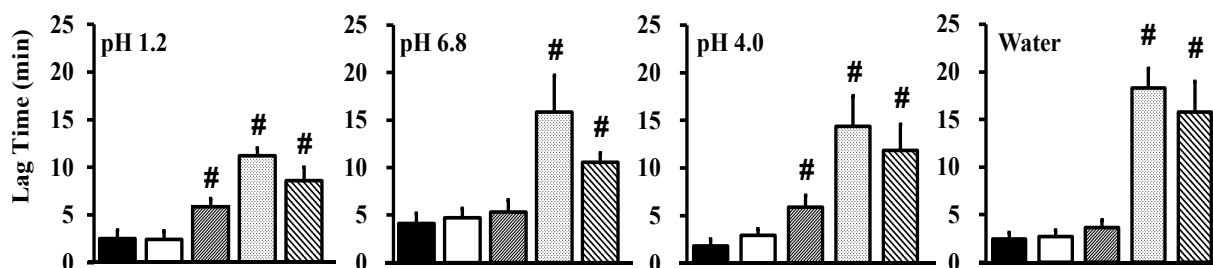


Fig. 2. Lag Time of FAM Dissolution from OTC Drugs and ED in Test Solutions at pH 1.2, pH 4.0, and pH 6.8 and in Water

■:ED; □:G10; ▨:K; ▩:B; ▪:N #Significantly different from ED ($p < 0.05$).

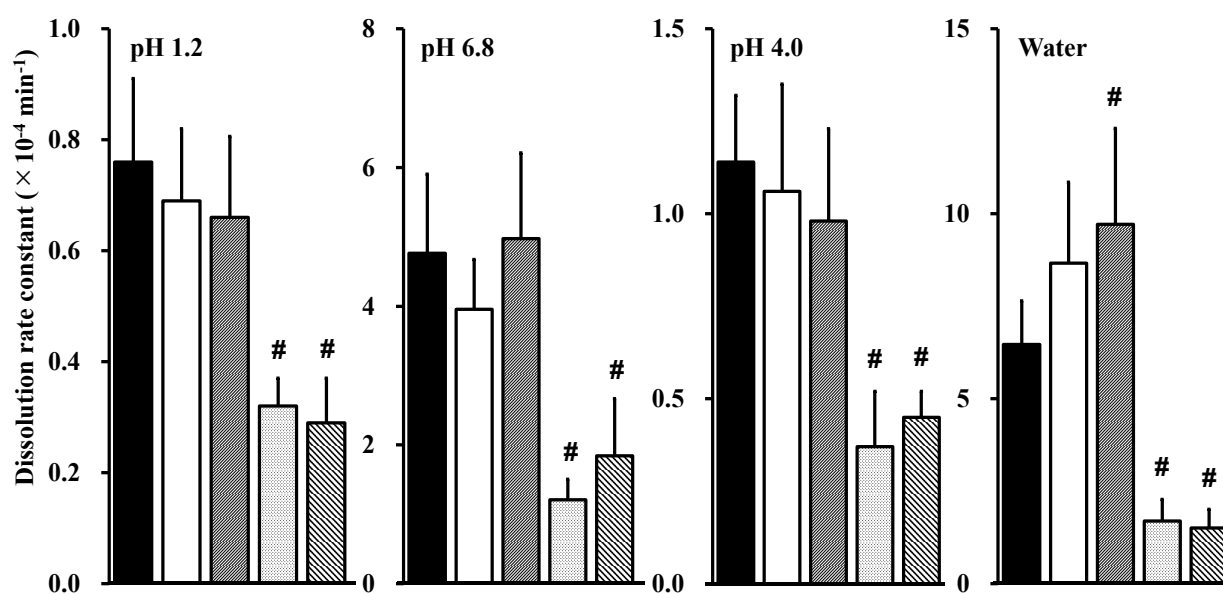


Fig. 3. Dissolution Rate Constant of FAM from OTC Drugs and ED in Test Solutions at pH 1.2, pH 4.0, and pH 6.8 and in Water

■:ED; □:G10; ▨:K; ▩:B; ▪:N #Significantly different from ED ($p < 0.05$).

Table 2. Similarity Factor (f2) of OTC Drugs against ED

OTC drugs	pH 1.2	pH 6.8	pH 4.0	Water
G10	83	47	59	37
K	61	59	77	33
B	35	17	19	67
N	35	36	25	39

We defined that the drug with f2 value more than 42 has a similar dissolution profile.

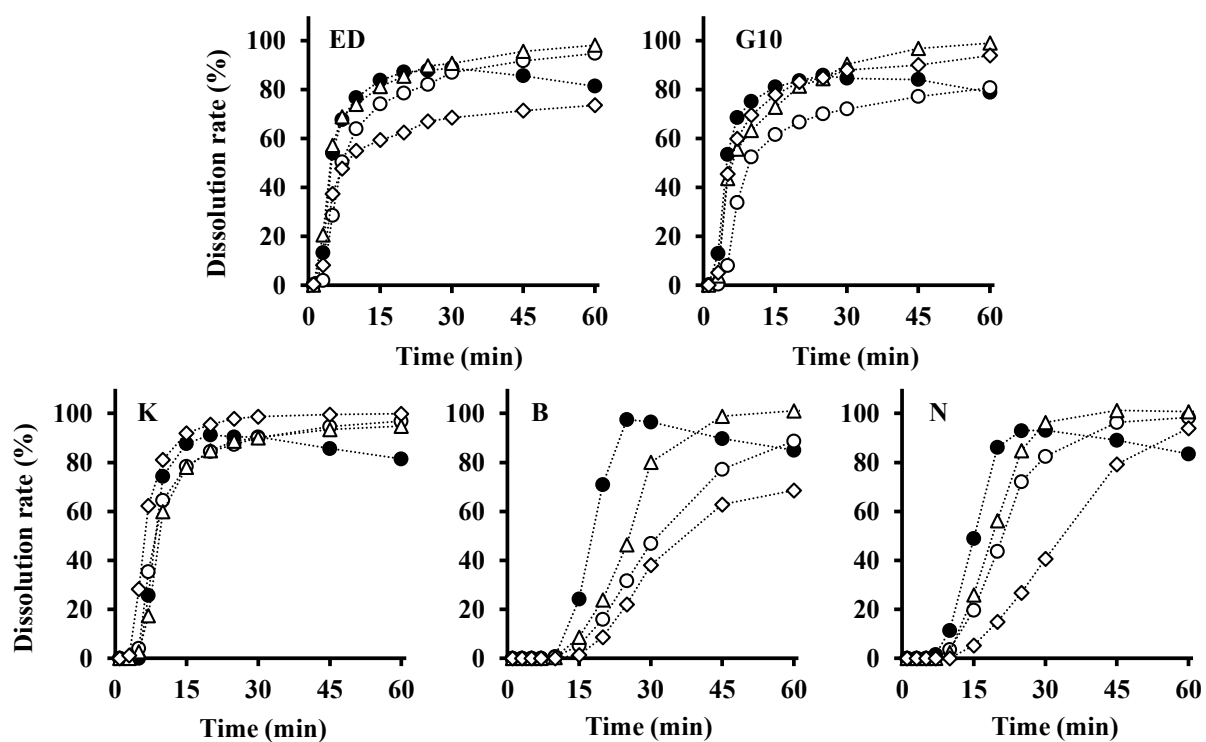


Fig. 4. Effect of Test Solution on Dissolution Profiles of FAM from OTC Drugs and ED

●:pH 1.2; △:pH 4.0; ○:pH 6.8; ◇:Water

Values are presented as the mean.

第4節 考察

セルフメディケーションの進展にあたって、スイッチ OTC 医薬品の需要拡大が期待されている一方で、その医薬品としての情報は添付文書のみであり、市販されているスイッチ OTC 医薬品の有効性、安全性に関わる製剤特性に関する情報は、十分とはいえない。そこで本章では、市販のスイッチ OTC 医薬品 4 製剤の製剤特性を、ED との比較を含めて評価することを目的とし、使用頻度の高い FAM 含有スイッチ OTC 医薬品製剤について、その溶出挙動を検討した。なお、本研究で用いた B と N は、添加物成分を比較する限り、同一の製剤である可能性がある。また、G10 は、ED と極めて類似した製剤と考えられる (Table 1)。しかし厳密には、ED に含有される低置換度ヒドロキシプロピルセルロースは、G10 には使用されておらず、また、ED では軽質無水ケイ酸が、一方 G10 では無水ケイ酸が用いられている。さらに、もし B と N、および ED と G10 が基本的に同一の処方に基づいた製剤であったとしても、異なる製薬会社から、医療用医薬品と OTC 医薬品という異なる位置づけ、また、異なる商品名で販売されている限り、薬剤師としては、これら製剤の同等性を正確に把握すべきであると考え、溶出挙動を評価した。その結果、全てのスイッチ OTC 医薬品製剤で、「pH 4.0 試験液における 45 分後の溶出率が 70%以上」とする日本薬局方外医薬品規格第 3 部に定められた FAM 10 mg 錠の溶出規格には適合していた。しかし、各製剤からの溶出挙動については、いずれの試験液においても製剤間で差異が認められ、特に溶出試験第 2 液、水においてその差が顕著であった (Fig. 1)。したがって、スイッチ OTC 医薬品製剤間での溶出挙動の違いにより、薬効発現時間および薬効強度が異なる可能性が示唆された。なお、溶出試験第 1 液では、いずれの製剤においても溶出率が 100%に到達せず、20–30 分の時点で極大値を示したのち低下したが、これは酸性条件下での FAM の分解によるものであると考えられた。

次に、スイッチ OTC 医薬品各製剤間での溶出挙動の差異を定量的に評価するために、ED を比較対象として、溶出ラグ時間、溶解速度定数および溶出挙動の類似性を検討した。いずれの試験液においても ED と比較して、B および N の溶出ラグ時間は有意に長く、溶解速度定数は有意に低値であった (Fig. 2、Fig. 3)。また、各製剤の ED に対する溶出挙動の類似性を、 f_2 値を指標として評価したところ、水以外の試験液では G10 および K の溶出挙動は ED と類似していると判定されたのに対し、B および N は ED と類似しているとは判定されなかった (Table 2)。このように、製剤によって溶出挙動が類似していると判定されなかった原因としては、添加物の違い²⁵⁾や製造工程の違い²⁶⁾が考えられる。実際に、B および N の添加物には、G10 や K と比較して、ED と異なる添加物が数多く含まれていた (Table 1)。また、疎水性であるステア

リン酸マグネシウムが含まれると水の浸透が抑制され、崩壊が遅延することが報告されているが²⁷⁾、B および N の添加物にはステアリン酸マグネシウムに加えて、アラビアゴム末、サラシミツロウなどの疎水性の添加物が含まれており、これらの添加物が溶出ラグ時間の延長と、溶出の遅延に繋がる要因の 1 つとして考えられた。その一方で、FAM は塩酸存在下で構造式中のスルファモイルイミドアミドがスルファモイルアミドに加水分解することが知られており¹⁷⁾、カルボキシ- β -シクロデキストリンにより酸性条件下での FAM の安定性を向上させた固形製剤を、ラットに経口投与したところ、FAM のバイオアベイラビリティが上昇したことが報告されている²⁸⁾。すなわち、FAM が酸性条件下で分解することを考慮すると、患者の胃内 pH によっては、溶出が遅延することがバイオアベイラビリティの確保につながる可能性も考えられ、医薬品としての有効性を評価するためには溶出試験の結果のみならず、ヒトに経口投与した後の血中濃度推移に関する検討、すなわち、*in vivo* での生物学的同等性の検討も必要であると考えられた。一方、水における溶出挙動の類似性の結果が、他の試験液と異なったことについては、水における ED からの FAM の溶出が他の試験液と比較して低下したことが原因と考えられる。一般的に水はイオン強度が低いため、原薬の性質や製剤組成によっては、薬物と添加物との間に弱いイオン間相互作用が生じることで、溶出挙動が他の試験液と異なる場合があることが知られている²⁹⁾。しかし、本研究の結果では、ほぼ同等の添加物を含有する G10 に、水における FAM の溶出低下は認められなかった。したがって、ED での溶出の低下には、FAM と添加物等との相互作用以外の要因が考えられたが、その詳細は不明である。また、B と N の製造業者および添加物は同じであるが、各試験液での溶出挙動に差が認められたことについては、これまでに Advair Diskus 100/50 の fluticasone propionate および salmeterol の C_{max} 、AUC が、バッチ間で異なることが報告されており、原因の 1 つに、賦形剤として用いられている微粉化乳糖や製造工程の変動が考えられている³⁰⁾。したがって、今回認められた B と N の溶出挙動の差についても、主成分である FAM および添加物の粒子径や製造工程の差が原因として考えられたが、その詳細についても明らかではない。

本研究で用いた FAM のスイッチ OTC 医薬品製剤は、胃痛、胸やけ、もたれ、むかつきの症状に対して服用される。FAM を服用する患者の胃内 pH は、食事の摂取や、制酸剤、FAM などの H_2 受容体拮抗薬の服用によって pH 1~7.5 と大きく変動することが考えられるため^{31,32)}、pH の変化によって、溶出挙動がどのように変化するかを検討することは、実臨床において重要である。そこで、溶出試験第 1 液、第 2 液、pH 4.0 試験液におけるスイッチ OTC 医薬品製剤からの溶出挙動を比較検討することで、FAM の溶出に及ぼす pH の影響について考察した。その

結果、ED の溶出挙動はいずれの試験液でも類似していること、同様に、K についても pH による影響を受けにくい製剤であることが明らかとなった (Fig. 4)。したがって、ED および K は、例えば、食事が摂取できない患者や他の制酸剤を服用している可能性のある患者において、より安定した効果が得られると推察された。一方で、B の溶出挙動は今回検討したスイッチ OTC 医薬品製剤のうち、最も pH の影響を受けて変動しており、pH の上昇に従って FAM の溶出が遅延した。また、N についても B に類似した結果が認められた。B および N に添加物として含まれるポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート (AEA) は、 pK_a が 4.85 の塩基性の高分子であり、AEA を用いたフィルムコーティング製剤からの薬物の溶出性が pH に依存し、特に pH 5.0 以上の試験液において sulpiride の溶出が大きく低下することが報告されている³³⁾。したがって、pH の異なる試験液での N および B の溶出挙動の変動には、これら製剤への AEA の添加が関与している可能性が推察された。

