

研究ノート

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩/エムトリシタビン配合錠の
苦味に対するマスキング剤の検討

関根 祐介¹⁾, 笹津 備尚²⁾, 矢島 敏行³⁾, 吉澤 麗香²⁾, 金子亜希子¹⁾,
楠 欣己²⁾, 板橋 武史²⁾, 高橋 万紀²⁾, 輪千 浩史²⁾,
天野 景裕⁴⁾, 木内 英⁴⁾, 福武 勝幸⁴⁾

¹⁾ 東京医科大学病院薬剤部, ²⁾ 星薬科大学基礎実習研究部門/組織再生学,

³⁾ アルファ・モス・ジャパン株式会社, ⁴⁾ 東京医科大学臨床検査医学分野

背景: テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩/エムトリシタビン (TVD) を粉砕・懸濁して服薬する場合、苦味が問題となる。今回、TVD の苦味に対するマスキングについて検討した。

方法: TVD のマスキング剤は乳酸カルシウム (CA), ココアパウダー (CC), 高甘味度甘味料ネオテーム (ミラスイー[®] 200:MS) を使用した。マスキングの効果は電子味覚システムユニット (α ASTREE) にて測定し, Alpha Soft 多変量解析機能により評価した。また TVD に MS を添加時の主薬の安定性を高速液体クロマトグラフィーにて検証した。

結果: マスキング効果は, CA 19.37%, CC 28.68%, MS 55.72% であった。TVD に MS を添加 4 週間後の主薬の残存率は, ほぼ 100% であった。

考察: TVD の苦味は CA・CC・MS で軽減できる可能性がある。なかでも MS は, マスキング効果が良好で, 主薬の安定性も維持できるため, 有用なマスキング剤となりうると考えられる。

キーワード: 抗 HIV 薬, 苦味, マスキング

日本エイズ学会誌 25: 42-46, 2023

序 文

HIV 陽性者の生命予後は, 抗 HIV 薬の多剤併用療法 (anti-retroviral therapy: ART) により改善され, 非感染者と変わらない平均余命が期待できるようになった¹⁾。しかし, ART を高い服薬アドヒアランスで長期間服薬する必要がある。そのため, 高齢や合併症などにより嚥下障害が生じた場合の服薬が問題となる。一般的に嚥下障害時の服薬方法としては, 貼付剤など外用薬や口腔内崩壊錠, 経口ゼリー剤が優先的に選択されるが, 使用できない場合には安定性に問題がなければ, 錠剤を粉砕・懸濁して服薬することがある²⁾。その際, 苦味などがアドヒアランスに影響を及ぼす可能性がある。苦味のある抗 HIV 薬には, ラミブジン, アバカビル, エムトリシタビン (FTC), テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩 (TDF), テノホビル アラフェナミドフマル酸塩 (TAF), インジナビル, リトナビル, ネルフィナビルがある³⁾。海外で使用されている TDF 散剤の添付文書では, 苦味を避けるため, アップルソース・ベビーフード・ヨーグルトなどの柔らかい食品と一緒に服薬すると記載されている⁴⁾。

苦味のある薬剤のマスキング方法としては, 物理的・化学的・官能的マスキング法がある。物理的マスキング法は糖衣錠やカプセルにして薬剤と舌の味細胞との物理的接触を避ける製剤的手法, 化学的マスキング法は薬剤とマスキング剤の相互作用や, 薬剤の味細胞への吸着をマスキング剤で阻害する手法, 官能的マスキング法はフレーバーや甘味料を製剤に混合してマスキングする手法である⁵⁾。官能的マスキング法による苦味の抑制因子としては, 高カルシウムイオン濃度, 芳香, 高甘味度, 高脂質が知られている⁶⁾。そのため苦味のある薬剤は, オブラートやアイスクリームなどの身近な飲食物や, マスキング剤を用いて服用することがある⁷⁾。臨床現場で調製可能なマスキング剤かつマスキング効果の作用の異なる, 高カルシウムイオン濃度の乳酸カルシウム (CA), 芳香・脂質があるココアパウダー (CC), 高甘味度のネオテーム, について検討する。CA はカルシウムイオンが舌の皮質膜と結合することで, 苦味がマスキングされることが知られている⁸⁾。CC は油分と香りにより苦味をマスキングするとされており, マスキング剤として汎用されている^{9,10)}。ネオテームはアミノ酸由来の高甘味度甘味料で, 砂糖の約 10,000 倍の甘味があり, 甘味が持続することで苦味をマスキングする¹¹⁾。

