

〔一般論文〕

タムスロシン塩酸塩口腔内崩壊錠 0.1 mg の製剤品質 および服用性の臨床的評価

Clinical Evaluation of Formulation Quality and Ingestibility of Tamsulosin Hydrochloride Orally Disintegrating Tablets 0.1 mg

丁野 純男^{a*}, 中川 麻奈^a, 松井 萌^a, 佐藤 卓馬^a, 相澤 麻里子^a,
石澤 清心^a, 北山 晏利^a, 丸田 勇樹^a, 戸上 紘平^a, 多田 均^a,
寺崎 智博^b, 土井 良輔^c

SUMIO CHONO^{a*}, MANA NAKAGAWA^a, MEGUMI MATSUI^a, TAKUMA SATO^a, MARIKO AIZAWA^a,
KIYOMI ISHIZAWA^a, ANRI KITAYAMA^a, YUKI MARUTA^a, KOHEI TOGAMI^a, HITOSHI TADA^a,
TOMOHIRO TERASAKI^b, RYOSUKE TSUCHII^c

^a 北海道薬科大学薬学部薬剤学分野

^b ポプラ薬局苫小牧店

^c ポプラ薬局南郷店

[Received February 26, 2016]
[Accepted March 24, 2016]

Summary: We examined PTP (press through package) pushing out strength, hardness, friability and dissolution behavior to evaluate the formulation quality of a brand-name and four generic tamsulosin hydrochloride orally disintegrating (OD) tablets. The PTP pushing out strength was approximately 25 N for all formulations, and this data indicates that many users do not have much difficulty with pushing out. The hardness and friability were more than 0.02 kg/mg and less than 1 %, respectively, for all formulations, suggesting that all formulations could endure vibration and fall impact. However, the dissolution behaviors were different between formulations. Therefore, in the case of switching to other formulations, it is considered that careful observation of efficacy and side effects is required. Also, sensory testing, such as disintegration time in oral cavity, taste, and palatability, for healthy subjects was carried out to evaluate the ingestibility of tamsulosin hydrochloride OD tablets. The disintegration time in oral cavity was approximately 20 seconds for all formulations, showing that all formulations have a suitable disintegration time. For taste, most subjects did not taste bitterness in any of the formulations, and many subjects felt a rough and powdery consistency with several formulations. In addition, regarding palatability, most subjects described all formulations as easy to take. This study provides useful information for selecting the brand-name or generic tamsulosin hydrochloride OD tablets.

Key words: tamsulosin, orally disintegrating tablets, formulation quality, sensory testing, ingestibility

要旨: タムスロシン塩酸塩口腔内崩壊錠 (OD 錠) の先発品 1 種と後発品 4 種の臨床使用における製剤品質を評価するため、PTP 押し出し強度、硬度および摩損度を測定するとともに、溶出試験を実施した。PTP 押し出し強度は、いずれの銘柄も 25 N 程度であり、押し出しにくさを感じるほどの値ではなかった。また、いずれの銘柄も硬度は 0.02 kg/mg 以上、摩損度は 1% 以下であり、自動分包機での落下衝撃や通常の持ち運びには十分耐えうることが示された。一方、溶出挙動は銘柄により異なったため、銘柄変更の際には、薬効・副作用発現の観点から注意が必要と考えられる。また、服用性を評価するため、健常人に対する官能試験を実施した。口腔内での崩壊時間は、いずれの銘柄も約 20 秒であり、適切な崩壊時間を有していることが示された。味については、いずれの銘柄においても、大半の被験者が「苦み」を感じないと回答した。服用感については、「ざらつき」や「粉っぽさ」を感じやすい銘柄があった。嗜好性については、いずれの銘柄もおおむね 3 分の 2 以上の被験者が「服用してもよい」と回答した。本研究の結果は、

* 〒006-8590 札幌市手稲区前田 7 条 15 丁目 4-1
TEL : 011-676-8700 FAX : 011-676-8666
E-mail : s-chono@hokuyakudai.ac.jp

