



小児や高齢者が服用しやすい ミニタブレット製剤のご提案

～ミニタブレット打錠用杵臼の開発について～

富山県薬事総合研究開発センター（略称：薬総研）
主任研究員 永井 秀昌



「くすりのシリコンバレー TOYAMA」
創造コンソーシアム

ご提案の背景

－ 小児や高齢者が服用しやすい剤形を目指して －

- 小児や高齢者は嚥下能力が低いため、医薬品の服用が困難な場合があります。
- 既に欧米では小児用医薬品の開発が法制化されており、成人医薬品の開発過程で小児用の検討も義務付けられています。
- 本日は、小児や高齢者が服用しやすい剤形として、これまで富山県薬事総合研究開発センター(略称:薬総研)で取り組んできました「ミニタブレット製剤」をご提案申し上げます。

小児用医薬品を取り巻く状況

- 小児用医薬品の開発では欧米が先行している

Table 4. New paediatric medicines and indications per region (2007 to 2015)

Region	EU*	US	Japan	Canada
New paediatric medicines	80	76	12	38
New paediatric indications	141	173	38	107
Total	221	249	50	145

The European Medicines Agency, 10-year Report to the European Commission (2016)

- 特定用途医薬品の指定制度

改正薬機法が施行され、**小児に対する用法又は用量が設定されていない**など、医療上のニーズが著しく充足されていない**医薬品の研究開発を促進**するための制度が創設（R2年）

- 成育医療等の提供に関する基本方針

成育基本法の施行に基づき、「**小児用薬剤の開発を推進する**」ことを盛り込んだ基本方針（成育医療等の提供に関する施策の総合的な推進に関する基本的な方針）が閣議決定（R3年）

飲み込みやすいお薬とは？

(国内での現状)

顆粒剤

(患者の立場)

- 服用量が多い
- 水分制限がある
- ➔ 飲みにくい

(調剤現場の立場)

- 用量調整に時間を要する
- ➔ 作業時間が必要

錠剤を粉砕

(患者の立場)

- 苦い
- ➔ 飲みにくい

(調剤現場の立場)

- 同等性、安定性が保証できない
- ➔ 品質保証の問題

シロップ

(患者の立場)

- 用量調整が難しい
- ➔ 扱いにくい

(調剤現場の立場)

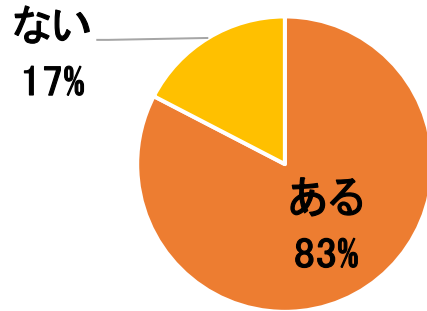
- 使用期限が短い
- 冷所保存が必要
- ➔ 品質管理の問題



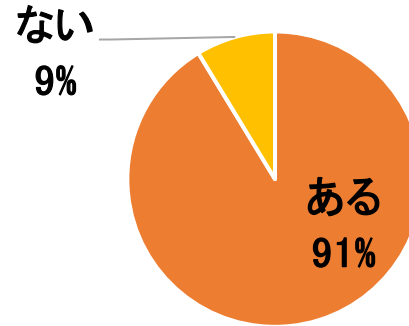
直径1～4mm程度のミニタブレット製剤の可能性

富山県内の病院薬剤師へのアンケート結果より (R2年・薬総研調べ)