後発医薬品は溶出試験等の製剤評価により、品質が保証されていることが明らかにされているのに対して、スイッチ OTC 医薬品では医療用医薬品と同一成分を含むにもかかわらず、その品質管理と評価に溶出試験等がどのように活用されているのかが公開されていない。医療用医薬品が、これまでの治療成績および安全性に基づいてスイッチ OTC 医薬品へ転用されていても、医療用医薬品と溶出挙動が異なれば、スイッチ OTC 医薬品の有効性、安全性が確保できない可能性がある。したがって、スイッチ OTC 医薬品といえども、溶出試験による製剤評価を実施することが望ましいと考えられる。さらに、他社との差別化を図るため、意図的に製剤的工夫を加えることで、医療用医薬品と異なる特性を付加した製剤を商品化した場合には、製造販売業者は、スイッチ OTC 医薬品の適正使用を推進するために必要な、製剤特性に関する情報を提示すべきであると考ええる。

第 5 節 小括

本章の結果より、FAM を含有する 4 つのスイッチ OTC 医薬品製剤は、FAM 10 mg 錠の溶出規格 (pH 4.0 試験液における 45 分後の溶出率が 70%以上) に適合した。しかし、FAM の溶出挙動を詳細に比較した場合、いずれの試験液においても製剤間で差異が認められ、溶出試験第 1 液、第 2 液、および pH 4.0 試験液では 4 製剤中 2 製剤のみが ED と類似した溶出挙動を示すことが明らかとなった。また、ED を含めて、製剤によって、FAM の溶出挙動に及ぼす pH の影響の程度が異なることが示唆された。本章で得られたこれらの製剤特性に関する知見は FAM 含有スイッチ OTC 医薬品の適正使用に有益な情報を提供するものと考えられた。

第2章 口腔内崩壊錠である Famotidine 含有 OTC 医薬品の溶出挙動およびラットに経口投与後の血漿中濃度推移に基づいた製剤評価

第1節 緒言

経口投与された固形製剤は消化管内での製剤の崩壊と、主薬の溶出を経た後、消化管から吸収される。したがって、製剤間でその設計が異なれば、崩壊および製剤からの薬物の溶出に違いが生じ、バイオアベイラビリティに差が生じる可能性がある。特に、徐放性製剤や腸溶性製剤のように製剂的工夫が施された製剤においては、製剤間で溶出挙動ならびにバイオアベイラビリティが異なる可能性が高い。医療用医薬品の tamsulosin hydrochloride 製剤は、血中濃度の急速な上昇による起立性低血圧を軽減する目的で、吸収部位である小腸で徐々に溶出するように腸溶化と徐放化が施された製剤であるが^{34,35)}、溶出試験の結果、一部の後発医薬品において溶出挙動が先発医薬品と類似しないことが報告されている³⁵⁾。また、コンプライアンスの向上および Round the Clock 療法の有用性³⁶⁾の観点から徐放化が施された theophylline 製剤では、*in silico* において製剤からの溶出挙動に基づいて経口投与後の血中濃度推移をシミュレートしたところ、製剤間で異なる血中濃度推移を示す可能性のあることが報告されている³⁷⁾。

近年、医療用医薬品、OTC 医薬品ともに、口腔内崩壊錠とした製剤が多数販売されている。口腔内崩壊錠は、加齢に伴い嚥下機能が低下している高齢者に対しても服用しやすい点や、外出時や水分制限がなされている患者でも水を必要とせずに服用できる点で臨床的意義が大きい³⁸⁻⁴⁰⁾。2000年9月に販売が開始された医療用医薬品のガスター®D 錠 (GD) は FAM を主成分とした口腔内崩壊錠であり、苦味を有する FAM をエチルセルロースとともに噴霧乾燥させマスキング粒子とすることで口腔内での FAM の溶出を制御し、さらに口腔内でのざらつき感を抑制するため、その粒子径を 150 μm 以下として設計された製剤である⁴¹⁾。一方、現在我が国では、GD に準じた FAM 口腔内崩壊錠がスイッチ OTC 医薬品としても販売されている。しかし、FAM 口腔内崩壊錠では、GD と同様に製剂的工夫が施されていると考えられることから、スイッチ OTC 医薬品製剤間で、FAM のマスキング方法や用いる添加物によって、各製剤からの FAM の溶出挙動に違いが生じる可能性が考えられる。さらに、FAM の H_2 受容体拮抗を介した胃酸分泌抑制作用は血漿中濃度に依存するため¹⁶⁾、溶出挙動の差が血漿中濃度推移に影響を及ぼした場合、製剤間での薬効発現時間および薬効強度の差異につながることも考えられる。

そこで本研究では、GD ならびにスイッチ OTC 医薬品として市販されている FAM 口腔内崩壊錠であるガスター10®S 錠 (GS)、ファモガス®OD 錠 (FG) について、製剤からの FAM 溶出挙動の差異を評価した。さらに、これらのスイッチ OTC 医薬品製剤をラットに経口投与した

後の血漿中濃度を測定し、製剤からの溶出特性と経口投与後の吸収挙動の関係について検討した。

第2節 実験方法

1. 試料

実験に使用した FAM 製剤（10 mg 含有）の製造番号、製造販売業者および添付文書に示されている添加物を Table 3 に示した。FAM の標準品には和光純薬工業株式会社（大阪）のものを、omeprazole（OPZ）は東京化成工業株式会社（東京）から購入した。その他の試薬はすべて市販の特級品を使用した。

Table 3. List of FAM Orally Disintegrating Tablets Used

Drug	Lot. No.	Manufacturer	Additive agent*
GD	N016R	Astellas Pharm Inc.	ethyl cellulose, cetanol, sodium lauryl sulfate, triacetin, cyclodextrin, flavor, D-mannitol, aspartame (L-phenylalanine compound), powder candy, calcium stearate
GS	A01AL	Daiichi Sankyo Healthcare Co., Ltd.	<u>ethyl cellulose</u> , <u>cetanol</u> , <u>sodium lauryl sulfate</u> , <u>triacetin</u> , <u>cyclodextrin</u> , <u>flavor</u> , l-menthol, <u>D-mannitol</u> , <u>aspartame (L-phenylalanine compound)</u> , <u>powder candy</u> , <u>calcium stearate</u>
FG	DQ01	Shiono Chemical Co., Ltd	<u>D-mannitol</u> , magnesium aluminometa silicate, β -cyclodextrin, hypromellose, starch syrup, methyl cellulose, glucono- δ -lactone, l-menthol, crospovidone, ethyl acrylate • methyl methacrylate copolymer, polyoxyethylene nonylphenylether, <u>aspartame (L-phenylalanine compound)</u> , <u>flavor</u> , talc, magnesium stearate

* A common additive agent with ED was underlined.

2. 溶出試験

溶出試験は第十七改正日本薬局方一般試験法の溶出試験法パドル法に準じ⁴²⁾、NTR-VS3P 型溶出試験器（富山産業株式会社、富山）を用いて行った。試験数は 6 錠とした。試験液には溶出試験第 1 液（pH 1.2）、溶出試験第 2 液（pH 6.8）、および超純水（水）を用いた。試験条件は、パドル回転数を 50 rpm、試験液の温度を $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 、試験液の量を 900 mL とした。試験開始後、溶出試験第 1 液および第 2 液においては、1、3、5、10、15、30 分、水においては、さらに 45 分の時点で試験液を 4 mL 採取した。採取した試験液は直ちに $0.45 \mu\text{m}$ のメンブレンフィルター DISMIC-25CS（東洋濾紙株式会社、東京）で濾過し、これを測定サンプルとした。なお、試験液採取毎に $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に加温した同量の試験液を補充した。

3. ラットに FAM 口腔内崩壊錠経口投与後の血漿中 FAM 濃度推移

本実験は名城大学動物実験委員会の承認に基づいて行った（2017-PE-13）。実験動物には 11－14 週齢、体重 265－289 g の Wistar 系雄性ラット（日本 SLC 株式会社、浜松）を用い、各製剤投与群のラット体重がほぼ均等になるように振り分けた（Table 4）。ラットは経口投与実験前日にペントバルビタール（40 mg/kg、i.p.）麻酔下において、右頸静脈に採血のためのカテーテルを挿入し、ラットは経口投与実験開始の約 16 時間前から最終採血時間まで絶食とした。

経口投与実験は、ラットに対し、何れかの製剤 1 錠を 2 mL の超純水にて懸濁した後、直ちに胃ゾンデを用いて投与した。なお、ラットの体重 1 kg あたりに換算した FAM の投与量は平均 36.5 mg/kg（34.6－37.7 mg/kg）であった。また、投与液量は各製剤の水中での崩壊、分散を考慮し、かつ可能な限りラットへのストレスを軽減し、薬物の吸収速度および吸収量に影響を及ぼさない量として設定した^{43,44}。

採血は投与後、10、20、30、45、60、90、120、180、240、300 分に行い、採血量は 0.25 mL とした。得られた血液は遠心分離（4℃、11,000 g、5 min）し、血漿サンプルは FAM 濃度測定まで、-30℃にて凍結保存した。

なお本実験では、各製剤投与前に絶食のみを行った無処置ラット（無処置群）と、FAM を繰り返し服用した際の胃内 pH を考慮し、投与開始 2 時間前に OPZ 溶液（1 mg/mL）を 2 mg/kg 静脈内投与した胃酸分泌抑制ラット⁴⁵（OPZ 処置群）について実験を行った。OPZ は 0.1 M 炭酸緩衝液（pH 9.8）に溶解し、カテーテルより 1 分以上かけて投与した。

4. 薬物濃度測定法

溶出試験液中および血漿中の FAM 濃度は高速液体クロマトグラフィー（HPLC：LC-10A システム、株式会社島津製作所、京都）を用いて測定した。

4-1. 溶出試験液中の FAM 濃度測定法

第 1 章、第 2 節、3. に準じた。

4-2. 血漿中の FAM 濃度測定法

血漿中の FAM 濃度の測定は Matsuzaki らの報告⁴⁶を一部改良して行った。血漿サンプル 50 µL に内標準物質 3-butylxanthine を含むメタノール溶液（400 ng/mL）を 100 µL 添加、攪拌した後、遠心分離（21,000 g、10 分、20℃）した。この上清 120 µL に 50 mM リン酸カリウム緩衝

液 (pH 7.0) 450 μ L を混和し、HPLC に注入した。カラムには、コスモシール 5C18-AR-II 4.6 $\times$ 150 mm (ナカライテスク株式会社、京都) を用いた。移動相には、アセトニトリル : 50 mM リン酸カリウム緩衝液、pH 7.0 (7 : 93, v/v) を用い、流速 2.0 mL/min、カラム温度 40°C、測定波長 280 nm とした。検量線は 50–3000 ng/mL の濃度範囲で作成し、この濃度範囲で直線性 ($r > 0.999$) が得られることを確認した。

5. 溶解速度定数の算出

第 1 章、第 2 節、5. に準じた。なお、溶解速度定数の算出では、溶出試験開始時 (0 分) の溶出率を 0% とした。

6. 薬物速度論的パラメータ解析法

FAM の薬物速度論的パラメータは、常法に従いモデル非依存的に解析した。FAM の最高血漿中濃度 ($C_{\max}$) および最高血漿中濃度到達時間 ($T_{\max}$) は実測値を用いた。製剤投与後 300 分までの血漿中濃度–時間曲線下面積 (AUC_{0-5h}) は台形公式により算出した。消失速度定数 (k_{el}) は、 $\log$ (血漿中濃度) – 時間曲線の消失相における直線部分の傾きから、線形最小二乗法により算出し、消失半減期 ($t_{1/2}$) を $\ln 2/k_{el}$ として算出した。

7. 統計処理法

各製剤間でのデータの比較には一元配置分散分析後、多重比較試験として Dunnett の方法を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

第3節 結果

1. 溶出挙動

溶出試験第1液、第2液、水における各製剤のFAM溶出挙動をFig. 5に示した。第1液におけるGDの溶出率は1分で35%、2分で85%であり、5分で100%に達した。GSの溶出挙動はGDと同様であったが、FGの溶出率は1分で70%、3分で100%に達した。第2液におけるGDの溶出率は1分で10%、3分で50%、15分で90%であり、またGSについても同様の溶出挙動を示したが、FGでは、溶出率が1分で40%、3分で90%に達した。試験液を水とした場合においても、GDとGSの溶出挙動は類似しているのに対し、FGからのFAMの溶出は速いことが明らかとなった。

2. 溶解速度定数

各製剤のFAMの溶解速度定数をFig. 6に示した。各製剤について、溶出試験第1液、第2液、水中における溶解速度定数を比較したところ、いずれの製剤においても、溶出試験第1液での値が最も小さく、水での値が最も大きかった。一方、製剤間で溶解速度定数を比較したところ、GDおよびGSのFAMの溶解速度定数は第1液、第2液、水のいずれの場合も、ほぼ同等であったのに対し、FGはGDに比べて有意に高く、第1液では1.4倍、第2液では1.8倍、水では1.7倍であった。

3. ラットに経口投与後の血漿中FAM濃度推移

各製剤を無処置ラットあるいは胃酸分泌抑制ラットに経口投与した後の血漿中FAM濃度一時間推移、および薬物速度論的パラメータをFig. 7およびTable 4に示した。無処置ラットに製剤を経口投与した後の血漿中FAM濃度推移は、GDとGSでは類似していた。しかし、FGではGDに比べて経口投与90分以降の血漿中濃度が高値を示した。また、胃酸分泌抑制ラットに各製剤を経口投与した場合では、FGにおいて経口投与90分後の血漿中濃度が高い傾向を示したが、各製剤間に有意な差は認められなかった。一方、両群ラットにおけるFAMの薬物速度論的パラメータ(C_{max} 、 T_{max} 、 AUC_{0-5h} 、 $t_{1/2}$)には、各製剤間で有意な差は認められなかった。