処方医や薬局がタムスロシン塩酸塩 OD 錠の銘柄を選択する際の一助となるだろう。

キーワード：タムスロシン，口腔内崩壊錠，製剤品質，官能試験，服用性

はじめに

口腔内崩壊錠（OD 錠）は，口腔内で速やかに溶解または崩壊させて服用できる錠剤である¹⁾。水無しで服用できるため，高齢者など嚥下機能が低下した患者，水分摂取が制限されている患者，多忙や外出により水が入手困難な患者にとって利便性が高く²⁾，種々の医薬品の剤形として用いられるようになってきた。現在では，後発品や規格違いを含めて1,000種類以上の商品が販売されており，OD 錠の需要は今後益々増大すると思われる。

タムスロシン塩酸塩は，前立腺および尿道平滑筋の α_1 受容体を選択的に作用する α_1 受容体遮断薬であり，前立腺肥大症に伴う排尿障害の改善に用いられている³⁾。タムスロシン塩酸塩製剤は，1993年にカプセル剤のハルナール[®]カプセルが発売開始，2005年には適応疾患の性質を鑑み，高齢者などが服用しやすいOD 錠としてハルナール[®]D 錠⁴⁾が発売され，現在では後発品を含め多数の銘柄のタムスロシン塩酸塩 OD 錠が販売されている。OD 錠の普及の背景には，患者の服用負担を軽減するだけでなく，服薬アドヒアランス向上への期待がある。実際に，タムスロシン塩酸塩カプセル剤からOD 錠へ剤形を切り替えた際の患者意識調査および尿流検査によると，より高齢の患者ほどOD 錠を好む傾向があり，切り替え前と同等の薬効が得られることが示されている⁵⁾。タムスロシン塩酸塩 OD 錠は，1日1回投与で薬効を発揮する徐放性製剤である⁴⁾。タムスロシンの血中濃度上昇に起因する副作用として起立性低血圧が知られているが，徐放機構により血中濃度の過度の上昇を抑え，副作用発現の可能性を低減させている⁶⁾。

タムスロシン塩酸塩 OD 錠に限ったことではないが，処方医や薬局は先発品と後発品の銘柄選択に苦慮している実情がある⁷⁾。医薬品卸からの仕入れ価格や患者の経済的負担を考慮した銘柄選択がなされていることは紛れもない事実であろうが，これは最適な選択とは言い切れず，これからの時代は製剤品質や服用性の情報に基づく科学的根拠をもって銘柄選択することが要求されるであろう。タムスロシン塩酸塩 OD 錠の臨床使用において重要な製剤品

質としては，以下のことが挙げられる。適応疾患の性質から服用者が非力な高齢者であることが多く，また自動分包機による一包化調剤ではPTP包装の開封作業や物理的な落下衝撃を伴うため，PTPからの出しやすさと錠剤強度は，患者のみならず薬剤師の観点からも意味のある品質情報である。また，同様の観点から，外出時などの持ち運びの際の振動や衝撃に対する錠剤耐久性，口溶け感に影響しうる吸水性や薬効・副作用に影響しうる徐放性溶出挙動なども，把握すべき品質情報である。また，服用性は服薬アドヒアランスに直結しうるため，口腔内での崩壊時間，味，ざらつきなどの服用感，嗜好性などの情報把握が求められる。しかし，これらの製剤品質や服用性に関する各銘柄の情報は決して十分とはいえない。

そこで本研究では，タムスロシン塩酸塩 OD 錠5銘柄の臨床使用における製剤品質を評価するため，PTP押し出し強度，硬度，摩損度および吸水時間を測定するとともに，溶出試験を実施した。また，これらの服用性として，口腔内崩壊時間，味・服用感および嗜好性を評価するため，健常人に対する官能試験を実施した。

1. 方法

1-1 材料

タムスロシン塩酸塩 OD 錠は，先発品のハルナール[®]D 錠 0.1 mg (A；アステラス製薬，Lot No.H003N01)，後発品のタムスロシン塩酸塩 OD 錠 0.1 mg 「ケミファ」(B；日本薬品工業，Lot No.81001)，タムスロシン塩酸塩 OD 錠 0.1 mg 「明治」(C；Meiji Seika ファルマ，Lot No.TMSTW102)，タムスロシン塩酸塩 OD 錠 0.1 mg 「興和テバ」(D；大正薬品工業，Lot No.VM011，現名称：タムスロシン塩酸塩 OD 錠 0.1 mg 「TYKJ」)およびタムスロシン塩酸塩 OD 錠 0.1 mg 「日医工」(E；日医工，Lot No.CT2903)を用いた。