苦味のマスキング評価は, これまで人の感覚をモデルとした官能 (味覚) 試験が用いられてきたが, 主観の評価で

著者連絡先: 笹津備尚 (〒142-8501 東京都品川区荏原 2-4-41
星薬科大学基礎実習研究部門/組織再生学)

2021 年 10 月 8 日受付; 2022 年 11 月 10 日受理

ある点や倫理的問題より、現在電子味覚システムが用いられる。電子味覚システム ASTREE II (アルファ・モス社) は、膜組成の違いによってさまざまな物質に対して応答を示す7種類のセンサを組み合わせ、味の特徴ごとに異なるフィンガープリントを作成し、その出力とパターン認識手法を利用して、味の総合的な感覚を表現する¹²⁾。味覚の末梢神経が1つの味質にのみ選択的に応答せず、多くのニューロンの組み合わせパターンによって味を識別している人の味覚認識プロセスを模倣しているシステムであるため、マスキング効果の検証に適している。

本研究では、TDF/FTC (TVD) の苦味に対するマスキング剤について電子味覚システムを用いて検討し、臨床応用について考察を行うこととした。

方 法

1. 試薬および試料

TVD はツルバダ[®] 配合錠 (鳥居薬品株式会社, 東京), TDF はピリアード[®] 錠 (鳥居薬品株式会社, 東京), CA は乳酸カルシウム「ファイザー」原末 (マイラン製薬株式会社, 東京), CC はピュア ココア[®] (片岡物産株式会社, 東京), ネオテームは高甘味度甘味料ミラスイー[®] 200 (DSP 五協フード&ケミカル株式会社, 大阪) (MS) を使用した。メタノール (高速液体クロマトグラフ用), リン酸二水素ナトリウム, *p*-ヒドロキシ安息香酸エチルは、富士フィルム和光純薬, 大阪を使用した。MS は DSP 五協フード&ケミカル株式会社より提供を受けた。

2. TVD の苦味に対するマスキング効果に関する検討

2-1. 試料調製

精製水を溶媒とした試料溶液を製剤量濃度で作成した。TVD 溶液は TVD を粉砕後に篩過 (目開き: 0.56 mm) し 60 mg/mL に、マスキング溶液は CA 溶液 120 mg/mL, CC 溶液 30 mg/mL, MS 溶液 3 mg/mL に調製した。TVD のマスキング効果の検討では、TVD 溶液とマスキング溶液を各 20 mL 混合することで、TVD : CA 重量比 1 : 2, TVD : CC 重量比 1 : 0.5, TVD : MS 重量比 1 : 0.05 の試料を調製した。混合比は先行文献を参考に設定した¹³⁻¹⁵⁾。また TVD の重量比 1 に対して MS を 0.02, 0.03, 0.05, 0.1, 0.2, 0.3, 0.5 の比率で混合した試料を作成し、MS によるマスキング効果を比較検討した。

2-2. 電子味覚システムによる評価

マスキング効果は、電子味覚システム ASTREE II (アルファ・モス社) により評価した。調製した TVD 溶液・マスキング溶液・TVD+マスキング混合溶液を濾紙濾過し1試料の分析に必要な 25 mL について解析した。センサコンディショニングの後、同一条件下でそれぞれ3回の測定を行った。解析ソフト AlphaSoft V12 (Alpha MOS)