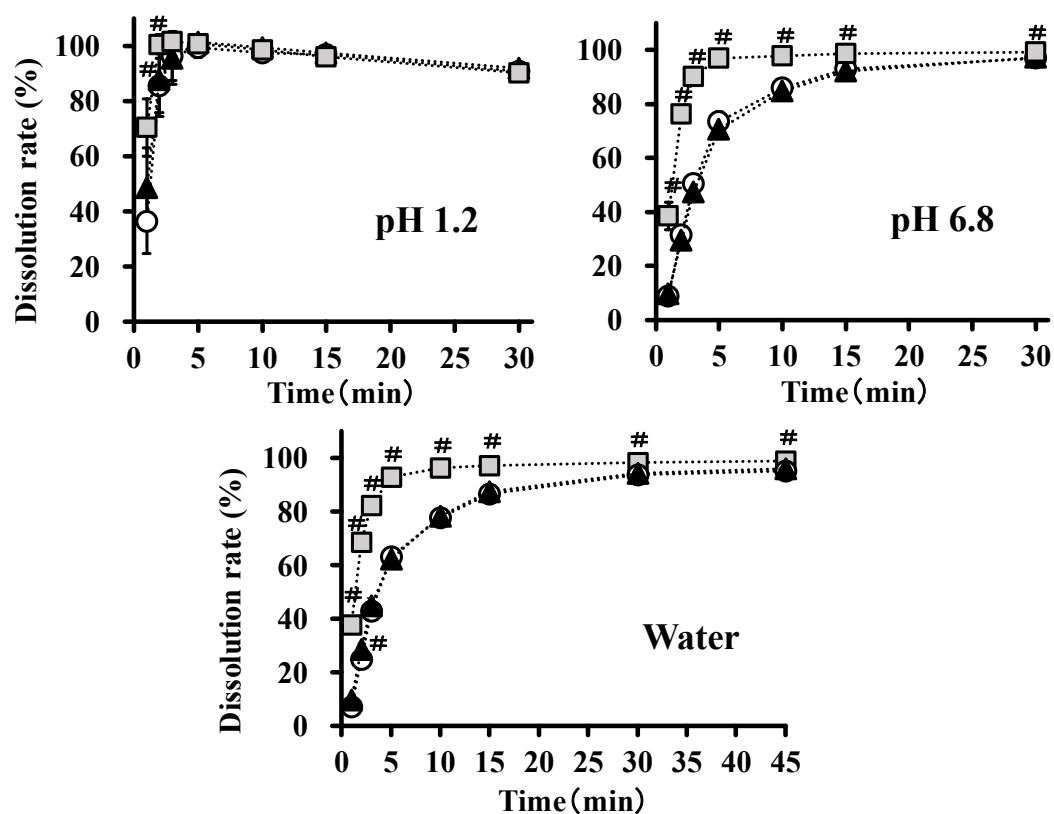


Fig. 5. Dissolution Profiles of FAM from Orally Disintegrating Tablets in Test Solutions at pH 1.2 and pH 6.8 and in Water ○ : GD, ▲ : GS, □ : FG

Each symbol represents mean $\pm$ SD (n = 6). #Significantly different from GD ($p < 0.05$).

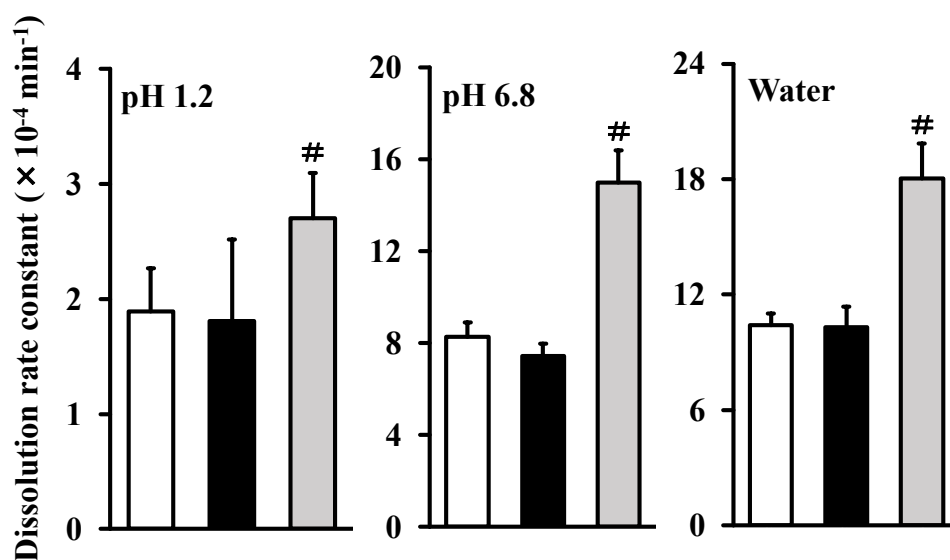


Fig. 6. Dissolution Rate Constant of FAM from Orally Disintegrating Tablets in Test Solutions at pH 1.2 and pH 6.8 and in Water □ : GD, ■ : GS, ▒ : FG

Each column represents mean $\pm$ SD (n = 6). #Significantly different from GD ($p < 0.05$).

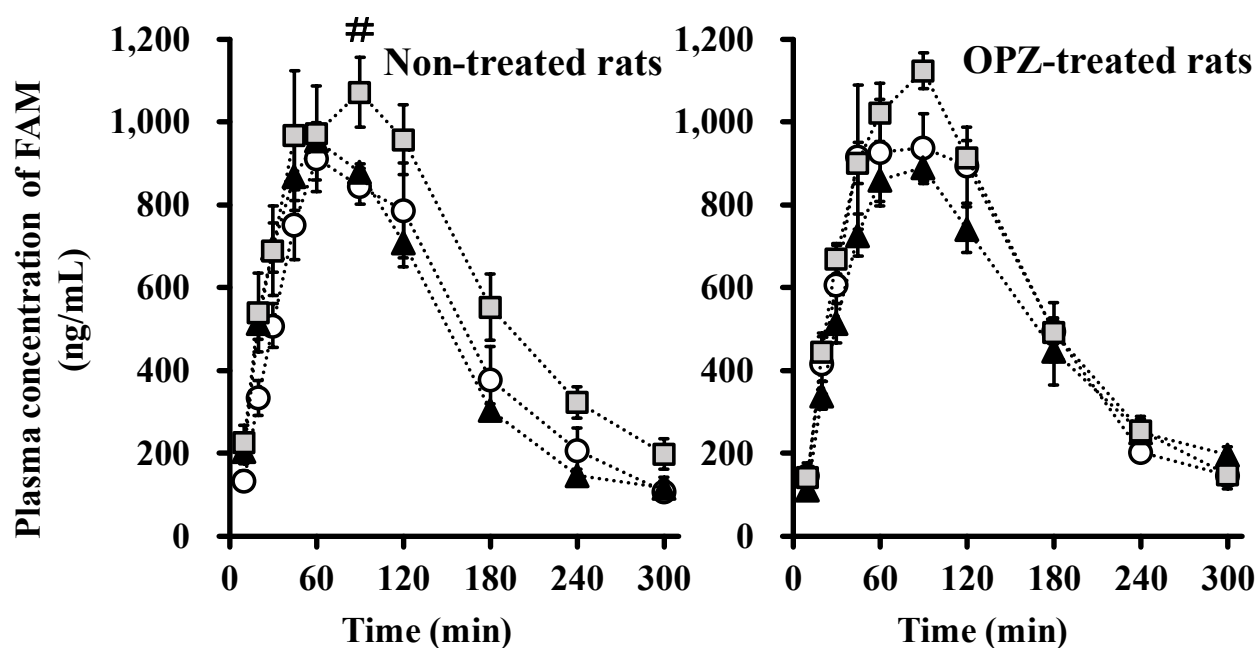


Fig. 7. Plasma Concentration—Time Profiles of FAM after Oral Administration of Orally Disintegrating Tablets to Rats Treated with and without OPZ

○ : GD, ▲ : GS, □ : FG

Each symbol represents mean $\pm$ S.E. (n = 5). #Significantly different from GD ($p < 0.05$).

Table 4. Pharmacokinetic Parameters of FAM after Oral Administration of Orally Disintegrating Tablets to Rats Treated with and without OPZ

	Non-treated rats			OPZ-treated rats		
	GD	GS	FG	GD	GS	FG
Body weight (g)	275.4 $\pm$ 4.6	275.6 $\pm$ 3.9	275.8 $\pm$ 2.8	273.2 $\pm$ 5.4	271.8 $\pm$ 3.4	273.8 $\pm$ 9.0
C _{max} (ng/mL)	944 $\pm$ 76	999 $\pm$ 41	1153 $\pm$ 112	1063 $\pm$ 137	922 $\pm$ 39	1123 $\pm$ 44
T _{max} (h)	1.3 $\pm$ 0.2	1.1 $\pm$ 0.1	1.6 $\pm$ 0.2	1.3 $\pm$ 0.2	1.3 $\pm$ 0.1	1.5 $\pm$ 0.0
AUC _{0-5 h} (ng $\cdot$ h/mL)	2363 $\pm$ 249	2320 $\pm$ 75	3106 $\pm$ 277	2708 $\pm$ 218	2481 $\pm$ 98	2913 $\pm$ 120
t _{1/2} (h)	1.13 $\pm$ 0.12	1.15 $\pm$ 0.11	1.30 $\pm$ 0.09	1.19 $\pm$ 0.21	1.39 $\pm$ 0.07	1.17 $\pm$ 0.08

Data represents mean $\pm$ S.E. (n = 5).

第4節 考察

急速な高齢化などによる医療費高騰を抑制するために、セルフメディケーションの推進によるスイッチ OTC 医薬品の需要拡大が図られている。しかし、医療用医薬品とは異なり、スイッチ OTC 医薬品は成分が医療用医薬品と同一であるにもかかわらず、溶出挙動ならびに生物学的同等性に関する評価は課されておらず、その有効性、安全性に関わる製剤特性の差異に関する情報は、十分とは言い難い。特に口腔内崩壊錠などの製剤では、高度な製剤的加工が加えられていることから、各製剤からの薬物の溶出挙動や、経口投与後の体内動態に差異が生じる可能性が考えられる。そこで本章では、FAM のスイッチ OTC 医薬品として市販されている GS および FG の製剤特性を、医療用医薬品 GD を含めて溶出試験を行うことにより評価し、さらにこれら製剤をラットに経口投与した後の血漿中濃度推移から、各製剤の溶出特性と経口投与後の吸収挙動の関係について検討した。

溶出試験第 1 液、第 2 液、水における溶出試験の結果、いずれの試験液においても、GD と GS からの FAM の溶出挙動はよく類似していたのに対し、FG からの FAM の溶出は速く、また製剤間の溶出速度の差は pH 1.2 よりも pH 6.8 で顕著であった (Fig. 5、6)。これまでに、Mizumoto らは、GD では、水に不溶性であるエチルセルロースをマスキングフィルムとして用いることで、口腔内 pH に近似する pH 6.8 での溶出を制御していることを報告している⁴¹⁾。したがって、いずれの試験液においても、FG からの溶出が速かった要因として、FG に含まれる添加物や製造工程の違いが関連していると推察された。しかし、pH 6.8 で溶出の差が特に顕著であった原因について、その詳細は不明である。また、経口固形製剤では、製剤間での添加物の違いが、製剤の崩壊にも影響を及ぼす可能性が考えられる。しかし、本章で検討した口腔内崩壊錠に関しては、第十七改正日本薬局方に崩壊試験の適用は規定されていない。また、本章の動物実験において、製剤 1 錠を 2 mL の超純水にて懸濁したが、少なくとも肉眼では、いずれの製剤も瞬時に崩壊し、水中に分散することを確認している。したがって、製剤間の崩壊性の差異が溶出挙動に及ぼす影響は無視しうる程度と推察された。

各製剤について、溶出試験第 1 液、第 2 液、水中における溶解速度定数を比較したところ、いずれの製剤においても、FAM の溶解度が高い溶出試験第 1 液 (29 mg/mL) での値が最も小さく、溶解度が低い水 (1.9 mg/mL) での値が最も大きかった。これは、試験液 900 mL に、FAM を 10 mg 含有する製剤を投入した時の最大濃度が 0.011 mg/mL であり、各試験液の FAM の溶解度と比較して極めて小さいため、溶解度と試験液中の濃度の差 ($C_s - C_t$) が大きい溶出試験第 1 液で、溶解速度定数が低値を示したものと考えられた。また、FAM は酸性条件下で加水分解

解することが知られており^{17, 20)}、カルボキシ- β -シクロデキストリンにより酸性条件下での FAM の安定性を向上させた製剤設計により、FAM のバイオアベイラビリティが上昇することが報告されている²⁸⁾。本章においても、溶出試験第 1 液では、製剤投入 5 分以降において、溶出率が経時的に低下しており、これは酸性条件下での FAM の分解に起因するものと考えられた。しかし、溶出試験第 1 液では、いずれの製剤も溶出率が 100%に達するまでの時間は 5 分以内であり、製剤間での差は最大 2 分であった。また、いずれの製剤でも、100%に達した後の溶出率の低下がほぼ一致していた。したがって、本研究結果からは、pH 1.2 における溶出の違いが各製剤間のバイオアベイラビリティに及ぼす可能性は極めて低いと推察された。一方で、GS および FG について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」²³⁾に準じて、GD との溶出挙動の類似性を検討したところ、各製剤とも試験開始 15 分後の溶出率は、いずれの試験液においても 85%以上であり、GD と GS および FG の溶出挙動は類似していると判断された。したがって、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の観点からは、ヒトに経口投与後の GD とスイッチ OTC 医薬品製剤間の著しい生物学的非同等性は生じない可能性が示唆された。

