

調査研究課題 潜在する一般用医薬品用ガム剤の探索に関する研究

名古屋市立大学 大学院薬学研究科 田上辰秋

(〒467-8603 名古屋市瑞穂区田辺通 3-1 052-836-3784)

要旨

本研究では、一般用医薬品のガム剤について多角的に調査を行った。ガム剤には様々な特徴があり、局所だけでなく全身性投与としての剤形として期待できる。ガム剤を用いることで口腔粘膜から薬物吸収されることを利用して、比較的即効性が求められる剤形において有効であると考えられる。基礎研究としてイブプロフェン含有ガム錠剤を作製した。焼結操作を行うことにより、他の医薬品添加剤を添加することなく、硬度を高めることに成功した。

1、調査研究目的

ガムは、老若男女問わず、昔から親しまれてきた剤形の一つである。日本薬局方の製剤総則には、ガム剤の記載があり、「本剤は、咀嚼により、有効成分を放出する口腔用錠剤であり、適切な物質をガム基材として用いる。」定義されている。日本では、禁煙補助薬のニコチンを含有したガム剤のみが市販されているのみであり（サプリメントのようなガムも市販されているが今回は除く）、医療用ガム剤に関する性質はほとんど知られていない。医療用ガムに関して報告されている数は、食品用ガムと比較して非常に少なく、検討の余地があると思われる。

本研究では、ガム剤の現状を把握することを目的に、ガム剤に適した薬物や疾患についてニーズとともに調査を行った。つぎに実際にガム錠を作製した。

2、調査研究方法

2-1 材料：次のものを検討に用いた。ポリ酢酸ビニル（富士フィルム和光純薬、シグマアルドリッチ）、エステルガム（荒川化学）、パラフィン（富士フィルム和光純薬）、ポリスチレン-block-ポリブタジエン-block-ポリスチレン（シグマアルドリッチ）、キシリトール（富士フィルム和光純薬）、イブプロフェン（富士フィルム和光純薬）、キシリトールオーラテクトガム（ロッテ）

2-2 ガム錠剤の作製：市販されているガム剤を粉碎した。これに一定量の原薬（イブプロフェン）を混合した後、打錠機を用いて打錠を行った。打錠する圧力を変化さ

せ、錠剤を作製した。必要に応じて、錠剤の加温を行った。

2-3 ガムの錠剤の評価：ガム錠の硬度を木屋敷硬度計を用いて硬度の測定を行った。

2-4 ガム剤の放出に関する前実験検討：30 ml ほどのプラスチック容器に、水を 20 ml 加え、ガム剤を投下した。つぎに直径 1.5 cm ほどのプラスチック棒を用い、手でガム剤を加圧した。重量計を用い、おおよそ 5 kg 重の圧力が加わるようにトレーニングを行い、ガム剤を加圧した。

3、調査研究成果

3-1 ガム剤のトレンド

現在、ガム剤は、Medicated Chewing Gum という用語で分類されている。現在世界で市販されているガム剤について調査を行った。最近発表された Kaushik らの英語総説によると[1]、禁煙用のニコチン、胃酸の pH を中和するための炭酸カルシウム、目を覚ますためのカフェイン、う蝕（虫歯）のためのフッ化物、歯周病予防などに使用されるクロルヘキシジン、乗り物酔いに使用されているジメンヒドリナートになることが報告されている。日本では、ニコチンを含んだガムであるニコレットが広く知られている。

3-2 ガム剤の体内動態

ガム剤に関する医薬品は、ほとんど市販されていないことから、ガム剤の体内動態についてほとんど知られていない。この項目では、ガム剤の血中濃度について文献調査を行った。

Stiles らの研究では、可燃性たばこ、電子たばこ、ニコチンガムの摂取における血中濃度推移について調査を行っている[2]。その結果、可燃性たばこのニコチンの血中濃度の T_{max} は 8 分、電子タバコの T_{max} は 20-30 分、ニコチンガムの T_{max} は 50 分という結果であった。その一方で、ニコチンガムは、タバコと同様に 10 分ですでにニコチンが吸収されていることを付け加えておく。

Sadak らの報告では、成人健常者を対象にカフェインガムもしくはカフェイン飲料（インスタントコーヒー）を服用した場合におけるカフェインの体内動態について比較調査を行っている[3]。両グループともに、30 分以内にカフェイン濃度がプラトーに達しており、カフェインガムとカフェイン飲料における有意差は確認されていない。