により各試料のセンサ (7本) 応答値より主成分分析を行った。同一サンプルを3回繰り返し測定し得られた重心より、重心間の距離として (精製水)-(TVD 溶液) の TVD ユークリッド距離, (マスキング溶液)-(TVD+マスキング混合溶液) のマスキングユークリッド距離を算出した。TVD ユークリッド距離を TVD の苦味の基準 (X) とし、マスキングユークリッド距離 (Y) が短いほどマスキング剤の味に近い、すなわち TVD の苦味が低減されマスキング効果が高いと評価でき¹⁶⁾、次式よりマスキング効果の指標とした。

$$\text{マスキング効果 (\%)} = (1 - Y/X) \times 100$$

3. TVD+MS 混合散剤における TDF・FTC の安定性に関する検討

TVD+MS 混合散剤における TDF・FTC の安定性は、矢倉らの方法を参考に測定した¹⁷⁾。標準試料は、TDF・TVD を各1錠粉砕し、蒸留水 20 mL で分散後、メタノールを添加し全量 250 mL にした。各溶液を 2 mL 分取し、メタノール 7 mL, 0.48 mg/mL 内標準溶液 1 mL を加え 10 mL とし、遠心分離 (3,000 rpm, 15 min) 後、セルロースアセテートタイプメンブランフィルター (孔径: 0.8 μ m, アドバンテック東洋 (株)) にて濾過したものを、高速液体クロマトグラフ (HPLC) で測定をした。

TVD+MS 混合散剤は、TVD : MS 重量比 1 : 0.05 にて調製後、分包機を用いて 100 mg/包 (製剤量) で分包・ヒートシールをした。恒温恒湿器 (25°C, 湿度 60%, 遮光) にて、1, 2, 3, 4 週間保管したものを各3包作成し、試料とした。試料を蒸留水 4 mL で分散後、メタノールを添加し全量 50 mL にした。各溶液を 2 mL 分取し、以後標準試料と同様に処置し HPLC で測定した。HPLC は Shimadzu SCL-10A System Controller, Shimadzu SIL-10A Auto-injector, Shimadzu LC-10AS liquid chromatograph, Shimadzu CTO-10A Column oven, Shimadzu SPD-10A UV-VIS Detector, Shimadzu Chromatopac C-R7A plus を用いた。条件は、試料量: 10 μ L, 移動相: 50% メタノール+0.025 M リン酸二水素ナトリウム, 流速: 1 mL/min, カラム: Inertsil ODS-3 (4.6 \times 250 mm, GL-Science), カラム温度: 40°C, 検出波長: 265 nm, 内標準: *p*-ヒドロキシ安息香酸エチルとした。

残存率 (%) は、0 日目, 1, 2, 3, 4 週間の各試料における内標準物質に対する試料成分のピーク面積比 (A) および試料調製 0 日目における内標準物質に対する試料成分のピーク面積比 (B) から、 $A/B \times 100$ として求めた。0 日目の残存率をコントロールとし Dunnett's test による多重比較検定を行った。

結 果

1. TVDの苦味に対するマスクング効果に関する検討

TVD : CA 重量比 1 : 2, TVD : CC 重量比 1 : 0.5, TVD : MS 重量比 1 : 0.05 の試料におけるマスクング効果は, CA が 19.37%, CC が 28.68%, MS が 55.72% であった (図 1)。MS のマスクング効果は TVD : MS 重量比 1 : 0.02 で 50.42% のマスクング効果が認められた。TVD : MS 重量比 1 : 0.5 まで増加をして検証を行った結果, どの添加量においても約 50% のマスクング効果が認められた (図 2)。

2. TVD+MS 混合散剤における TDF・FTC の安定性に関する検討

標準試料を HPLC により測定した結果, 保持時間は, 内標準物質 14 分, FTC 3.2 分, TDF 20 分であった。次に試料を解析した結果, TVD+MS 混合散剤 (TVD : MS 重量比 1 : 0.05) の, 1, 2, 3, 4 週間後の TDF・FTC の残存率は, すべてほぼ 100% であった (表 1)。TDF および FTC は, MS の添加による残存率に有意な差は認められなかった。