口腔内崩壊錠については、ラットに製剤を投与した後の薬物血中濃度を指標とした製剤評価が行われている。Mady らは独自に製造した FAM 口腔内崩壊錠について、水で懸濁後、直ちにラットに経口投与 (15 mg/kg) した時の FAM 血漿中濃度推移に基づいた製剤評価を報告している²⁸⁾。一方、FAM はラットにおいて尿細管分泌の飽和に起因する投与量依存的な体内動態を示すことが知られているが、その腎クリアランスは FAM の血漿中濃度が 4.6 $\mu\text{g/mL}$ 以下では、一定であることが報告されている⁴⁷⁾。さらに、Qi らは、FAM の胃内滞留性徐放化製剤の製剤設計において、作製した製剤をラットに 40 mg/kg で経口投与した後の血漿中濃度推移を指標として、バイオアベイラビリティが改善できたことを確認している⁴⁸⁾。本研究における FAM の投与量はヒトに対する臨床用量よりも過量であったが、これらの知見から、製剤投与後の FAM の血中濃度推移の差異は製剤特性を反映するものと考え、実験を行った。

一方、口腔内崩壊錠の 1 つの利点として、嚥下機能が低下している高齢者でも服用が容易であることが挙げられるが、我が国では諸外国に比べて無酸症に該当する高齢者が多いことが報告されている⁴⁹⁾。また、食事によって胃内 pH のピーク値は 6.2 程度になること³¹⁾、さらに夜間に FAM を経口投与した際、投与後 12 時間にわたり胃内 pH が 4.2~6.0 と上昇することが報告されている⁵⁰⁾。そこで本研究では、pH 6.8 で溶出の差が顕著であったことを考慮し、OPZ の静脈内投与により作成した胃酸分泌抑制ラット⁴⁵⁾を含めて、各製剤をラットに経口投与した後

の FAM の体内動態について検討を行った。その結果、Fig. 7 に示したように、ラットに各製剤を経口投与した後の血漿中濃度推移は、無処置ラットおよび胃酸分泌抑制ラットともに、GD と GS では類似していたが、FG では他の製剤に比べて血漿中濃度がわずかに高い傾向を示した。しかし、 C_{max} 、 T_{max} はじめ $AUC_{0-5\text{ h}}$ 、 $t_{1/2}$ の薬物速度論的パラメータには各群において製剤間で有意な差は認められなかった (Table 4)。また、 T_{max} および $t_{1/2}$ は、これまでに FAM を口腔内崩壊錠および素錠としてラットに経口投与した場合の報告値と類似していた^{28, 48, 51)}。本研究結果は、ラットとヒトで消化管の構造、消化管液量および消化管内通過時間が異なるため⁵²⁻⁵⁴⁾、ヒトにおける各製剤投与後の血漿中濃度推移を完全に予測するものではない。しかし、FAM は BCS (biopharmaceutics classification system) 分類においてクラス III (薬物の溶解性が高く、膜透過性が低い) に分類され⁵⁵⁾、その吸収過程では膜透過が律速となると考えられる。したがって、本研究における溶出試験で認められた製剤特性の差は、製剤を経口投与した後の血漿中濃度推移に対して大きな影響を及ぼさないものと推測された。

第 5 節 小括

本章の結果より、いずれの試験液においても、GD と GS の溶出挙動はよく類似していたのに対し、FG ではこれらと比較して溶出が速いことが明らかとなった。一方で、各製剤経口投与後の血漿中濃度推移を検討したところ、無処置ラットおよび胃酸分泌抑制ラットともに、GD および GS と比較して、FG の血漿中濃度がわずかに高い傾向を示したものの、薬物速度論的パラメータには、製剤間で顕著な差は生じないことが示唆された。したがって、FAM の口腔内崩壊錠の溶出試験で認められた製剤特性の差は経口投与後の血漿中濃度推移に対して大きな影響を及ぼさず、スイッチ OTC 医薬品 GS および FG は、医療用医薬品 GD と生物学的に同等な製剤として評価できると判断された。

本章で得られた知見は、口腔内崩壊錠である FAM 含有スイッチ OTC 医薬品の情報提供に役立つものと考えられた。

第3章 ホウレンソウ由来健康食品チラコイドが薬物経口投与後の体内動態に及ぼす影響

第1節 緒言

近年、ダイエット効果が期待できる健康食品として、ホウレンソウの葉緑体から抽出・精製したチラコイド⁵⁶⁾が注目視されている。これまでの臨床試験で、チラコイド製品として市販されている Appethyl[®]の摂取により、食欲が抑制されること、体重および LDL コレステロール値が減少することが報告されている^{57,58)}。また、ラットを用いた検討において、チラコイドが胆汁酸を吸着し、糞中への排泄を促進することで、血清中の中性脂肪値を低下させることが報告されている⁵⁹⁾。一方、胆汁酸はその界面活性作用により難溶性薬物の溶解性を改善し、消化管からの吸収を増加させることが広く知られている⁶⁰⁾。実際、難溶性薬物であるシクロスポリン A のバイオアベイラビリティが、胆管カニューレを施すことにより胆汁を体外へ排出させたラットにおいて、有意に減少することが報告されている⁶¹⁾。また、胆汁酸に結合し、糞中への胆汁酸排泄を増加させるキトサンを併用することにより、難溶性薬物である griseofulvin (GF)、indomethacin (IM) の消化管からの吸収が抑制されることが報告されている⁶²⁾。したがって、チラコイドの摂取は、難溶性薬物の吸収過程に影響を及ぼす可能性が考えられる。

チラコイド製品として市販されている Appethyl[®]の成分表には、推奨の 1 回摂取量であるチラコイド 5 g あたりに、カルシウム (Ca) 150 mg、鉄 (Fe) 6 mg が含まれることが明記されている。一方、Ca²⁺、Fe^{2/3+}、Al³⁺、Mg²⁺などの 2 価、3 価の金属カチオンは、キノロン系抗菌薬と難溶性、低膜透過性のキレートを形成することが知られており⁶³⁻⁶⁵⁾、実際にこれらの金属カチオンを含む制酸剤やサプリメント、牛乳とキノロン系抗菌薬を併用することによって、キノロン系抗菌薬の消化管からの吸収が阻害され、血清中あるいは血漿中濃度が低下することが報告されている⁶⁶⁻⁷¹⁾。さらに、テトラサイクリン系抗菌薬についてもキノロン系抗菌薬と同様に、これらの金属カチオンを含む制酸剤や漢方薬との併用により、テトラサイクリン系抗菌薬の吸収が阻害されることが報告されている^{72,73)}。したがって、チラコイドの摂取はこれらの薬物とも相互作用を生じる可能性が考えられる。

そこで本章では、チラコイドの胆汁酸吸着作用が難溶性薬物の消化管吸収に及ぼす影響を GF および IM を用いて検討した。また、チラコイドに含まれるさまざまな金属量を Ca、Fe を含めて定量し、キレートを形成する ciprofloxacin (CPFX)、levofloxacin (LVFX)、tetracycline (TC)、およびキレートを形成しないと考えられる *p*-acetamidophenol (APAP)、theophylline (TP)、cephalexin (CEX)、cefazolin (CEZ) について、*in vitro* におけるチラコイドとの物理化学的相互作用の検討を行った。さらに、チラコイドに含まれる金属がキレートを形成する薬物の消化管

吸収に及ぼす影響を、キノロン系抗菌薬 CPFX を用いて検討した。

第2節 実験方法

1. 試料

健康食品であるチラコイドは市販の Appethyl® (Prospinach Inc., Kimberly, Lot No. PRS503071515) を用いた。なお、成分表によると、1 回摂取量 5 g あたり、脂質 0.6 g、炭水化物 2 g (そのうち 1.5 g が食物繊維)、タンパク質 1 g、Ca 150 mg、Fe 6 mg 含むことが記載されている。GF、CPFX hydrochloride monohydrate、LVFX は東京化成工業株式会社 (東京) より購入した。IM、CEX、CEZ sodium salt は和光純薬工業株式会社 (大阪) から購入した。TC hydrochloride、APAP、TP、disodium ethylenediaminetetraacetate (EDTA) はナカライテスク株式会社 (京都) より購入した。その他の試薬はすべて市販の特級品を使用した。

2. チラコイドに含まれる金属の定量

チラコイド 0.2 g をポリテトラフルオロエチレン (PTFE) 容器に量りとり、硝酸 (1:1) 4 mL を加えて密閉し、Ultra WAVE (マイルストーンゼネラル、神奈川) を用いて、マイクロウェーブ分解を行った。放冷後、超純水を加えて 20 mL に定容した。この溶液を希釈して高周波誘導結合プラズマ (ICP) 発光分光分析装置 (ICPS-8100、株式会社島津製作所、京都) または ICP 質量分析装置 (7700、アジレント・テクノロジー、東京) に導入し、チラコイドに含まれる Ca、アルミニウム (Al)、Fe、マグネシウム (Mg)、銅 (Cu)、亜鉛 (Zn) を定量した。

3. *In vitro* における薬物とチラコイドの物理化学的相互作用の検討

3-1. チラコイドと CPFX の物理化学的相互作用の検討

CPFX を濃度 1 mg/mL となるように超純水に溶解した。2 mL のマイクロチューブに、CPFX 溶液 1 mL のみ (Control 群)、チラコイド 25 mg と CPFX 溶液 1 mL (Thylakoids 群)、およびチラコイド 25 mg と EDTA 93 mg と CPFX 溶液 1 mL (Thylakoids+EDTA 群) を加えた。ボルテックスミキサーを用いて十分混和後、遠心分離 (25°C、21,000×g、5 分) し、上清を得た。

3-2. チラコイドと LVFX、TC、APAP、TP、CEX、CEZ の物理化学的相互作用の検討

LVFX は 2.5 mg/mL、TC は 1.25 mg/mL、APAP は 1.5 mg/mL、TP は 1.0 mg/mL、CEX は 1.25 mg/mL、CEZ は 1.0 mg/mL となるように超純水に溶解した。その後は Thylakoids+EDTA 群なしで、3-1 と同様に実験を行った。

なお、3.の実験における薬物およびチラコイド濃度は、1 回の服用量および推奨量を 200 mL

の水で服用したときを想定して設定した。しかし、CEZ は注射薬として用いられているため、CEZ 濃度は CPFEX 濃度と同じにした。また、EDTA の濃度は 1 mL の水に十分に溶解し、かつ、チラコイド中の金属カチオン量に対して過剰となるように設定した。

4. ラットにおけるチラコイドが薬物の体内動態に及ぼす影響

4-1. 実験動物

11 週齢、体重 230–270 g の Wistar 系雄性ラットを日本 SLC 株式会社（静岡）より購入した。経口投与実験前日にペントバルビタール（40 mg/kg、i.p.）麻酔下において、右頸静脈に採血のためのカテーテルを留置し、ラットは経口投与実験開始の約 16 時間前から最終採血時間まで絶食とした。なお、本研究は名城大学動物実験委員会の承認に基づいて行った（2017-PE-13、2018-PE-13）。

4-2. 薬液の調製

チラコイドは 50 mg/mL、150 mg/mL、166.7 mg/mL になるように 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム（CMC）に懸濁した。また、GF（25 mg/mL）、IM（5 mg/mL）もチラコイドと同様に CMC に懸濁した。また、CPFEX hydrochloride monohydrate は CPFEX として 10 mg/mL となるように超純水に溶解した。

4-3. ラットにおける GF および IM の吸収過程に及ぼすチラコイドの影響

実験はラットを以下の群に分けて行った。

Vehicle 群：CMC を前投与した後、薬物懸濁液を投与

Thylakoids 100 mg/kg 群：チラコイド 100 mg/kg を前投与した後、薬物懸濁液を投与

Thylakoids 300 mg/kg 群：チラコイド 300 mg/kg を前投与した後、薬物懸濁液を投与

CMC もしくはこれに懸濁したチラコイド（100 mg/kg（2 mL/kg）、300 mg/kg（2 mL/kg））を、胃ゾンデを用いてラットに経口投与し、その 15 分後に GF 50 mg/kg（2 mL/kg）または IM 10 mg/kg（2 mL/kg）を経口投与した。なお、IM においては、CMC もしくはチラコイド 300 mg/kg 投与後においてのみ経口投与した。採血は投与後、10、20、30、45、60、90、120、180、240、300、360、420、480、540、600 分に行い、採血量は 0.2 mL とした。得られた血液は遠心分離（4℃、11,000 g、5 分）し、血漿サンプルは測定まで-30℃にて保存した。なお、GF と IM の投

与量は以前の報告に従い⁶²⁾、チラコイドの投与量はヒトの体重を 50 kg と仮定し、ヒトへの 1 回投与量をもとに設定した。

4-4. ラットにおける CPFX の吸収過程に及ぼすチラコイドの影響

実験はラットを以下の群に分けて行った。

Vehicle 群：チラコイドに代わって同量の CMC を投与後、直ちに薬物溶液を投与

Thylakoids 群：チラコイド 500 mg/kg を投与後、直ちに薬物溶液を投与

CMC もしくはこれに懸濁したチラコイド (500 mg/kg (3 mL/kg)) を、胃ゾンデを用いてラットに経口投与し、その後直ちに CPFX (20 mg/kg (2 mL/kg)) を経口投与した。なお、ラットにおける投与量はヒトへの投与量をもとに設定した。ヒトの体重を 50 kg と仮定すると CPFX およびチラコイドの体重あたりの投与量はそれぞれ 4 mg/kg (200 mg/50 kg)、100 mg/kg (5 g/50 kg) となる。しかし、経口投与後の CPFX のバイオアベイラビリティはラットにおいて 20%⁷⁴⁾、ヒトにおいて 69%⁷⁵⁾であり、消失半減期はラットで 1.55 h⁷⁴⁾、ヒトで 4.11 h⁷⁵⁾であるため、ヒトとラットで種差がある。したがって、ヒトの血漿中濃度と同等の値が得られるように、ラットにおける CPFX の投与量を 20 mg/kg としたため、チラコイドの投与量は 500 mg/kg とした。採血は投与後、10、20、30、45、60、90、120、180、240、300、360 分に行い、採血量は 0.2 mL とした。得られた血液は遠心分離 (4℃、11,000 g、5 分) し、血漿サンプルは測定まで -30℃にて保存した。