1-2 PTP 押し出し強度の測定

OD 錠の PTP 包装からの押し出し強度は，既報¹⁴⁾を参考にデジタルフォースゲージ (IMADA) を用いて測定した。本装置では，取り付けた押し

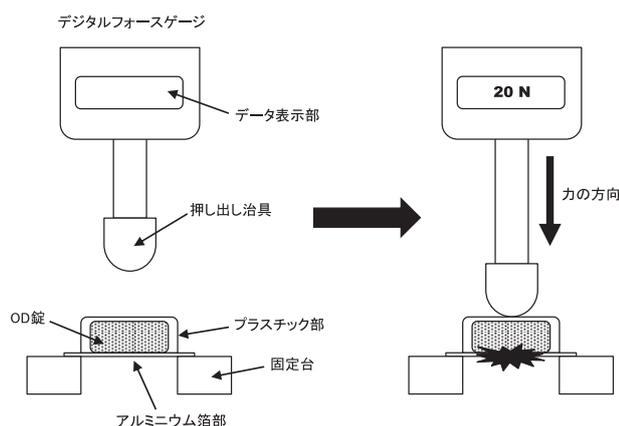


Fig. 1 PTP 押し出し強度の測定

押し出し治具にかかる負荷を計測できる。PTP 包装を 1 錠ごとにカットし、あらかじめ各包装から OD 錠が押し出されて落下するよう、直径大の穴を開けた台上に固定したのち、ウレタン製押し出し治具を 50 mm/min で降下させ、包装のアルミニウム箔部が破れたときの荷重の最大点を押し出し強度 (N) とした (Fig. 1)。

1-3 硬度の測定

モンサント硬度計 (池本理化工業) を用いて、OD 錠の直径方向の硬度 (kg) を測定し、これを OD 錠の実測質量 (mg) で除することにより、単位質量あたりの硬度 (kg/mg) を算出した⁸⁾。

1-4 摩損度の測定

第 16 改正日本薬局方参考情報の錠剤の摩損度試験法にしたがって行った⁹⁾。約 6.5 g に相当する錠数の OD 錠を摩損度試験器 (富山産業) のドラム内に入れ、25 rpm の速度で 100 回転させた後の質量減少率を求め、摩損度 (%) とした。

1-5 吸水時間の測定

水 10 mL で濡らした直径 90 mm の濾紙中心部に OD 錠を静置し、目視により錠剤全体が湿潤するまでの時間を測定し、吸水時間 (sec) とした¹⁰⁾。

1-6 溶出試験

第 16 改正日本薬局方一般試験法の溶出試験法¹¹⁾ に準じ、温度 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 、試験液 (溶出試験第 2 液, pH 6.8) 900 mL, パドル回転数 100 rpm の条件下で実施した。試験器は TOYAMA DISSOLUTION TESTER (富山産業) を用いた。試験開始後 15,

30, 60, 90, 120, 180 および 360 分に溶出液 5 mL をサンプリングし、孔径 $0.45 \mu\text{m}$ のメンブランフィルターでろ過した。なお、サンプリング後に直ちに試験液 5 mL を補った。

溶出液中のタムスロシンは、既報¹²⁾ を参考に高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により測定し、予め求めた検量線よりタムスロシン濃度を算出した。すなわち、溶出液 $240 \mu\text{L}$ に内標準物質であるパラオキシ安息香酸プロピルのアセトニトリル溶液 ($10 \mu\text{g}/\text{mL}$) $160 \mu\text{L}$ を加え、HPLC サンプルとした。検量線は $10 \sim 160 \text{ ng}/\text{mL}$ の範囲で良好な直線性を示した。HPLC 条件は以下の通りである。検出器は UV-VIS 検出器 (UV-2075 Plus, 日本分光) を用い、測定波長を 225 nm とした。カラムは Mightysil RP-18 GP II 250-3.0 ($5 \mu\text{m}$) を用い、温度は 50°C とした。移動相は 50 mM リン酸緩衝液 (pH 6.8) : アセトニトリル = 6 : 4 (v/v) 混液を用いた。流速は $0.4 \text{ mL}/\text{min}$ とし、試料注入量は $20 \mu\text{L}$ とした。