考 察

臨床現場において期待されるマスクング剤としては, ① 添加量が少なく服薬用量の負担軽減ができる, ② 主薬の安定性に影響を及ぼさないため長期保存ができる, などがあげられる。CA は, 他のマスクング剤よりマスクング効果が乏しく, 添加量が多いため効率の良いマスクング剤と

は言いがたい。また ART で汎用されているインテグラーゼ阻害薬の多くは, カルシウムとキレートを形成することで吸収が低下する可能性があるため, CA は TVD のマスクング剤として用いることは難しいと考えられた。CC は有用なマスクング剤となりうる可能性があるが, CC は製品により油脂成分が異なるため, 製品によって同一の効果を得られない懸念がある。MS は約 50% のマスクング効果が見られ, 今回検討したマスクング剤の中では最も高いマスクング効果であった。TVD 中の FTC は比較的安定なのに対し, TDF は長期保存試験および加速試験においてごくわずかに分解物である TDF モノエステル体の増加および含量低下が認められている¹⁸⁾。そのため, 粉碎しさらにマスクング剤を加えることで TDF の分解を助長する可能性が考えられたが, MS の添加による TDF の分解は認められず, 4 週間は主薬が安定であることが示された。MS は分解物も含めて, 反復投与毒性・変異原性・発がん性・催奇形性・小児・糖尿病患者に関して安全性が確認されており, FAO/WHO 合同専門家会議では一日摂取許容量は 0~2 mg/kg/日とされている¹⁹⁾。TVD 1 錠当たり 0.05 g であるため一日摂取許容量以内でマスクング可能と考える。以上より, TVD の苦味に対して MS は有用なマスクング剤となりうる可能性が考えられる。

本試験では苦味の評価として電子味覚システムを用いたが, 現時点においては電子味覚システムによる評価は, 被験物質の物性に制限され, ヒトの味覚に影響する複数の要

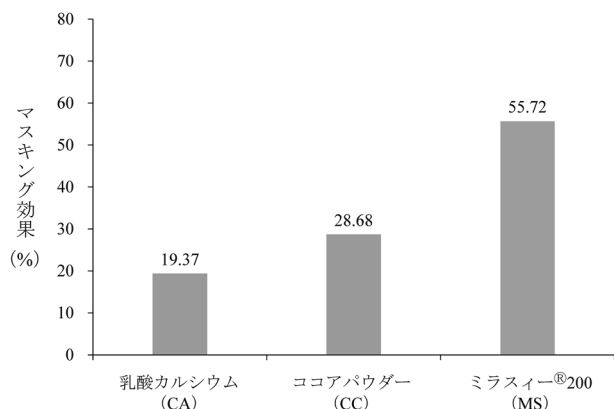


図 1 各種マスクング剤による TVD の苦味に対するマスクング効果

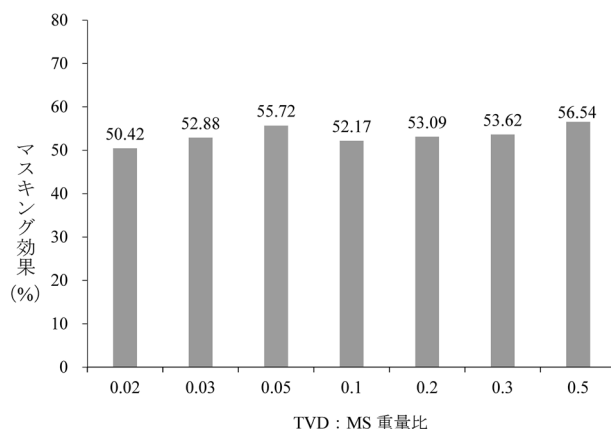


図 2 ミラスイー[®]200 (MS) の添加量によるマスクング効果

表 1 ミラスイー[®]200 (MS) 添加後の TVD 中の TDF・FTC 残存率 (%)