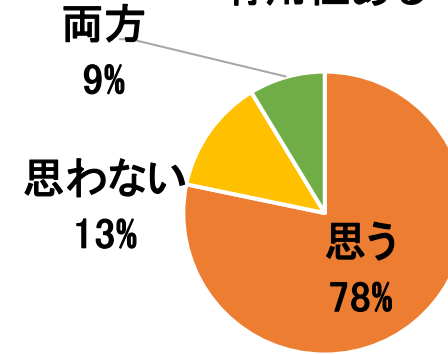
＜小児＞ミニタブレットによる
アドヒアランス向上



＜高齢者＞ミニタブレットによる
アドヒアランス向上



顆粒剤よりもミニタブレットに
有用性ある



アドヒアランスの向上についてのコメント

＜小児＞

- ◆ 大きくて粉碎調剤が多い薬剤に有用
- ◆ 粉碎すると苦い, ドライシロップでも苦い, 又は甘すぎて服用困難

＜高齢者＞

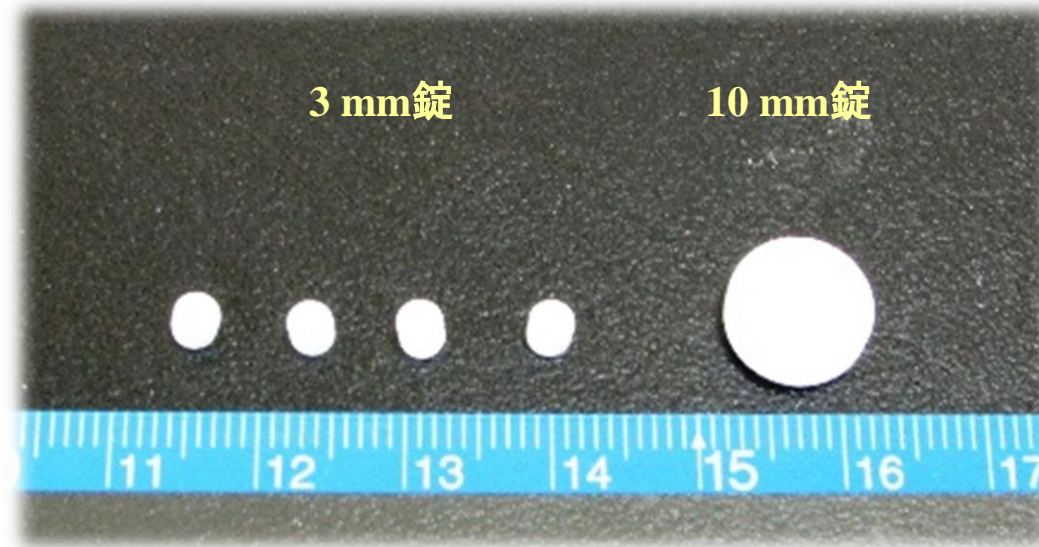
小児でのコメントに加え

- ◆ 服用時の水分量減らせる
- ◆ 症状により服用量の変動が激しい薬剤に有用

顆粒剤と比べた有用性についてのコメント

- ◆ 1錠単位で管理できる
- ◆ 錠剤で他剤と一包化可能
- ◆ 苦味マスキング等で服用しやすい
- ◆ 嚥下困難や水分制限のある患者に有用
- ◆ 顆粒だと入れ歯につまる, 口腔内に残る
- ◆ 必要量を複数回に分けて服用できる

ミニタブレット製造上の課題



- 直径1～4mm程度の小型の錠剤
- 飲み込みやすさを考慮



成形不良 含量均一性 重量バラツキ 打錠障害

ロータリー式打錠機による打錠プロセス

シングルパンチ杵臼(通常)



ミニタブレット用杵臼



先端に複数のチップを有するミニタブレット用杵臼を用いることで、生産性は向上するが、重量バラツキや打錠障害が発生しやすい

ミニタブレット用杵臼の製作

1. 打錠シミュレーターを用いた表面処理の新たな評価方法

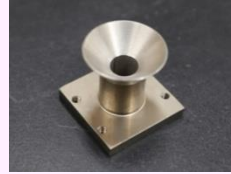
表面処理を施した杵及び臼を打錠シミュレーターで測定し、表面処理性能を数値化して比較



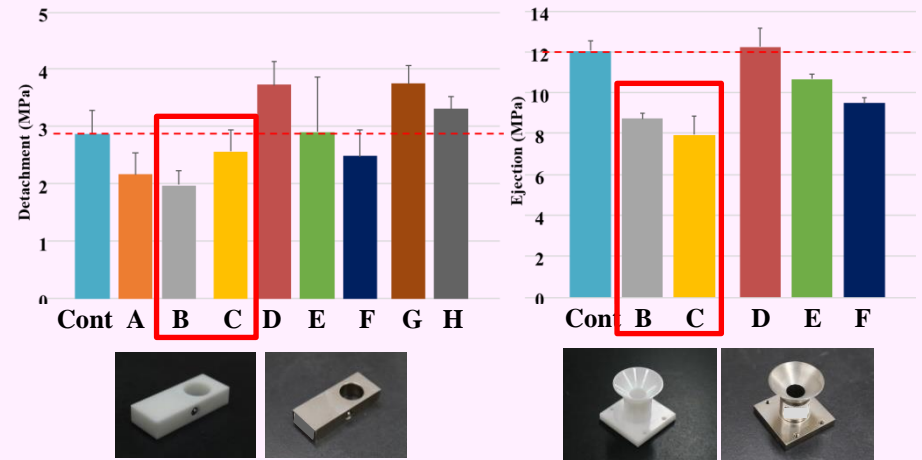
打錠シミュレーター
(圧縮特性評価装置)



Diebase(杵に相当)
圧縮特性評価装置用金型



Die(臼に相当)