5. 薬物濃度測定法

3.で得られた上清中および 4.で得られた血漿中の薬物濃度は高速液体クロマトグラフィー (HPLC : LC-10AD システム、株式会社島津製作所、京都) を用いて測定した。カラムにはコスモシール 5C₁₈-MS-II 4.6×150 mm (ナカライテスク株式会社、京都) を用いた。

5-1. 上清中の CPFX、LVFX、TC、APAP、TP、CEX、CEZ 濃度測定法

3.で得られた上清を超純水で 200 倍希釈し、25 µL を HPLC に注入した。なお、HPLC 条件は、以前の報告^{62, 73)}に基づき決定した。すなわち、CPFX・LVFX では、励起波長 335 nm、蛍光波長 450 nm、カラム温度 40℃、流速 1.5 mL/min、移動相 50 mM クエン酸 : 1M 酢酸アンモニウム : アセトニトリル (87 : 1 : 12, v/v)、TC では、励起波長 390 nm、蛍光波長 512 nm、カラ

ム温度 50°C、流速 1.5 mL/min、移動相 35 mM 塩酸カルシウムと 25 mM EDTA を含む 50 mM 酢酸ナトリウム、pH6.5：メタノール（70：30、v/v）、APAP では、波長 254 nm、カラム温度 40°C、流速 1.5 mL/min、移動相 30 mM リン酸カリウム緩衝液、pH4.0：メタノール（90：10、v/v）、TP では、波長 274 nm、カラム温度 40°C、流速 1.5 mL/min、移動相 30 mM リン酸カリウム緩衝液、pH4.0：メタノール（90：10、v/v）、CEX・CEZ では、波長 274 nm、カラム温度 50°C、流速 1.5 mL/min、移動相 30 mM リン酸カリウム緩衝液、pH5.0：メタノール（80：20、v/v）とした。

5-2. 血漿中の GF、IM、CPFX 濃度測定法

血漿中 GF 濃度の測定は Nadai らの報告⁶²⁾に基づいて行った。血漿サンプル 50 μ L に内標準物質として lorazepam を含むメタノール溶液（2 μ g/mL）を 250 μ L 加えよく攪拌した後、遠心分離（21,000 g、10 分、25°C）した。この上清 200 μ L を窒素気流下で 50°C にて蒸発乾固し、残渣に移動相 200 μ L を加え溶解し、50 μ L を HPLC に注入した。移動相には、メタノール：30 mM リン酸カリウム緩衝液、pH 5.0（50：50、v/v）を用い、流速 1.5 mL/min、カラム温度 40°C、測定波長 290 nm とした。検量線は 20–1500 ng/mL の濃度範囲で作成し、この濃度範囲で直線性（ $r > 0.999$ ）が得られることを確認した。

血漿中 IM 濃度の測定は Nadai らの報告⁶²⁾を一部改良し行った。血漿サンプル 50 μ L に内標準物質として mefenamic acid を含むアセトニトリル溶液（5 μ g/mL）を 200 μ L 加えよく攪拌した後、遠心分離（21,000 g、10 分、25°C）した。この上清 20 μ L を HPLC に注入した。移動相には、アセトニトリル：30 mM リン酸カリウム緩衝液、pH 4.0（50：50、v/v）を用い、流速 1.5 mL/min、カラム温度 45°C、測定波長 274 nm とした。検量線は 0.5–50 μ g/mL の濃度範囲で作成し、この濃度範囲で直線性（ $r > 0.999$ ）が得られることを確認した。

血漿中の CPFX 濃度は、Ohnishi らの報告⁷³⁾を一部改良し行った。血漿サンプル 50 μ L に 0.5% ギ酸を含むメタノール溶液を 100 μ L 加えよく攪拌した後、内標準物質として lomefloxacin を 0.25 μ g/mL 含む移動相を 100 μ L 加え攪拌後、遠心分離（21,000 g、10 分、4°C）した。この上清 25 μ L を HPLC に注入した。移動相には、50 mM クエン酸：1 M 酢酸アンモニウム：アセトニトリル（87：1：12、v/v）を用い、流速 1.5 mL/min、カラム温度 40°C、励起波長 335 nm、蛍光波長 450 nm とした。検量線は 25–1000 ng/mL の濃度範囲で作成し、この濃度範囲で直線性（ $r > 0.999$ ）が得られることを確認した。

6. 薬物速度論的パラメータ解析法

経口投与後の薬物速度論的パラメータは、常法に従いモデル非依存的に解析した。すなわち、最高血漿中濃度 ($C_{\max}$) および最高血漿中濃度到達時間 ($T_{\max}$) は実測値を用い、消失速度定数 (k_{el}) は消失相の傾きから線形最小二乗法により算出した。血漿中濃度－時間曲線下面積 ($AUC_{0-\infty}$) は台形公式により算出し、最終採血時間以降無限大時間までの面積は最終採血時間の血漿中濃度を k_{el} で除することにより求めた。

7. 統計処理法

データは平均値±標準誤差で示した。2 群間の有意差検定には t 検定を用い、3 群間の有意差検定には一元配置分散分析後、多重比較試験として Dunnett の方法を用いた。なお、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

第3節 結果

1. GF および IM の吸収過程に及ぼすチラコイドの影響

Vehicle 群、Thylakoids 100 mg/kg 群および Thylakoids 300 mg/kg 群ラットに対し、GF 50 mg/kg を経口投与した後の血漿中濃度－時間推移を Fig. 8 に、また、その薬物速度的パラメータを Table 5 に示した。チラコイド 100 mg/kg あるいは 300 mg/kg の前投与は GF の血漿中濃度－時間推移にほとんど影響を与えなかった。また、 C_{max} 、 T_{max} 、 AUC_{0-10h} にも、各群間において有意な差は認められなかった。同様に、Vehicle 群と Thylakoids 群における IM の血漿中濃度－時間推移および薬物速度論的パラメータに有意な差は認められなかった (Fig. 9 および Table 6)。

2. チラコイド中の Ca、Al、Fe、Mg、Cu、Zn 含量

チラコイドに含まれる Ca、Al、Fe、Mg、Cu、Zn の量を Table 7 に示した。Ca の含量が 26000 $\mu\text{g/g}$ と最も多く、Al (680 $\mu\text{g/g}$)、Fe (480 $\mu\text{g/g}$)、Mg (3800 $\mu\text{g/g}$)、Cu (6 $\mu\text{g/g}$)、Zn (20 $\mu\text{g/g}$) の含量は微量であった。

3. *In vitro* におけるチラコイドと CPFEX の物理化学的相互作用

In vitro におけるチラコイドと CPFEX 溶液の混合による物理化学的相互作用を検討する目的で、CPFEX 溶液にチラコイドを添加した時の CPFEX の濃度変化を Fig. 10 に示した。Thylakoids 群では上清中の CPFEX 濃度が Control 群の 15%まで有意に低下したが、Thylakoids+EDTA 群では Control 群と比較して有意な差は認められなかった。

4. *In vitro* におけるチラコイドと LVFX、TC、APAP、TP、CEX、CEZ の物理化学的相互作用

CPFEX と同様に、*in vitro* におけるチラコイドと LVFX、TC、APAP、TP、CEX、CEZ 溶液の混合による物理化学的相互作用を Fig. 11 に示した。キレートを形成する LVFX、TC の上清中濃度は、Thylakoids 群において Control 群の 37%、79%まで、それぞれ有意に低下した。一方、キレートを形成しないと考えられる APAP、TP、CEX、CEZ の上清中濃度の低下は、統計学的には有意な差が認められた薬物が存在したものの、無視しうるものであった。

5. CPFEX の吸収過程に及ぼすチラコイドの影響

Vehicle 群、Thylakoids 群ラットに対し、CPFEX 20 mg/kg を経口投与した後の血漿中濃度－時間推移を Fig. 12 に、また、その薬物速度的パラメータを Table 8 に示した。Thylakoids 群では

Vehicle 群と比較して、全ての採血時間において血漿中濃度が有意に低下し、 $C_{\max}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ Vehicle 群の 25%、40%まで有意に低下した。一方、 k_{el} には両群間に有意な差は認められず、また、 $T_{\max}$ は Thylakoids 群で延長する傾向が認められた。

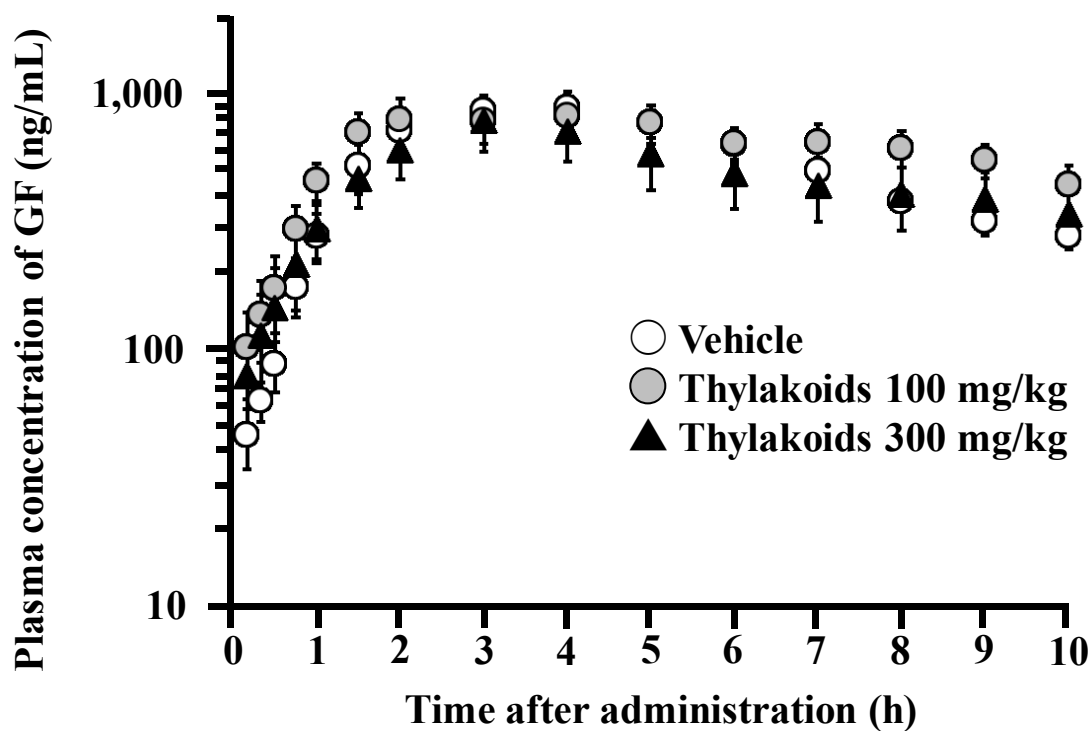


Fig. 8. Plasma Concentration—Time Profiles of GF after Oral Administration in Rats Pretreated with Vehicle or Thylakoids

Each symbol represents mean $\pm$ S.E. (n = 5).

Table 5. Pharmacokinetic Parameters of GF after Oral Administration in Rats Pretreated with Vehicle or Thylakoids

	$C_{\max}$ (ng/mL)	$T_{\max}$ (h)	$AUC_{0-10\text{ h}}$ (ng $\cdot$ h/mL)
Vehicle	962.6 $\pm$ 113.3	4.0 $\pm$ 0.5	5494.6 $\pm$ 1469.4
Thylakoids 100 mg/kg	948.8 $\pm$ 126.0	4.0 $\pm$ 0.9	6348.2 $\pm$ 1967.4
Thylakoids 300 mg/kg	813.7 $\pm$ 194.8	3.4 $\pm$ 0.2	4907.0 $\pm$ 1213.3

Data represents mean $\pm$ S.E. (n = 5).

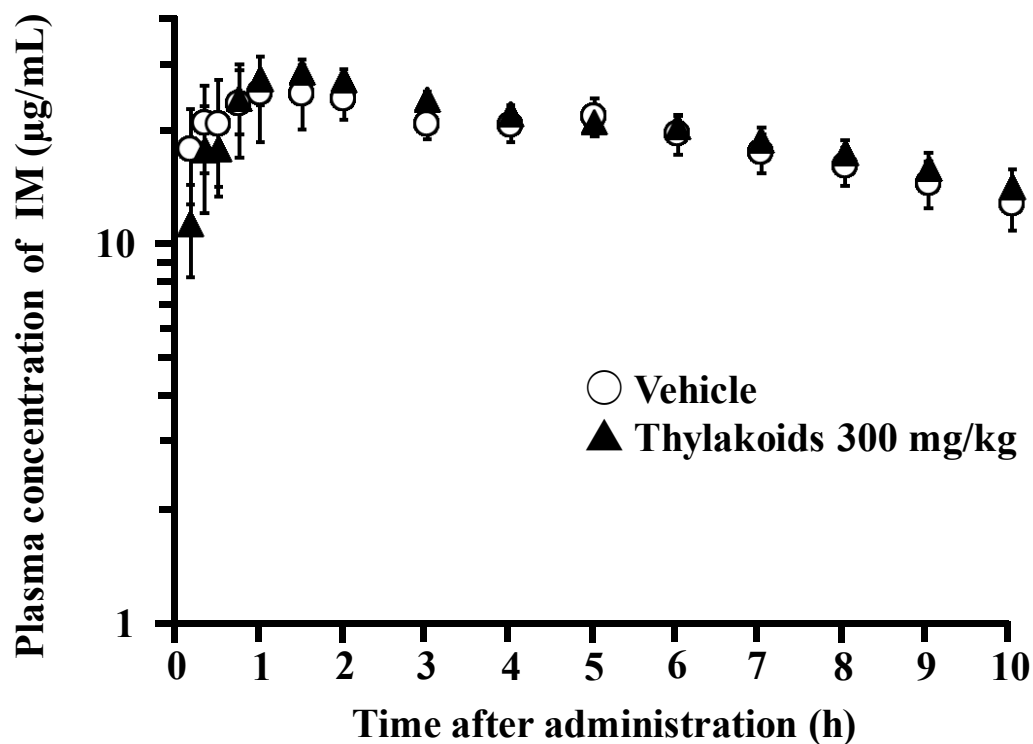


Fig. 9. Plasma Concentration—Time Profiles of IM after Oral Administration in Rats

Pretreated with Vehicle or Thylakoids

Each symbol represents mean $\pm$ S.E. (n = 5).