以上より、ニコチンおよびカフェインの吸収時間は比較的早いという結果が示されてい

る。

3-3 セルフメディケーションの対象となるガム剤の候補

次に、一般用医薬品として、ガム剤を適用するにあたり、適している薬物・疾患について調査を行った。調査にあたり、医療用医薬品から一般用医薬品への変更（いわゆるスイッチ OTC）が要望されているパブリックコメントを参考にした（表 1）。パブリックコメントは厚生労働省に寄せられているものを筆者がピックアップしている。

これに加えて、既存の一般用医薬品にある、ガム剤の即効性を活かせるものとして、解熱鎮痛薬・頭痛薬や下痢止めの成分が候補として挙げられる。痛みやおなかの痛みをもしすぐに止めることができれば、有用である。

即効性のある剤形について、同様の戦略が他の剤形でも開発されているが（バツカル剤・吸入剤・坐剤など）、医療用医薬品の有効成分がほとんどであり、セルフメディケーションには向かないと考えられる。

3-4 ガム剤に使用される添加剤

ガムは、古くより樹液からとれるチクルをガム基材として用いてきたが、天然資源で高価であることから、人工のポリマーであるポリ酢酸ビニルが主な基材として用いられている。ポリ酢酸ビニルにおいても分子量が異なるものがある。筆者らは、分子量の異なるポリ酢酸ビニル（Mw: 50000、100000）を取り扱ったが、加温した場合、分子量の低い方が、比較的容易に柔らかくなることを確認した。ガム基材に加える添加剤は、ポリ酢酸ビニルの他に、エステルガム（ロジンエステル）やパラフィン、重合スチレン・ブタジエンゴムなどが含まれており、ガムに合わせて任意の割合で混合される。筆者らは、これらの添加剤を任意の割合で混合し、必要に応じて加温することにより、ガム基材を作製したが、市販されているガムのような質感の基材のものを得ることは非常に困難だった。

3-5 市販されているガムと原薬を用いたガム錠剤の作製

当初は、それぞれのガム基材を取り寄せてガム剤の調製を行うことを試みたが、ガム基材に関するノウハウが多く、市販されているガム剤のような質感を実現することは非常に困難だった。そこで、市販されているガム剤に医薬品を混合してガム剤を作製することで、ガム剤に関する有用な知見が得られると考えた。そこで、市販されているキシリトールガムを粉碎し、あらかじめ原薬を混合した後、粉体を打錠することによりガム錠剤の作製を行った。その結果、思った通りの錠剤を作製することができた。また、このようなガム錠剤の調製の用途として、薬剤師が院内製剤の調製を行うような場合においてガム剤を調製できるのでないかと考えられる。

3-6 ガム錠剤の加熱による品質改善効果の関する検討

本項目では、ガム錠剤を錠剤に適した製剤品質にするための工夫を検討した。ガム基材は、全体的に柔らかく、打錠しても硬度が低いことが明らかとなった。そこで、ガム錠剤の硬度を改善する手法について検討を行った。現状では、市販されているガムと原薬を混合するシーンとして、薬剤師がガム剤を調剤することを仮定し、これ以上添加剤を加えることなく、ガム剤と原薬のみで硬度を上げる手法として、加温を行った。80℃、90℃で加熱した場合、錠剤より液体のものが漏出していた（融点の情報からイブプロフェンと想定）。70℃で加熱した場合、液体の漏出は認められず、硬度が顕著に改善した（図1）。次に打錠圧を変えて調製した錠剤をそれぞれ加温し、硬度を測定した（図2）。打錠圧あげるとわずかに硬度が上がる（しかしながらキャッピングが多くなった）。いずれのものも加温処理により硬度が改善していることを確認した。また加温時間が錠剤の硬度に与える影響についても検討を行った。その結果、15分したものにおいて十分な硬度を示した（図3）。

ガム剤の物性を理解するためにガム剤の熱分析の結果を次に示した。使用したガム（2層構造になっている）の内部と外殻のサンプルを熱分析した（図4）。その結果、ピークが極めてシンプルであることがわかった。内部のものについては、95℃でピークを示したことから、キシリトール由来のピークであると考えられる。ガム基材についてはピークを認めなかった。また外殻の部分（ガム全体ではコーティングしているの少量）においては、145℃付近にピークを認めた。これはガムの成分を確認するとマルチトールであると考えられる。イブプロフェンと市販ガム粉末を混合して作製したガム錠剤を熱分析したところ、イブプロフェンとキシリトールのピークを確認した。