ミニタブレット用杵臼の材質・表面処理として、有効性の認められた2種類を選抜

2. 高性能ミニタブレット用杵臼の開発

①開発した杵



先端チップを特殊処理

②開発した臼(穴配列2種類、材質2種類)



金属臼

セラミック臼

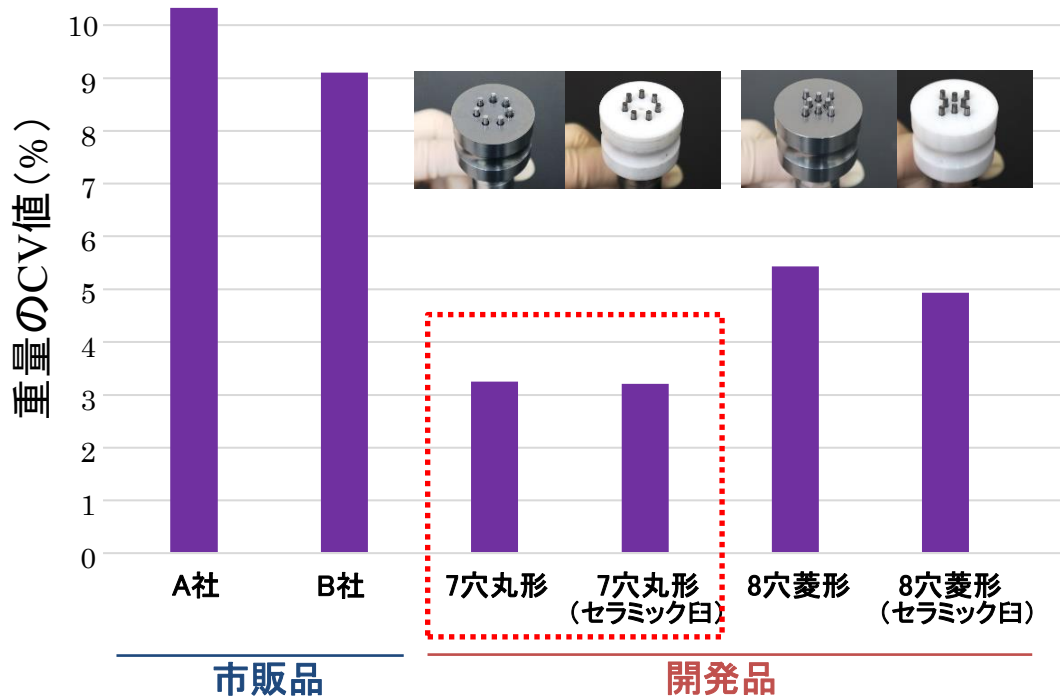
※共に臼穴内部を特殊処理

有効性が認められた材質・表面処理を用いてミニタブレット用杵臼を開発した

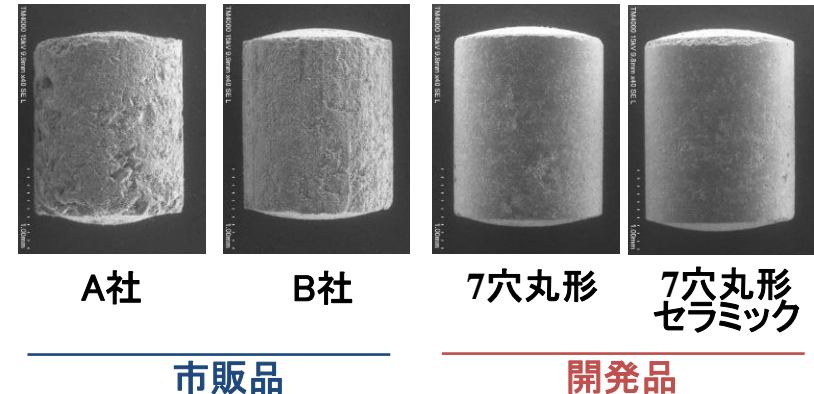
開発したミニタブレット用杵臼の打錠性能

打錠用顆粒: 漢方エキス配合処方
錠剤重量: 10 mg, 硬度: 20N, n=20

ミニタブレットの重量バラツキの比較
(打錠速度30 rpm)



ミニタブレット側面の電子顕微鏡画像



開発した杵臼は市販杵臼と比べて、打錠時(30 rpm)における重量バラツキの改善に有効であり、打錠障害の発生を防止できることを確認した。

開発完了!