Table 6. Pharmacokinetic Parameters of IM after Oral Administration in Rats

Pretreated with Vehicle or Thylakoids

	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$T_{\max}$ (h)	$AUC_{0-10\text{ h}}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	k_{el} (h^{-1})
Vehicle	30.6 ± 6.1	2.3 ± 0.9	200.7 ± 29.0	0.12 ± 0.03
Thylakoids 300 mg/kg	33.1 ± 3.2	1.4 ± 0.5	214.0 ± 14.4	0.11 ± 0.01

Data represents mean $\pm$ S.E. (n = 5).

Table 7. Amount of Metals in Thylakoids

	Ca	Al	Fe	Mg	Cu	Zn
($\mu\text{g/g}$)	26000	680	480	3800	6	20

Each value represents μg per 1 g of thylakoids.

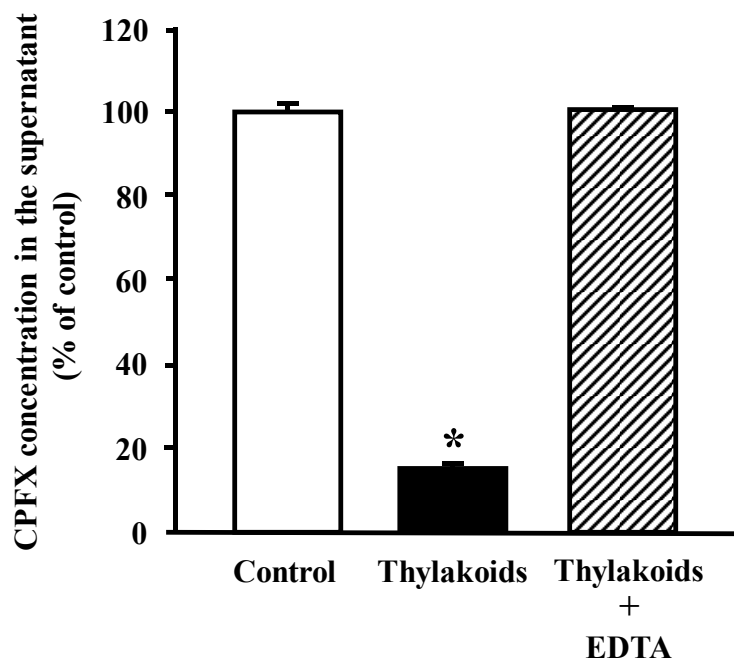


Fig. 10. Interaction between CPF and Thylakoids with or without EDTA *in Vitro*

Each column represents the mean $\pm$ S.E. (n = 3). *Significantly different from the control ($p < 0.05$).

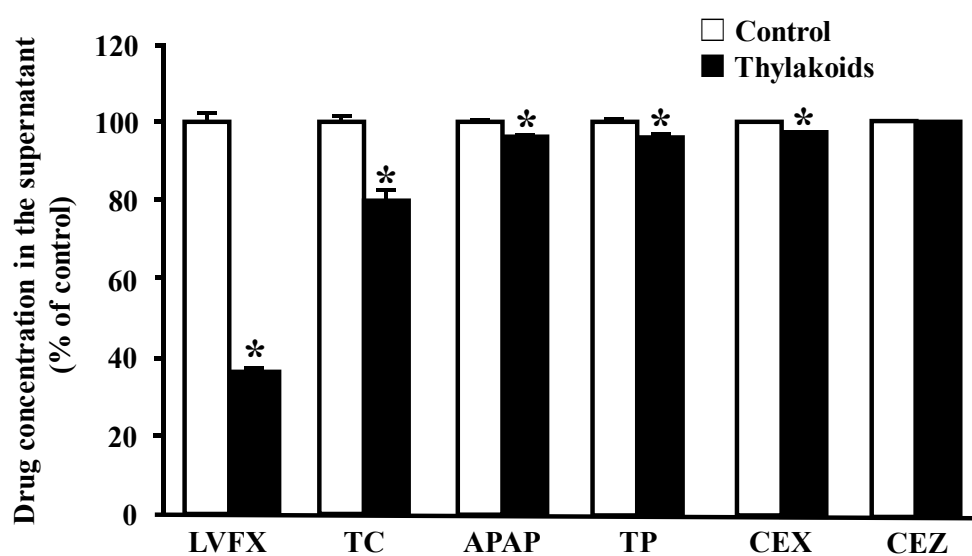


Fig. 11. Interaction between Six Drugs and Thylakoids *in Vitro*

Each column represents the mean $\pm$ S.E. (n = 3). *Significantly different from the control ($p < 0.05$).

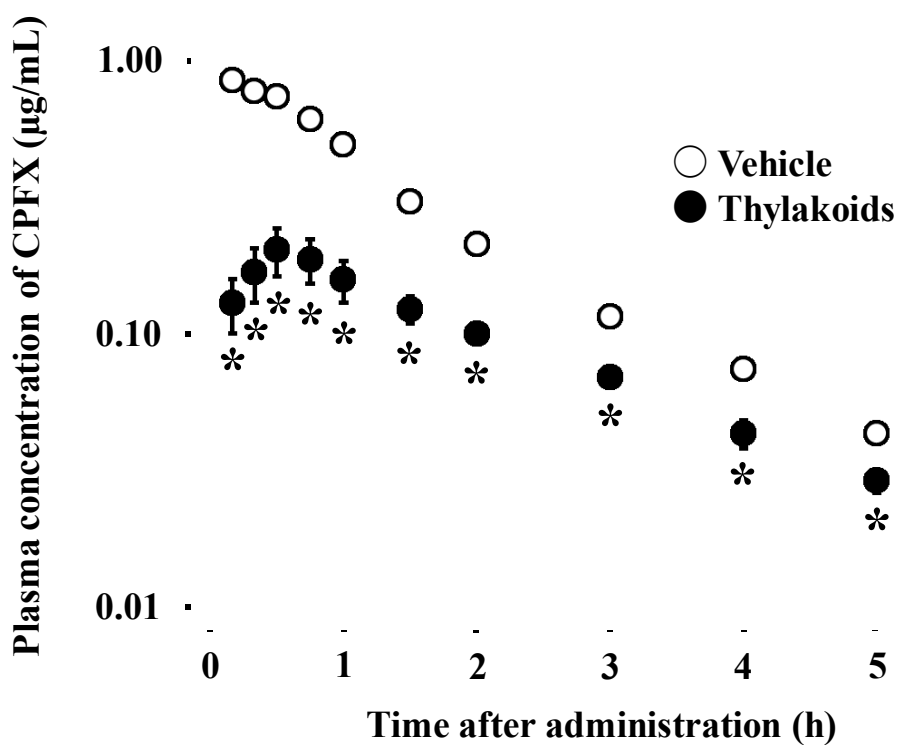


Fig. 12. Plasma Concentration—Time Profiles of CPFEX after Oral Administration in Rats Treated with Vehicle or Thylakoids

Each symbol represents mean $\pm$ S.E. (n = 5-6). *Significantly different from the control ($p < 0.05$).

Table 8. Pharmacokinetic Parameters of CPFEX after Oral Administration in Rats Treated with Vehicle or Thylakoids.

	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$T_{\max}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	k_{el} (h^{-1})
Vehicle	0.85 ± 0.04	0.28 ± 0.07	1.36 ± 0.05	0.46 ± 0.02
Thylakoids	$0.21 \pm 0.03^*$	1.05 ± 0.49	$0.54 \pm 0.04^*$	0.42 ± 0.01

Data represents mean $\pm$ S.E. (n = 5-6). *Significantly different from the vehicle ($p < 0.05$).

第4節 考察

本章では、チラコイドの摂取が、難溶性薬物および金属カチオンとキレートを形成する薬物の吸収過程に及ぼす影響について検討した。

初めに難溶性薬物で、消化管からの吸収が胆汁分泌量によって影響されることが知られている GF および IM を用い、チラコイドの摂取がこれらの薬物の体内動態に及ぼす影響について検討した。その結果、チラコイドの推奨 1 回摂取量に相当する 100 mg/kg の前投与は、GF 50 mg/kg 経口投与後の体内動態にほとんど影響を及ぼさなかった。さらに、300 mg/kg のチラコイドを前投与した場合においても、GF 50 mg/kg および IM 10 mg/kg 経口投与後の体内動態に顕著な変化は認められなかった (Figs. 8、9 および Tables 5、6)。一方、Vehicle 群ラットに GF 50 mg/kg および IM 10 mg/kg を経口投与した後の薬物速度論的パラメータ (C_{max} 、 T_{max} など) は以前の報告値と類似していた^{76,77)}。したがって、少なくとも、ヒトで推奨されている投与量のチラコイドは、難溶性薬物の吸収過程に顕著な影響を及ぼさないことが示唆された。

Matsuda らは、ラットにコーン油を経口投与した後の、糞中への脂質および胆汁酸排泄量に及ぼすチラコイドの影響について検討し、チラコイド 100 mg/kg を併用した場合では、脂質および胆汁酸排泄量に変化はないが、チラコイド 200 mg/kg の併用は、脂質および胆汁酸排泄量を有意に増加させることを報告している⁵⁹⁾。さらに、*in vitro* において 0.1 M リン酸緩衝液 (pH6.8) 中でのチラコイドの胆汁酸吸着能は、チラコイド濃度に依存して増加することを報告している⁵⁹⁾。しかし、本研究ではチラコイドを 300 mg/kg 投与したにもかかわらず、GF および IM 経口投与後の体内動態に変化は認められなかった。チラコイドは生体内において、ペプシン、トリプシン、膵液により消化されることが報告されている⁷⁸⁾。したがって、本研究での動物実験では、この消化により、チラコイドの胆汁酸吸着作用が十分に起こらなかった可能性が考えられた。

次にチラコイドに含まれる金属が、キレートを形成する薬物の吸収過程に及ぼす影響について検討した。本章でチラコイドとして使用した Appethyl® の成分表には、Ca、Fe の含有量は記載されているが、チラコイドは健康食品であり、医薬品と異なって、製品間で含有量が異なる可能性が考えられる。そこで、キノロン系抗菌薬等とキレートを形成することが知られている Ca、Al、Fe、Mg、Cu、Zn の 6 種類の金属について、Appethyl® 中の含有量を測定した。その結果、Appethyl® 5 g 中に Ca が 130 mg、Al が 3.4 mg、Fe が 2.4 mg、Mg が 19 mg、Cu が 0.03 mg、Zn が 0.1 mg 含まれていることが明らかとなった (Table 7)。一般的に、ハウレンソウは Ca や Mg、Fe、Al などのミネラルを多く含むことが知られている⁷⁹⁾。一方、報告されている Appethyl®

の製造過程において、これらの金属を含む試薬は用いられていない⁵⁶⁾。したがって、チラコイド中の金属はハウレンソウに由来するものであると推測された。

CPFX と金属カチオンとのキレート形成の可能性について、Stojković らは、CPFX 水溶液に $\text{Al}(\text{OH})_3$ 、 CaCO_3 、 FeSO_4 、 ZnSO_4 を添加することで、CPFX 濃度が有意に減少することを報告している⁶⁴⁾。そこで、第2節、実験方法の3.に記載した通り、本研究では、1回服用量である CPFX 200 mg と推奨1回摂取量であるチラコイド 5 g を 200 mL の水で服用した時を想定し、1 mg/mL の CPFX 水溶液に 25 mg のチラコイドを添加したところ、CPFX 濃度は顕著に低下した (Fig. 10)。さらに、この低下は EDTA を加えることにより消失したことから、*in vitro* において CPFX はチラコイド中の金属カチオンとキレートを形成することが明らかとなった。また、金属カチオンとキレートを形成することが知られている LVFX、TC についても水溶液中へのチラコイドの添加により、水溶液の有意な濃度低下が認められた (Fig. 11)。一方、キレートを形成しないと考えられる APAP、TP、CEX、についても、チラコイドの混合によりわずかな濃度低下が生じたが (Fig. 11)、APAP と TP が食物繊維であるセルロース、キトサン、ペクチン、アルギン酸ナトリウム、グルコマンナンへわずかに吸着することが報告されていることから⁸⁰⁾、これら薬物の濃度低下はチラコイド中の食物繊維への吸着によるものと推察された。

水溶液中で認められたチラコイドと CPFX の相互作用が、生体内でも生じるかを、ラットを用いて検討したところ、Fig. 12 に示したように、チラコイドと CPFX の同時投与により、CPFX の血漿中濃度はチラコイドを併用しなかった場合に比べ、顕著に低下した。また、血漿中濃度—時間推移から算出された CPFX の薬物速度論的パラメータについては、チラコイドの併用投与によって $C_{\max}$ と $\text{AUC}_{0-\infty}$ が有意に低下したが、 k_{el} に変化は認められなかった (Table 8)。また、Vehicle 群ラットにおける CPFX 20 mg/kg 経口投与後の $C_{\max}$ 、 $T_{\max}$ 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ および k_{el} は、以前の報告値と一致した^{74,81)}。以上の結果から、チラコイドと CPFX を併用投与した場合、チラコイド中の金属カチオンと CPFX がキレートを形成し、CPFX の吸収が抑制されることが明らかとなった。