1-7 官能試験

健常ボランティア 40 名 (男性, 年齢 21 歳~64 歳) を被験者とし、北海道薬科大学研究倫理委員会の審査に基づく学長承認 (承認番号: 13-03-002) を得て実施した。

既報¹³⁾ を参考に以下のように試験を実施した。OD 錠 1 個を舌の上に置き、舌と上顎で挟み (この時点が崩壊開始とした)、唾液を含ませて舐めながら崩壊させた。その際、唾液は飲み込まず口中に溜めた。OD 錠が崩壊して崩れた時点が崩壊の終了とした。崩壊時間は、被験者自身がストップウォッチで計測した。計測後、崩壊物を飲み込まずに唾液と共に速やかに吐き出し、口腔内を水で十分にすすいだ。その後、被験者は味・服用感および嗜好性に関する項目 (Table 1) についてアンケートに回答した。

なお、被験者には、試験に用いた OD 錠の名称と製造販売メーカーは伝えなかった (ただし、OD 錠ごとに色調、形状や刻印が異なるため、厳密には盲検化されない)。各 OD 錠にはそれぞれ異なる番号を付与し、試験順は被験者の自由とした。被験者は、同一日にすべての OD 錠の試験を行い、試験の間隔は 1 時間以上空けた。

Table 1 官能試験における評価項目と定性的選択肢

評価項目	定性的選択肢
甘さ	1. 甘すぎる 2. やや甘い 3. ちょうどよい 4. 特に甘さを感じない
苦み	1. 強い苦みを感じる 2. やや苦みを感じる 3. 苦みを感じない
清涼感	1. 強すぎる 2. やや強い 3. ちょうどよい 4. 特に強さを感じない
ざらつき	1. ざらつきを感じる 2. ややざらつきを感じる 3. ざらつきをほとんど感じない
粉っぽさ	1. 粉っぽさを感じる 2. やや粉っぽさを感じる 3. 粉っぽさをほとんど感じない
嗜好性	1. 服用してもよい 2. 服用したくない

1-8 有意差検定

Tukeyの多重比較検定を行い、 $p < 0.05$ の場合に有意差ありとした。

2. 結果と考察

2-1 PTP押し出し強度

OD錠のPTP包装からの押し出し強度をFig. 2に示す。押し出し強度は、いずれの銘柄も20~25 N程度であり、銘柄間の有意差はみられなかった。脳神経外科に入院している片手麻痺の患者を被験者とした調査¹⁴⁾では、20~30 N程度の押し出し強度であれば、片手麻痺患者であっても両手を使うことで開封可能であることが報告されている。したがって、本錠の服用患者が適応疾患の性質から高齢であることを考慮しても、いずれの銘柄も患者が出しにくさを感じるほどの押し出し強度ではないと考えられる。一方、薬剤師による一包化調剤の際には、押し出し回数が多いと指先に痛みが残る可能性は否定できず、患者の待ち時間短縮¹⁵⁾ならびに薬剤師の労働安全衛生^{16, 17)}の観点から、PTP除包器の使用が望ましいのではないだろうか。