	1 week	2 week	3 week	4 week
MS/TDF	102.8 ± 2.0	99.2 ± 5.7	97.2 ± 5.3	107.4 ± 4.1
MS/FTC	102.4 ± 2.1	99.2 ± 5.8	97.1 ± 5.0	106.1 ± 4.2

(Mean ± SD, n = 3)

因を総合的に評価することができないことから、電子味覚システムとヒト官能試験との相関性が不明である。ヒト官能試験を行わなければ苦味強度が低下したことは証明できないとされている。また、電子味覚システムによる味覚にくわえて、芳香を評価できる電子臭覚システムを組み合わせた統合的な検討が有用とされており²⁰⁾、今後の検討課題と考える。

近年 ART は進歩し、1日1回1錠製剤が主流を占め、今後は長期作用型の注射薬などの上市が予定されているが、抗 HIV 治療は生涯継続していかなければならない。そのため服薬アドヒアランスの低下や拒薬は治療上大きな問題である。TVD の苦味に対するマスキング剤の効果を検証した本試験は、HIV 陽性者における服薬アドヒアランスに対しても有益な知見になると考える。

結 論

抗 HIV 薬の苦味は、服薬アドヒアランスに影響を及ぼす可能性があり、対策が必要な課題である。本試験により TVD の苦味に対するマスキング剤として MS が有用である可能性が考えられる。

利益相反：この論文に関する利益相反はない。

文 献

- 1) The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration : Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet* 372 : 293-299, 2008.
- 2) 森田俊博：嚥下障害者への服薬支援のピットフォーラム。 *ファルマシア* 47 : 1149-1153, 2011.
- 3) 佐川賢一, 木村利美：錠剤・カプセル剤粉碎ハンドブック 第8版。東京, じほう, 2015.
- 4) VIREAD[®] HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION (Revised: 04/2019).
- 5) 内田享弘：第2章 医薬品の味について。(都甲潔, 内田享弘編) 食品・医薬品の味覚修飾技術, 東京, シーエムシー出版, pp 16-21, 2007.
- 6) 高木彰紀, 久保理絵, 地引綾, 青森達, 鈴木小夜, 中村智徳：電子味覚システムとヒト官能試験によるクリンダマイシンの苦味抑制飲食物の探索。 *医療薬学* 43 : 492-501, 2017.
- 7) 平岩志津, 大林雅彦, 向後俊昭, 山野裕, 佐伯剛, 安生紗枝子：診療と研究 服薬方法による年齢別コンプライアンスに関する調査。 *小児科診療* 67 : 1342-1346, 2004.
- 8) 酒井寛, 榎野正：口腔内崩壊錠の苦味マスキング 乳酸カルシウムの苦味マスキングと味覚センサによる評価。 *Pharm Tech Jpn* 26 : 583-588, 2010.
- 9) 近藤千聡, 福岡悦子, 佐々木忠徳, 並木徳之, 高野秀仁, 安室修, 山元俊憲：チョコレート風味の口腔内速崩錠(チョコレート)の開発に関する研究(第3報)―患者ベネフィットの向上を目指したレバミピドチョコレート調製条件の最適化―。 *薬剤学* 67 : 347-355, 2007.
- 10) Namiki N, Sasaki T, Takano H, Sakurai S, Yamamoto T : Studies on the development of a chocolate-Flavored oral rapidly disintegrating tablet named Chocolet : preparation of placebo Chocolet and its tablet properties. *J Pharm Sci Technol* 64 : 308-315, 2004.
- 11) Nofre C, Tinti J-M : Neotame: discovery, properties, utility. *Food Chem* 69 : 245-257, 2000.
- 12) Zheng JY, Keeney MP : Taste masking analysis in pharmaceutical formulation development using an electronic tongue. *Int J Pharm* 310 : 118-124, 2006.
- 13) 酒井寛, 小山博義, 榎野正：苦味マスキング OD 錠の製剤設計―味覚センサによる苦味評価と京都薬品式 OD 錠崩壊時間自動測定装置による崩壊時間評価―。 *薬剤学* 71 : 9-16, 2011.
- 14) 原口珠実, 宮崎愛里, 吉田都：味覚センサを用いたムコスタ点眼液 UD 2% に含有されるレバミピドの苦味評価と飲食物による苦味抑制評価。 *あたらしい眼科* 30 : 1619-1622, 2013.
- 15) Orlu-Gul M, Fisco G, Parmar D, Gill H, Tuleu C : A new reconstitutable oral paediatric hydrocortisone solution containing hydroxypropyl- β -cyclodextrin. *Drug Dev Ind Pharm* 39 : 1028-1036, 2013.
- 16) 吉田浩一：小児製剤開発における電子味覚・嗅覚システムの有用性。 *薬剤学* 75 : 48-53, 2015.
- 17) 矢倉裕輝, 柴田麻由, 赤崎晶子, 金子恵子, 吉野宗宏, 櫛田宏幸, 山内一恭, 本田芳久, 小森勝也, 上平朝子, 白阪琢磨, 寺岡麗子, 栗原健, 北河修治：抗 HIV 薬の懸濁時における安定性に関する検討。 *医療薬学* 38 : 634-641, 2012.
- 18) ツルバダ[®] 配合錠インタビューフォーム。 *ギリアド・サイエンシズ株式会社*, 2019.
- 19) European Food Safety Authority (EFSA) : Neotame as a sweetener and flavour enhancer—Scientific opinion of the panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food. *EFSA J* 581 : 1-43, 2007.
- 20) Haraguchi T, Uchida T, Hazekawa M, Yoshida M, Nakashima M, Sanda H, Hase T, Tomoda Y : Ability of food/drink to reduce the bitterness intensity of topiramate as determined by taste sensor analysis. *Chem Pharm Bull* 64 : 14-20, 2016.