本研究において、チラコイドと CPFX を同時に投与することにより、CPFX の $T_{\max}$ が延長する傾向が認められた (Fig. 12、Table 8)。これまでの研究で、CPFX と金属カチオンとのキレート形成により、CPFX の $C_{\max}$ と AUC は低下するが、 $T_{\max}$ は変化しないことが報告されている^{66, 68-70)}。一方、Imaoka らは、ラットに CPFX を経口投与した後の $T_{\max}$ は、絶食時と比較して、摂食時で延長する傾向を示すことを報告している⁸²⁾。また、Choe らは、食事の摂取により、胃内容排泄速度が遅延することを報告している⁸³⁾。さらに、チラコイドの摂取は、胃内容排泄速

度を遅延させることが報告されている⁸⁴⁾。以上の知見から、チラコイドと CPFX の同時投与で認められた $T_{\max}$ の延長は、チラコイドによる胃内容排泄速度の遅延に起因するものと推察された。一方、難溶性薬物である GF、IM については、胃内容排泄速度よりも、消化管液への溶出が吸収過程での律速段階になるため、 $T_{\max}$ の延長が認められなかったものと考えられた。

近年、CPFX は小腸から受動拡散および有機アニオントランスポーターである OATP (organic anion transporting polypeptide) を介した能動輸送によって吸収されること⁸⁵⁾、OATP 阻害基質を含むオレンジジュースで CPFX を服用した場合、CPFX の $C_{\max}$ と AUC が有意に低下することが報告されている⁸⁶⁾。したがって、チラコイドが OATP に及ぼす影響についても今後さらなる検討が必要と考えられる。

第5節 小括

本章の結果より、チラコイドのヒトでの推奨量の摂取は、難溶性薬物の吸収に顕著な影響を及ぼさないが、チラコイドに含まれる金属が CPFX とキレートを形成し、CPFX の吸収を抑制することが明らかとなった。また、*in vitro* での実験において、CPFX と同様に金属カチオンとキレートを形成する LVFX、TC の濃度も、チラコイドの添加によって有意に低下したことから、チラコイドは CPFX 以外のキレートを形成する薬物とも相互作用を起こす可能性が示唆された。本章で得られた知見は、安全な薬物療法を提供するための、健康食品の適正使用に関する情報として役立つものと考えられた。

総括

高齢化や医療の高度化に伴う国民医療費高騰の抑制策の1つとして、セルフメディケーションの推進が期待されている。これに伴って、平成29年からは、スイッチOTC医薬品を対象としたセルフメディケーション税制が施行されるなど、社会的な対応も進められている。しかし、スイッチOTC医薬品については、供給・需要の拡大だけに関心が集まり、医療用医薬品と同一成分であるにもかかわらず、その有効性、安全性に関わる溶出挙動ならびに生物学的同等性に関する情報は乏しい。また、セルフメディケーションの一環として健康食品の利用が増加しているが、摂取した健康食品が服用中の医薬品と相互作用を起こし、有害事象の発現につながった例が報告されている。しかし、薬物治療中の患者における健康食品の適正使用に関する情報についても十分とは言えない。そこで本研究では、セルフメディケーションを推進するためのスイッチOTC医薬品ならびに健康食品の適正使用に関する情報提供を目的とし、スイッチOTC医薬品の製剤特性を、溶出挙動ならびに経口投与後の体内動態を指標として評価するとともに、健康食品の摂取が薬物の体内動態に及ぼす影響について検討した。

第1章では、スイッチOTC医薬品のうち、使用頻度の高いFAMを主成分とした胃腸薬に着目し、糖衣錠として市販されている4つのスイッチOTC医薬品製剤（G10、K、B、N）ならびに医療用医薬品製剤（ED）について、製剤からの溶出挙動を比較検討した。その結果、4つのスイッチOTC医薬品製剤はFAM 10 mg 錠の溶出規格には適合した。しかし、FAMの溶出挙動には、いずれの試験液においても製剤間で差異が認められ、生物学的同等性試験ガイドラインに従って、溶出挙動の類似性を判定したところ、溶出試験第1液、第2液、およびpH4.0試験液ではG10、KのみがEDと類似した溶出挙動を示すことが明らかとなった。また、EDを含めて、製剤によって、FAMの溶出挙動に及ぼすpHの影響の程度が異なることが示唆された。

第2章では、FAMを主成分としたスイッチOTC医薬品製剤として2種類の口腔内崩壊錠（GS、FG）について、製剤からの溶出挙動の差異を医療用の口腔内崩壊錠（GD）を含めて評価した。さらに、これらの製剤について、ラットに経口投与した後の血漿中濃度推移を、胃酸分泌を抑制したラットを含めて検討することで、製剤からの溶出特性と経口投与後の吸収挙動の関係について評価した。その結果、GDとGSの溶出挙動はよく類似していたのに対し、FGではこれらと比較して溶出が速いことが明らかとなった。一方で、各製剤経口投与後の血漿中濃度推移を観察したところ、無処置ラットおよび胃酸分泌抑制ラットともに、GDおよびGSと比較して、FGの血漿中濃度がわずかに高い傾向を示した。しかし、薬物速度論的パラメータには、製剤間で有意な差はなかった。したがって、本研究においてFAMの口腔内崩壊錠の溶出

試験で認められた製剤特性の差は経口投与後の血漿中濃度推移に対して大きな影響を及ぼさず、スイッチ OTC 医薬品 GS および FG は、医療用医薬品 GD と同等な製剤として評価できると判断された。

第 3 章では、近年、胆汁酸の吸着作用を有することからダイエット効果が期待されている健康食品チラコイドを取り上げ、市販のチラコイド製品である Appethyl®を用いて、その摂取が難溶性薬物である GF、IM の消化管吸収に及ぼす影響について、ラットを用いて検討した。さらに、Appethyl®中の金属が、2 価、3 価の金属カチオンとキレートを形成する薬物である CPFEX の消化管吸収に及ぼす影響について検討した。その結果、ヒトでの推奨摂取量のチラコイドは、難溶性薬物の吸収には顕著な影響を及ぼさないが、チラコイドに含まれる金属カチオンが CPFEX とキレートを形成し、CPFEX の吸収を抑制することが明らかとなった。また、*in vitro* の実験において、CPFEX に加え、LVFX、TC などの薬物もチラコイド中の金属カチオンとキレートを形成する可能性が示唆された。

本研究で得られた知見は、セルフメディケーションの推進において、スイッチ OTC 医薬品ならびに健康食品の適正使用に関する有益な情報となるものと考えられた。しかし、本研究では、数多くあるスイッチ OTC 医薬品および健康食品の中から、FAM とチラコイドのみに着目したものである。今後、FAM 以外のスイッチ OTC 医薬品の製剤特性が明らかにされるとともに、医薬品と健康食品の相互作用に関する知見が集積され、より有効かつ安全なセルフメディケーションが実践されることを期待する。

謝辞

本学位論文は、筆者が名城大学大学院 薬学研究科 薬学専攻博士課程在学中に薬剤学研究室にて行った研究成果をまとめたものである。本研究の遂行および本論文の作成にあたり、終始あたたかくご指導、ご鞭撻を賜りました本学大学院薬学研究科薬剤学研究室 灘井雅行教授に心より厚く御礼申し上げます。本研究に関して貴重なご意見を賜りました本学大学院薬学研究科薬剤学研究室 加藤美紀准教授に御礼申し上げます。また、本論文の作成にあたり、種々の有益なご助言とご指導を賜りました本学大学院薬学研究科 岡本浩一教授、大津史子教授に深く感謝致します。さらに、終始貴重なご助言と実験の遂行に協力を頂きました名城大学薬学部薬剤学研究室の安達直生学士、浅野由佳学士、宇佐美知明学士をはじめ、皆様に感謝致します。

最後に、4年間の大学院生活を全力で支援してくれた家族、心の支えになってくれた友人に心より感謝致します。

参考文献

- 1) 内閣府：H30 年版高齢社会白書，http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2018/zenbun/30pdf_index.html，2018 年 11 月 20 日アクセス。
- 2) 内閣府：「日本再興戦略」，http://www.kantei.go.jp/jp/singi/keizaisaisei/pdf/saikou_jpn.pdf，2018 年 12 月 4 日アクセス。
- 3) 内閣府：「日本再興戦略」改定 2014，<http://www.kantei.go.jp/jp/singi/keizaisaisei/pdf/honbun2JP.pdf>，2018 年 11 月 19 日アクセス。
- 4) 厚生労働省：セルフメディケーション税制（医療費控除の特例）について，<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000124853.html>，2018 年 11 月 19 日アクセス。
- 5) 内閣府：「健康食品」の利用に関する実態調査，https://www.cao.go.jp/consumer/iinkaikouhyou/2012/houkoku/201205_report.html，2018 年 12 月 4 日アクセス。
- 6) 内閣府：「健康食品」の表示等の在り方に関する建議，https://www.cao.go.jp/consumer/iinkaikouhyou/2013/0129_kengi.html，2018 年 12 月 4 日アクセス。
- 7) Breidenbach T, Hoffmann MW, Becker T, Schlitt H, Klempnauer J. Drug interaction of St John's wort with cyclosporin. *Lancet*, **355**, 1912 (2000).
- 8) Dave AA, Samuel J. Suspected interaction of cranberry juice extracts and tacrolimus serum levels: A case report. *Cureus*, **8**, e610 (2016).
- 9) Nayeri A, Wu S, Adams E, Tanner C, Meshman J, Saini I, Reid W. Acute calcineurin inhibitor nephrotoxicity secondary to turmeric intake: A case report. *Transplant. Proc.*, **49**, 198-200 (2017).
- 10) Konishi H, Kanemoto K, Ikuno Y, Minouchi T, Inoue T, Hodohara K, Fujiyama Y, Yamaji A. Fluctuation in therapeutic control associated with interchange of prednisolone tablet formulations: assessment of bioequivalence by dissolution test. *Yakugaku Zasshi*, **122**, 813-817 (2002).
- 11) 澤井孝夫，中澤一治，山ノ井賢一，野田正道．ダナゾール製剤の製剤学的検討（第 1 報）溶出試験．*医薬ジャーナル*，**29**，89-92（1993）。
- 12) 中澤一治，三田晴久，山ノ井賢一，武藤康，澤井孝夫，谷島秀樹，伊藤博，野田正道．ダナゾール製剤の製剤学的検討（第 2 報）ヒトにおける血清中濃度比較試験．*医薬ジャーナル*，**29**，95-98（1993）。

- 13) Pabla D, Akhlaghi F, Zia H. A comparative pH-dissolution profile study of selected commercial levothyroxine products using inductively coupled plasma mass spectrometry. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **72**, 105-110 (2009).
- 14) Suzuki I, Miyazaki Y, Uchino T, Kagawa Y. Comparison in dissolution behavior of ethical and over-the counter scopolamine butylbromide. *Yakugaku Zasshi*, **131**, 1645-1651 (2011).
- 15) Kato A, Nakayama C, Oshima T. Quality evaluation of famotidine and cimetidine for proper use of over-the-counter medications. *J. Community Pharm. Pharm. Sci.*, **6**, 62-66 (2014).
- 16) Ikawa K, Shimatani T, Hayato S, Morikawa N, Tazuma S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of lafutidine after postprandial oral administration in healthy subjects: comparison with famotidine. *Biol. Pharm. Bull.*, **30**, 1003-1006 (2007).
- 17) Suleiman MS, Najib NM, Hassan MA, Abdel-Hamid ME. Kinetics of the acid-catalyzed hydrolysis of famotidine. *Int. J. Pharm.*, **54**, 65-69 (1989).
- 18) 第十六改正日本薬局方，東京，廣川書店，2011，B598-B601p.
- 19) Tzanavaras PD, Verdoukas A, Balloma T. Optimization and validation of a dissolution test for famotidine tablets using flow injection analysis. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **41**, 437-441 (2006).
- 20) オレンジブック総合版ホームページ：Famotidine，http://www2.jp-orangebook.gr.jp/data/06/06_06/06_06_Famotidine.pdf，2018年11月20日アクセス。
- 21) 厚生労働省：後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン Q&A，<https://www.pmda.go.jp/files/000160457.pdf>，2018年12月4日アクセス。
- 22) Kitazawa S, John I, Ito Y, Teramura S, Okada J. Effects of hardness on the disintegration time and the dissolution rate of uncoated caffeine tablets. *J. Pharm. Pharmacol.*, **27**, 765-770 (1975).
- 23) 厚生労働省：後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン，<https://www.pmda.go.jp/files/000160026.pdf>，2018年11月20日アクセス。
- 24) オレンジブック総合版ホームページ：Famotidine，http://www2.jp-orangebook.gr.jp/data/08/08_06/08_06_Famotidine.pdf，2018年12月4日アクセス。
- 25) Katoh H, Yoshii M, Ozawa K. Comparative study of drug efficacy and drug additives between generic drugs and original drugs. *Yakugaku Zasshi*, **127**, 2035-2044 (2007).
- 26) Polderman J, Braakman DR. The relation between compression force and dissolution time of tablets. *J. Pharm. Pharmacol.*, **20**, 323-324 (1968).
- 27) Tagawa M, Chen R, Chen P, Kobayashi M, Okamoto H, Danjo K. Effect of various disintegrants