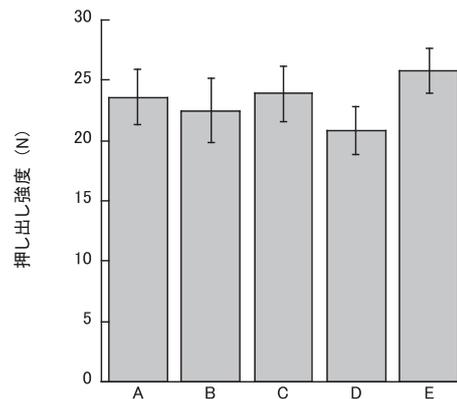


Fig. 2 タムスロシン塩酸塩 OD 錠の PTP 包装からの押し出し強度
データは、平均値±標準偏差 (n=4) で示す。

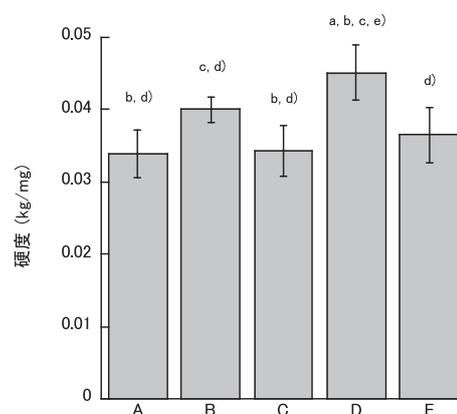


Fig. 3 タムスロシン塩酸塩 OD 錠の硬度

a) $p < 0.05$, vs A ; b) $p < 0.05$, vs B ;
c) $p < 0.05$, vs C ; d) $p < 0.05$, vs D ;
e) $p < 0.05$, vs E

データは、平均値±標準偏差 (n=10) で示す。

2-2 硬度

OD錠の硬度をFig. 3に示す。硬度は、いずれの銘柄も0.035~0.045 kg/mg程度であった。本研究では、モンサント硬度計による実測硬度 (kg) を実測質量 (mg) で除した値で表した。この値が0.022以上で自動分包機での調剤が許容範囲内、0.030以上で自動分包機での調剤が問題ないとされている⁸⁾。したがって、いずれの銘柄も自動分包機での落下衝撃に十分耐えうる錠剤強度を有していることが示唆された。

2-3 摩損度

OD錠の摩損度は、Aが0.52%、Bが0.05%、Cが0.08%、Dが0.04%、Eが0.05%であった。Aについては一部に欠けがみられたが、これはWOWTAB-DRY技術^{4, 18)}を用いて高い空隙率を保持しながら低圧打錠にて成形しているため、錠剤自

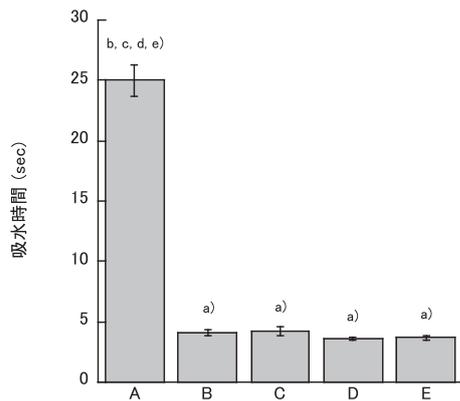


Fig. 4 タムスロシン塩酸塩 OD 錠の吸水時間

a) $p < 0.05$, vs A ; b) $p < 0.05$, vs B ;
 c) $p < 0.05$, vs C ; d) $p < 0.05$, vs D ;
 e) $p < 0.05$, vs E

データは、平均値±標準偏差 (n=4) で示す。

身が多孔質であり、構造的に脆弱であることが原因と考えられる。なお、A、BおよびCの摩損度は、既報¹⁹⁾の値(A, 0.56% ; B, 0.06% ; C, 0.08%)とよく一致していた。摩損度が1%以下であれば、通常の持ち運びで外観損傷することはないとの見解が一般的である^{9,20)}。したがって、いずれの銘柄も通常の持ち運びに十分耐えうる錠剤耐久性を有していることが示唆された。

2-4 吸水時間

OD錠の吸水時間をFig. 4に示す。吸水時間は、Aが約25秒、B~Eが4秒前後であった。吸水時間は、あくまでも後述の口腔内崩壊時間の参考となる物性データであるが、Aの吸水時間が他より長かったのは、固体間隙に水が浸入する浸漬ぬれ²¹⁾の速度が他より遅かったためであり、これは添加剤の違いや圧縮成形圧の違いなどに起因するものと考えられる。OD錠に崩壊剤であるクロスポビドンを配合すると、ぬれやすく崩壊しやすくなることが報告されている²²⁾。Aにはクロスポビドンが含まれず、B~Eには含まれており、このことが吸水時間に差がみられた理由の一つであろう。