4、考察

ガム剤は、お菓子として普及してきた背景から、①ガムをかむことにより気を紛らわし、かむことをある程度楽しむことができるといった特徴がある。また薬効を発揮する上で、ガム剤は口腔内に薬物を徐放し続けるような剤形であることから、②口腔内への局所投与に適した剤形であると考えられる。このような意味において、口腔内に存在する歯周病菌や歯に適用する剤形として、期待できる。その一方で、咀嚼して放出された薬物を消化管内に送り届けるものがあり、③胃や腸などの消化管に徐々に効果を発揮させることが期待できる。

ガム剤は、局所投与としての性質がある一方で、④全身性投与可能な剤形でもあるといえる。ニコチンガムがそれであり、ガムを咀嚼することにより放出した薬物が、口腔粘膜から吸収されるため薬効につながる。このため、患者のセルフメディケーションに有用なガム剤を考える場合は、口腔内や胃などの局所をターゲットとしたものと全身性への効果を考慮する場合の2通りのアプローチがある。

ガム剤に関する血中濃度の報告の結果から、ガム剤は、口腔粘膜吸収が早い一方で、経口投与したものと比較してほとんど差が認められていない（カフェイン）。また、吸入したもののほうが吸収時間が早いという結果が得られている（ニコチン）。その原因としては、薬物固有の性質が考えられる。Amidonらは、薬物を薬物の溶解性および消化管透過性に応じて4種類に分類している。Class I（溶解性高、透過性高）Class II（溶解性低、透過性高）Class III（溶解性高、透過性低）Class IV（溶解性低、透過性低）。ニコチンやカフェインは、Class Iに分類されており、溶解性・透過性ともに高い薬物である[4][5]。このため、ガム剤においても、経口摂取を行った場合においてもほとんど消化管吸収に変化がなかったものと考えられる。また、既存の薬物の剤形（錠剤などの経口製剤）と、バイオアベイラビリティがかわらない薬物としてClass Iが利用しやすかったとも推察される。

また、吸引・吸入したものについては、非常に血中への吸収が早いことがすでに知られている。肺から吸入した薬物は、肺組織深部である肺胞に到着した後、単一層の肺胞細胞を透過した後、血中に到着する。肺胞の表面積は、非常に広く、薬物吸収に適した組織である。最近では、インスリンを吸入・吸収して食事による血糖値の上昇を抑える超即効型のインスリンが米国より市販された。このため、ガム剤よりも吸収が早いことは十分に考えられる。

これらのことを想定すると、消化管吸収が遅れそうな、難水溶性の薬物を研究対象とした場合、ガム剤のもつ早い薬物吸収を活かせるのではないかという考えにつながった。

ガム剤の作製において難水溶性薬物のイブプロフェンと市販されているガムの粉末を混合し、それを打錠することによりガム錠剤を調製した。今回市販されているガム剤には、上記に紹介したガム基材やキシリトールその他、アセスルファムKやスクラロースなどの高度甘味料が含まれている。これらの甘味料は、砂糖の数百倍の甘みがあり、発現時間も砂糖と同等もしくは早いため苦味マスキング効果が期待できる。

加温によるガム錠剤の硬度改善のメカニズムについて図に示した（図5）。70℃程度に加温することにより、イブプロフェン粒子の形状が変化することで、錠剤内の空隙が狭くなることで硬度が上昇するものと考えられる。陶器の業界では、融点以下で加熱することで陶器の硬度を上げる操作として焼結がよく知られている。今回のガム錠剤についても焼結と類似のメカニズムが適用されるものと思われる。

5、まとめ

本研究では、ガム剤を一般用医薬品に適用することを想定し、様々な検討を行った。ガムには、様々な特徴（咀嚼操作を含む、口腔内で徐放される）があるため、ガムの特徴を活かした口腔内への局所投与の剤形として期待できる。また、口腔粘膜を介した吸収も期待できることから、全身性投与の剤形としても期待できる。ガム剤に使用する薬物については、薬物の物性を考慮しつつ、ニーズを踏まえて研究を進めていく必要があると思われる。

またガム剤は咀嚼という操作が必要であるため、比較的健康な患者に対して適用されると考えられる。このため、ガム剤は、セルフメディケーションを推進するという意味において非常に適した剤形の1つになりうるのではないかと考えられる。