ミニタブレット用 杵 臼

直径2mmミニタブレット用



卓越した生産性

複数のチップで同時に圧縮成形

効果的な打錠障害防止

特殊表面処理により打錠時の摩擦抵抗を軽減

安定した重量品質

臼穴配列やテーパ角の最適化により充填性を改良



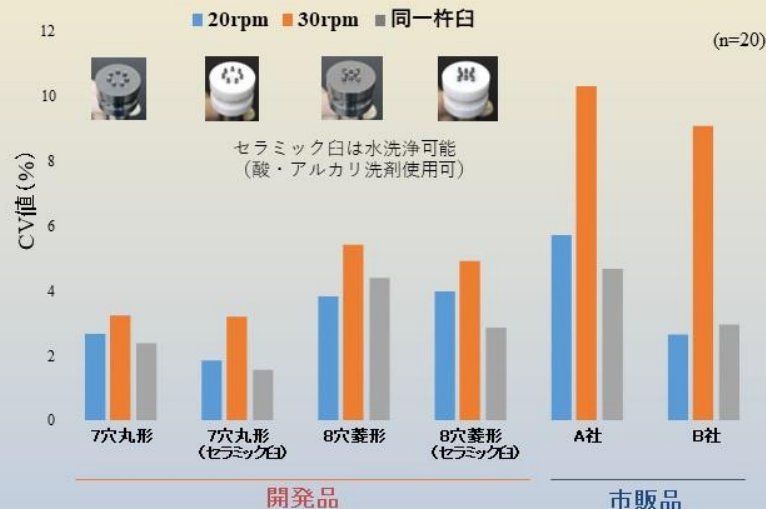
株式会社 石金精機

開発協力：富山県薬事総合研究開発センター
(株)ビー・エム・プロダクツ

ミニタブレットの重量バラツキの比較



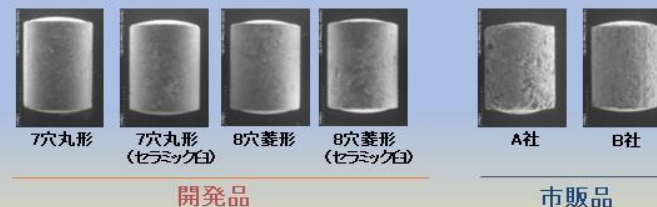
打錠用顆粒：漢方エキス顆粒
錠剤重量：10 mg、硬度：20N



ミニタブレットの打錠障害の比較

(直径2mmミニタブレット側面の電子顕微鏡画像)

撮影：TM4000plus(日立ハイテクノロジー(株))



株式会社 石金精機

Appendix

既に販売されているミニタブレット製剤

商品名	適用	有効成分	剤形	メーカー名
コレスチミド錠ミニ83%	高コレステロール血症治療薬	コレスチミド	フィルムコーティング錠	田辺三菱製薬株式会社
バラシクロビル粒状錠500mg「モチダ」	抗ウイルス化学療法剤	バラシクロビル塩酸塩	フィルムコーティング錠	持田製薬株式会社 持田製薬販売株式会社
ピートル顆粒分包250 mg, 500 mg	高リン血症治療薬	スクロオキシ水酸化鉄	顆粒	キッセイ薬品工業株式会社
Rythmol SR	不整脈治療剤	プロパフェノン塩酸塩	カプセル剤	GSK
Enzym-Lefax Pankreatan	消化酵素剤	パンクレアチン	カプセル剤	Bayer Novartis
Lamisil Oral granules	抗真菌薬	テルビナフィン塩酸塩	小袋	Novartis
Orifiril long	抗てんかん薬	バルプロ酸ナトリウム	スティック包装、カプセル剤 (ϕ 2mm Tab)	Desitin
Trilipix	高脂血症治療剤	フェノフィブラート	カプセル剤	Abbot
Kalydeco	嚢胞性線維症治療剤	イバカフトール	スティック包装	Vertex
Levetiracetam	抗てんかん薬	レベチラセタム	スティック包装 (ϕ 2mm Tab)	Desitin

富山県薬事総合研究開発センター(略称:薬総研)におけるこれまでの主な取り組み

1. 研究成果の発表

「ミニタブレットの開発研究」

第5回富山・バーゼル医薬品研究開発シンポジウム, 2018(H30).8.23, 富山市

「Initiatives for paediatric medicine development in Toyama Prefecture, Japan's top pharmaceutical production base – Unique collaboration between regional government, academia and industries」

9th EuPFI, 2017(H29).9.20, ポーランド

2. 富山県薬事研究会(製剤部会)での研究

- ・ミニタブレットの打錠に最適な賦形剤の比較 (H28年度)
- ・モデル処方を用いたミニタブレットの含量バラツキの検討 (H29-30年度)
- ・主薬粒子径別のミニタブレット含量バラツキの検討 (R1年度)
- ・小児用製剤としてニーズが高い薬剤を用いたミニタブレット化の検討 (R2年度)