- on drug release behavior from tablets. *Yakuzaigaku*, **63**, 238-248 (2003).
- 28) Mady FM, Abou-Taleb AE, Khaled KA, Yamasaki K, Iohara D, Taguchi K, Anraku M, Hirayama F, Uekama K, Otagiri M. Evaluation of carboxymethyl- β -cyclodextrin with acid function: Improvement of chemical stability, oral bioavailability and bitter taste of famotidine. *Int. J. Pharm.*, **397**, 1-8 (2010).
 - 29) Hollenbeck RG. Bioavailability of phenylpropanolamine HCl from tablet dosage forms containing croscarmellose sodium. *Int. J. Pharm.*, **47**, 89-93 (1988).
 - 30) Burmeister Getz E, Carroll KJ, Jones B, Benet LZ, Batch-to-batch pharmacokinetic variability confounds current bioequivalence regulations: A dry powder inhaler randomized clinical trial. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **100**, 223-231 (2016).
 - 31) Russell TL, Berardi RR, Barnett JL, Dermentzoglou LC, Jarvenpaa KM, Schmaltz SP, Dressman JB. Upper gastrointestinal pH in seventy-nine healthy, elderly, North American men and women. *Pharm. Res.*, **10**, 187-196 (1993).
 - 32) 旭博史, 渡辺正敏, 阿部正, 近藤宗廉, 中村隆二, 西成尚人, 杉村好彦, 森昌造. 24 時間連続測定による Famotidine の健常人の胃内 pH に及ぼす影響. *胃分泌研究会誌*, **18**, 33-36 (1986).
 - 33) Hamaguchi T, Shinkuma D, Tanaka T, Yamanaka Y, Miyake M, Tamura S, Mizuno N. Factors affecting the dissolution rate of sulpiride from tablets coated with polyvinylacetal diethylaminoacetate, a gastric-fluid-soluble polymer. II. Effect of mechanical destructive force and film coating strength in the gastrointestinal tract. *Chem. Pharm. Bull.*, **43**, 2205-2210 (1995).
 - 34) 浅野雅晴, 竹中登一. 前立腺肥大症に伴う排尿障害治療薬—ハルナール® (塩酸タムスロシン). *実験医学*, **28**, 3035-3040 (2010).
 - 35) 本田義輝, 齋藤秀之. 溶出試験から推測される後発医薬品上市後の品質管理の重要性—塩酸タムスロシン製剤の溶出試験結果を例として—. *Prog. Med.*, **26**, 890-895 (2006).
 - 36) Weinberger MM, Bronsky EA. Evaluation of oral bronchodilator therapy in asthmatic children. *J. Pediatr.*, **84**, 421-427 (1974).
 - 37) 石上紘平, 戸上紘平, 丁野純男. テオフィリン徐放錠の薬物溶出特性と *in silico* 血中濃度推移シミュレーション. *臨床医薬*, **31**, 835-841 (2015).
 - 38) Koizumi K, Watanabe Y, Morita K, Utoguchi N, Matsumoto M. 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).
- 39) Shoriken K, Yamaguchi M, Nakata H. Clinical evaluation of rapidly disintegrating tablets in patients with mild dysphagia. *Jpn. J. Health Care Sci.*, **29**, 648-651 (2003).
 - 40) Hoshino T, Nagata M, Tokunaga M, Ogawa H, Uekama K. Comparison of quality between brand-name and generic formulations of orally disintegrating tablets. *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.*, **43**, 391-394 (2007).
 - 41) Mizumoto T, Tamura T, Kawai H, Kajiyama A, Itai S. Formulation design of taste-masked particles, including famotidine, for an oral fast-disintegrating dosage form. *Chem. Pharm. Bull.*, **56**, 530-535 (2008).
 - 42) 第十七改正日本薬局方, 東京, 廣川書店, 2016, B642-B663p.
 - 43) Brown AP, Dinger N, Levine BS. Stress produced by gavage administration in the rat. *Contemp. Top. Lab. Anim. Sci.*, **39**, 17-21 (2000).
 - 44) Nickerson DF, Weaver ML, Tse FL. The effect of oral dose volume on the absorption of a highly and a poorly water soluble drug in the rat. *Biopharm. Drug Dispos.*, **15**, 419-429 (1994).
 - 45) Carlos MA, Du Souich P, Carlos R, Suarez E, Lukas JC, Calvo R. Effect of omeprazole on oral and intravenous *RS*-methadone pharmacokinetics and pharmacodynamics in the rat. *J. Pharm. Sci.*, **91**, 1627-1638 (2002).
 - 46) Matsuzaki T, Morisaki T, Sugimoto W, Yokoo K, Sato D, Nonoguchi H, Tomita K, Terada T, Inui K, Hamada A, Saito H. Altered pharmacokinetics of cationic drugs caused by down-regulation of renal rat organic cation transporter 2 (*Slc22a2*) reperfusion-induced acute kidney injury. *Drug Metab. Dispos.*, **36**, 649-654 (2008).
 - 47) Lin JH, Los LE, Ulm EH, Duggan DE. Urinary excretion kinetics of famotidine in rats. *Drug Metab. Dispos.*, **15**, 212-216 (1987).
 - 48) Qi X, Jiang Y, Zhang H, Wu Z. Tablets compressed with gastric floating pellets coated with acrylic resin for gastro retention and sustained release of famotidine: in-vitro and in-vivo study. *J. Pharm. Pharmacol.*, **67**, 493-500 (2014).
 - 49) Morihara M, Aoyagi N, Kaniwa N, Kojima S, Ogata H. Assessment of gastric acidity of Japanese subjects over the last 15 years. *Biol. Pharm. Bull.*, **24**, 313-315 (2001).
 - 50) 池添逸夫, 平井彰, 堺正, 降矢太郎, 竹村英一, 熊谷廣一, 大浜庸, 山下孝. H2-receptor antagonist (YM11170)の 24 時間胃分泌動態に及ぼす影響. *日本消化器病学会雑誌*, **80**,

694 (1983).

- 51) Zhu X, Qi X, Wu Z, Zhang Z, Xing J, Li X. Preparation of multiple-unit floating-bioadhesive cooperative minitabets for improving the oral bioavailability of famotidine in rats. *Drug Deliv.*, **21**, 459-466 (2014).
- 52) DeSesso JM, Jacobson CF. Anatomical and physiological parameters affecting gastrointestinal absorption in humans and rats. *Food Chem. Toxicol.*, **39**, 209-228 (2001).
- 53) McConnell EL, Basit AW, Murdan S. Measurements of rat and mouse gastrointestinal pH, fluid and lymphoid tissue, and implications for in-vivo experiments. *J. Pharm. Pharmacol.*, **60**, 63-70 (2008).
- 54) Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. *Pharm. Res.*, **10**, 1093-1095 (1993).
- 55) Ono A, Sugano K. Application of the BCS biowaiver approach to assessing bioequivalence of orally disintegrating tablets with immediate release formulations. *Eur. J. Pharm. Sci.*, **64**, 37-43 (2014).
- 56) Emek SC, Szilagyi A, Åkerlund HE, Albertsson PÅ, Köhnke R, Holm A, Erlanson-Albertsson C. A large scale method for preparation of plant thylakoids for use in body weight regulation. *Prep. Biochem. Biotechnol.*, **40**, 13-27 (2010).
- 57) Stenblom EL, Egecioglu E, Landin-Olsson M, Erlanson-Albertsson C. Consumption of thylakoid-rich spinach extract reduces hunger, increases satiety and reduces cravings for palatable food in overweight women. *Appetite*, **91**, 209-219 (2015).
- 58) Montelius C, Erlandsson D, Vitija E, Stenblom EL, Egecioglu E, Erlanson-Albertsson C. Body weight loss, reduced urge for palatable food and increased release of GLP-1 through daily supplementation with green-plant membranes for three months in overweight women. *Appetite*, **81**, 295-304 (2014).
- 59) Matsuda H, Ooi S, Otokozawa R, Kumazaki K, Udagawa E, Asakura M, Suzuki D, Shirai T. Intake of green-plant membrane with dietary oil suppresses postprandial hypertriglyceridemia in rats via promoting excretion of bile acids. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **82**, 114-119 (2018).
- 60) Holm R, Müllertz A, Mu H. Bile salts and their importance for drug absorption. *Int. J. Pharm.*, **453**, 44-55 (2013).
- 61) Miyake K, Arima H, Irie T, Hirayama F, Uekama K. Enhanced absorption of cyclosporin A by

- complexation with dimethyl- β -cyclodextrin in bile duct-cannulated and -noncannulated rats. *Biol. Pharm. Bull.*, **22**, 66-72 (1999).
- 62) Nadai M, Tajiri C, Yoshizumi H, Suzuki Y, Zhao YL, Kimura M, Tsunekawa Y, Hasegawa T. Effect of chitosan on gastrointestinal absorption of water-insoluble drugs following oral administration in rats. *Biol. Pharm. Bull.*, **29**, 1941-1946 (2006).
 - 63) Parojčić J, Stojković A, Tajber L, Grbić S, Paluch KJ, Djurić Z, Corrigan OI. Biopharmaceutical characterization of ciprofloxacin HCl-ferrous sulfate interaction. *J. Pharm. Sci.*, **100**, 5174-5184 (2011).
 - 64) Stojković A, Tajber L, Paluch KJ, Djurić Z, Parojčić J, Corrigan OI. Biopharmaceutical characterization of ciprofloxacin-metallic ion interactions: Comparative study into the effect of aluminium, calcium, zinc and iron on drug solubility and dissolution. *Acta Pharm.*, **64**, 77-88 (2014).
 - 65) Simon Z, Katja B, Darko U, Marjan V, Albin K. Metal cation-fluoroquinolone complexes do not permeate through the intestinal absorption barrier. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **53**, 655-659 (2010).
 - 66) Nix DE, Watson WA, Lener ME, Frost RW, Krol G, Goldstein H, Lettieri J, Schentag JJ. Effects of aluminum and magnesium antacids and ranitidine on the absorption of ciprofloxacin. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **46**, 700-705 (1989).
 - 67) Nix DE, Wilton JH, Ronald B, Distlerath L, Williams VC, Norman A. Inhibition of norfloxacin absorption by antacids. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **34**, 432-435 (1990).
 - 68) Kara M, Hasinoff BB, McKay DW, Campbell NR. Clinical and chemical interactions between iron preparations and ciprofloxacin. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **31**, 257-261 (1991).
 - 69) Sahai J, Healy DP, Stotka J, Polk RE. The influence of chronic administration of calcium carbonate on the bioavailability of oral ciprofloxacin. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **35**, 302-304 (1993).
 - 70) Neuvonen PJ, Kivistö KT, Lehto P. Interference of dairy products with the absorption of ciprofloxacin. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **50**, 498-502 (1991).
 - 71) Kivistö KT, Ojala-Karlsson P, Neuvonen PJ. Inhibition of norfloxacin absorption by dairy products. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **36**, 489-491 (1992).
 - 72) Garty M, Hurwitz A. Effect of cimetidine and antacids on gastrointestinal absorption of tetracycline. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **28**, 203-207 (1980).
 - 73) Ohnishi M, Hitoshi K, Katoh M, Nadai M, Abe F, Kurono S, Saito H, Haniuda M, Hasegawa T.

- Effect of a kampo preparation, byakkokaninjinto, on pharmacokinetics of ciprofloxacin and tetracycline. *Biol. Pharm. Bull.*, **32**, 1080-1084 (2009).
- 74) Hwang YH, Cho WK, Jang D, Ha JH, Jung K, Yun HI, Ma JY. Effects of berberine and hwangryunhaedok-tang on oral bioavailability and pharmacokinetics of ciprofloxacin in rats. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, **2012**, 1-7 (2012). doi: 10.1155/2012/673132.
 - 75) Plaisance KI, Drusano GL, Forrest A, Bustamante CI, Standiford HC. Effect of dose size on bioavailability of ciprofloxacin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **31**, 956-958 (1987).
 - 76) Bloedow DC, Hayton WL. Effects of lipids on bioavailability of sulfisoxazole acetyl, dicumarol, and griseofulvin in rats. *J. Pharm. Sci.*, **65**, 328-334 (1976).
 - 77) Cattani VB, Pohlmann AR, Dalla Costa T. Pharmacokinetic evaluation of indomethacin ethyl ester-loaded nanoencapsules. *Int. J. Pharm.*, **363**, 214-216 (2008).
 - 78) Emek. SC, Åkerlund HE, Clausén M, Ohlsson Lena, Weström B, Erlanson-Albertsson C, Albertsson PA. Pigments protect the light harvesting proteins of chloroplast thylakoid membranes against digestion by gastrointestinal proteases. *Food Hydrocolloids*, **25**, 1618-1626 (2011).
 - 79) Rahmatollah R, Mahbobeh R. Mineral contents of some plants used in Iran. *Pharmacognosy Res.*, **2**, 267-270 (2010).
 - 80) Watanabe S, Inoue N, Imai K, Suemaru K, Araki H, Aimoto T. Interaction of drugs with dietary fiber—adsorption of drugs onto dietary fiber in in vitro study—. *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **32**, 221-226 (2006).
 - 81) Hwang YH, Yang HJ, Kim DG, Ma JY. Inhibitory effects of multiple-dose treatment with baicalein on the pharmacokinetics of ciprofloxacin in rats. *Phytother. Res.*, **31**, 69-74 (2017).
 - 82) Imaoka A, Abiru K, Akiyoshi T, Ohtani H. Food intake attenuates the drug interaction between new quinolones and aluminum. *J. Pharm. Health Care Sci.*, **4**, 11 (2018).
 - 83) Choe SY, Neudeck BL, Welage LS, Amidon GE, Barnett JL, Amidon GL. Novel method to assess gastric emptying in humans: the pellet gastric emptying test. *Eur. J. Pharm. Sci.*, **14**, 347-353 (2001).
 - 84) Stenblom EL, Weström B, Linninge C, Bonn P, Farrell M, Rehfeld JF, Montelius C. Dietary green-plant thylakoids decrease gastric emptying and gut transit, promote changes in the gut microbial flora, but does not cause steatorrhea. *Nut. Metab.*, **13**, 67 (2016).
 - 85) Arakawa H, Shirasaka Y, Haga M, Nakanishi T, Tamai I. Active intestinal absorption of

- fluoroquinolone antibacterial agent ciprofloxacin by organic anion transporting polypeptide, Oatp1a5. *Biopharm. Drug Dispos.*, **33**, 332-341 (2012).
- 86) Neuhofer AL, Wilton JH, Victory JM, Hejmanowski LG, Amsden GW. Lack of bioequivalence of ciprofloxacin when administered with calcium-fortified orange juice: A new twist on an old interaction. *J. Clin. Pharmacol.*, **42**, 461-466 (2002).