Analysis of Agents to Mask the Bitterness of Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine

Yusuke SEKINE¹⁾, Masanaho SASATSU²⁾, Toshiyuki YAJIMA³⁾, Reika YOSHIKAWA²⁾,
Akiko KANEKO¹⁾, Yoshiki KUSUNOKI²⁾, Takeshi ITABASHI²⁾, Kazunori TAKAHASHI²⁾,
Hiroshi WACHI²⁾, Kagehiro AMANO⁴⁾, Ei KINAI⁴⁾ and Katsuyuki FUKUTAKE⁴⁾

¹⁾ Department of Pharmacy, Tokyo Medical University Hospital,

²⁾ Laboratory of Tissue Regeneration, Hoshi University,

³⁾ Alpha M.O.S. Japan K.K.,

⁴⁾ Department of Laboratory Medicine, Tokyo Medical University

Objective : When Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine (TVD) is crushed and suspended for dosing, exacerbation of the medication sensation such as bitterness is a problem. In this study, we investigated the masking for the bitterness of TVD.

Methods : Calcium lactate (CA), cocoa powder (CC), and high-sweetness sweetener neotame (Mirasee[®]200:MS) were used as masking agents for TVD. An electronic gustatory screening system unit (α ASTREE) was used to measure taste, and Alpha Soft software was used for multivariate analysis. The stability of TVD upon addition of the MS was investigated by high-performance liquid chromatography.

Results : The masking effect of TVD was 19.37% for CA, 28.68% for CC, and 55.72% for MS. The stability of TVD 4 weeks after adding MS was almost 100%.

Conclusion : Our research showed that the bitter taste of TVD is reduced by CA, CC, and MS. MS is considered to be the most effective masking agent for TVD because it has a good masking effect and maintains the stability of the active ingredient.

Key words : antiretroviral medicines, bitterness, masking