6、調査研究発表（口頭又は誌上発表）

現在計画中

7、引用文献

1. Prerna Kaushik and Deepak Kaushik. Medicated Chewing Gums: Recent Patents and Patented Technology Platforms. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation* (2019) 13, 184-191.
2. Mitchell F. Stiles, Leanne R. Campbell, Donald W. Graff, Bobbette A. Jones, Reginald V. Fant, and Jack E. Henningfield. Pharmacodynamic and pharmacokinetic assessment of electronic cigarettes, combustible cigarettes, and nicotine gum: implications for abuse liability. *Psychopharmacology*. (2017) 234(17): 2643–2655.
3. Paul Sadek, Xiao Pan, Phil Shepherd, Elise Malandain, John Carney, and Hugh Coleman. Randomized, Two-Way Crossover Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Caffeine Delivered Using Caffeinated Chewing Gum Versus a Marketed Caffeinated Beverage in Healthy Adult Volunteers. *Journal of Caffeine Research*. (2017) 7(4): 125–132.
4. Sundaramoorthi Nainar, Kingston Rajiah, Santhosam Angamuthu, D Prabakaran and Ravisekhar Kasibhatta. Biopharmaceutical Classification System in In-vitro/In-vivo Correlation: Concept and Development Strategies in Drug Delivery. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. (2012) 11(2): 319-329.
5. Anand Patil, Varun Raheja, Anagha Damre. Simultaneous analysis of intestinal

permeability markers, caffeine, paracetamol and sulfasalazine by reverse phase liquid chromatography: a tool for the standardization of rat everted gut sac model. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. (2010) 3(3): 204-207.

スイッチ OTC の候補	症状	スイッチ OTC の検討
モサプリドクエン酸塩水和物	胸やけ、吐き気	可
エペリゾン塩酸塩	腰痛、肩こり	否
ポリカルボフィルカルシウム	下痢、便秘、下痢・便秘の繰り返し	可
ドネペジル塩酸塩ほか	アルツハイマー病	否
ナプロキセン	頭痛など各種の鎮痛	可
プロピペリン塩酸塩	女性による頻尿・尿漏れ	可
オメプラゾール他	胸やけ、胃痛	否
ゾルミトリプタン他	頭痛	否
クリンダマイシン	にきび	否
ベタメタゾン酪酸エステル プロピオン酸エステル	湿疹	否
ヨウ素・ポリビニルアルコール	眼の殺菌・消毒・洗浄	可
ヒアルロン酸ナトリウム	ドライアイ・角膜保護	可
レバミピド	胃潰瘍、急性・慢性胃炎	可

表 1：これまでにパブリックコメントとしてスイッチ OTC が要望されているもの

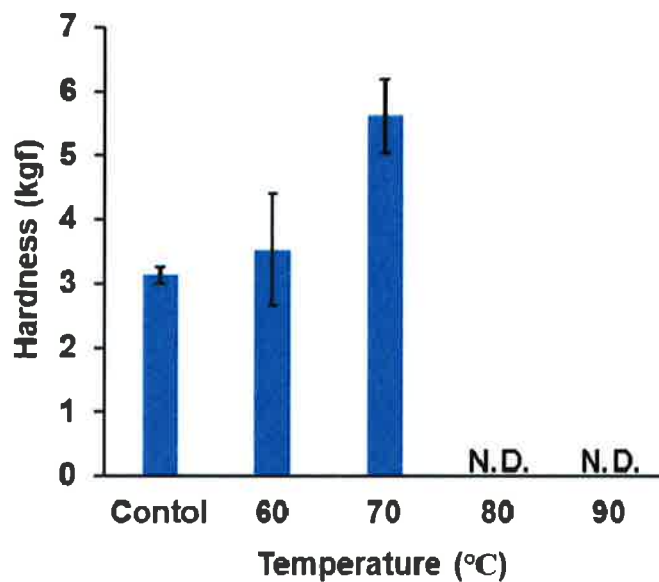


図 1：加温処理する温度が、ガム錠剤の硬度に与える影響。

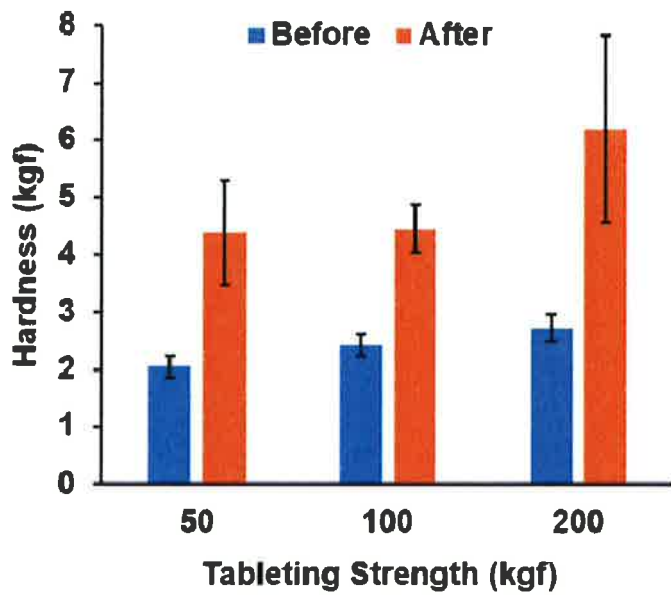


図 2 : 加温処理が各打錠圧において作製した錠剤の硬度に与える影響。

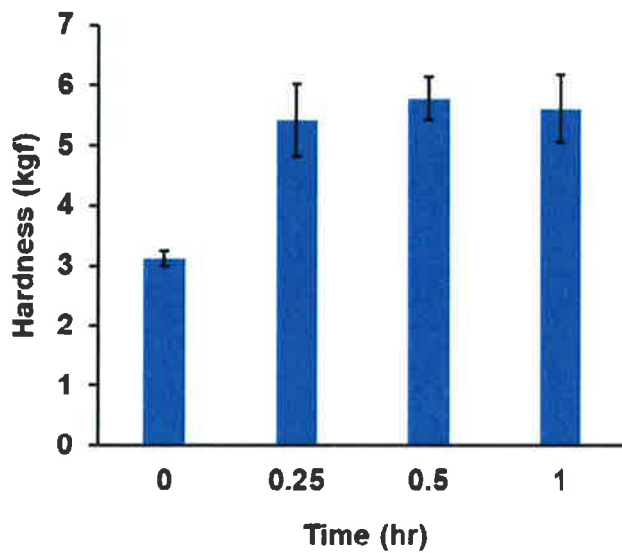


図 3 : 加温処理時間がガム錠の硬度に与える影響

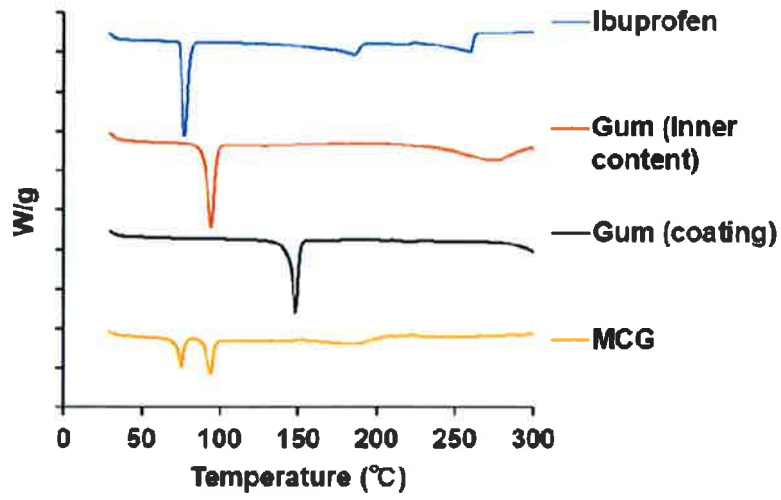


図 4 : ガム剤および原薬 (イブプロフェン) に関する DSC 分析

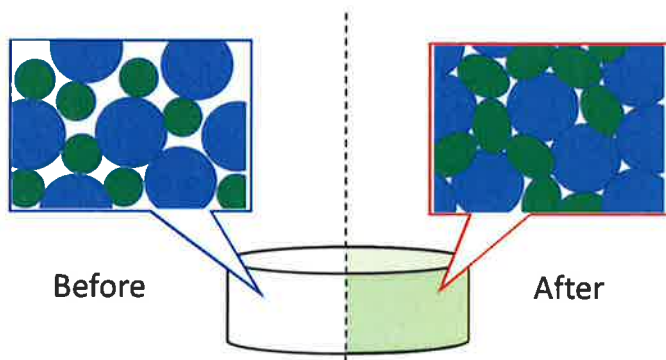


図 5: 焼結操作によるガム剤の硬度改善メカニズム