2-5 溶出挙動

OD錠からの薬物溶出挙動をFig. 5に示す。いずれの銘柄も徐放性とみられる溶出を示したが、その挙動は銘柄によって異なり、例えば120分の時点では銘柄間の溶出率の差が最大で約35%であった。これは、銘柄間での徐放化技術や添加剤の違いなどに起因するものと考えられ、溶出については銘柄間

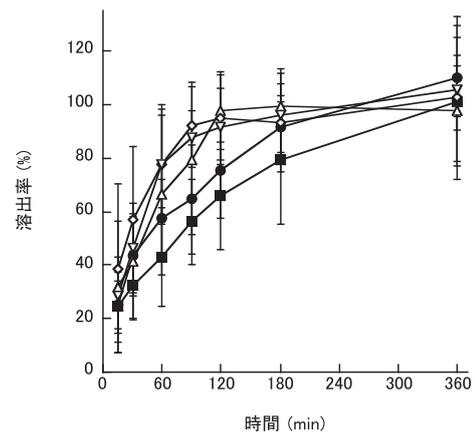


Fig. 5 タムスロシン塩酸塩 OD 錠の溶出挙動

●, A ; ■, B ; △, C ; ◇, D ; ▽, E

データは、平均値±標準偏差 (n=4) で示す。

の製剤学的な同等性が担保されているとは言い難い結果であった。なお、データは示さないが、pH 1.2の試験液を用いて120分間にわたり溶出試験を行ったところ、いずれの銘柄においても溶出率はわずか数%であった。それゆえ、いずれの銘柄も胃ではなく腸で徐放出する設計になっていることがわかった。溶出試験は、著しい生物学的非同等を防ぐことを目的としており、生物学的同等性を保証するものではないが、銘柄間での溶出挙動の大きな違いは生物学的非同等を示唆するものである^{11,23)}。したがって、本錠においても、溶出挙動が大きく異なるもの同士の銘柄変更の際には、薬効への影響はもちろんのこと、血中濃度の立ち上がり起因する起立性低血圧などの副作用発現の観点からも注意が必要と考えられる。

2-6 口腔内崩壊時間

OD錠の口腔内崩壊時間をFig. 6に示す。口腔内崩壊時間は、いずれの銘柄も20秒程度であり、銘柄間の有意差はみられなかった。口腔内崩壊時間は、OD錠の口溶け感の良し悪しに影響するが、これが60秒以内であれば、日常生活感覚から大きなストレスを感じることはないとされている²⁴⁾。したがって、いずれの銘柄も適切な崩壊時間を有していることが示された。本研究では、多くの患者がOD錠を服用する際に行っている行為を反映させるため、OD錠を舌の上に置き、舌と上顎で挟み、唾液を含ませて舐めながら崩壊させる方法を用いた。前述の吸水時間は口腔内崩壊時間とは対応しなかったが、吸水時間はOD錠のぬれやすさを静置状態

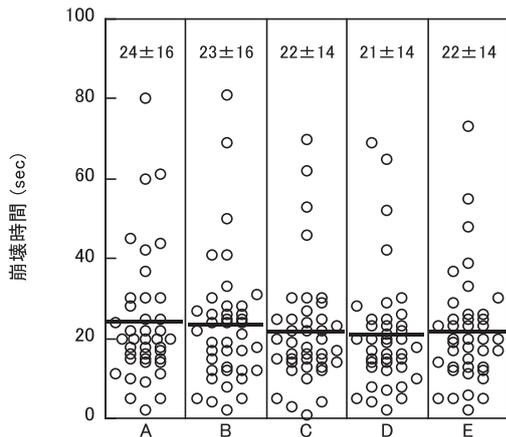


Fig. 6 タムスロシン塩酸塩 OD 錠の口腔内崩壊時間
 (○) は個々のデータ, (—) は平均値である.
 図上部の数字は, 平均値±標準偏差 (n=40) を示す.

で反映したものであり, 舌と上顎による加圧と舌の運動が加わった際の崩壊とは異なると考えられる。したがって, OD 錠の口腔内での崩壊性を的確に評価するためには, 吸水時間などの物性データを参考とした上で, 実際にヒトで口腔内崩壊時間を測定することが重要であろう。

2-7 味・服用感および嗜好性

OD 錠の味・服用感および嗜好性を Fig. 7 に示す。いずれの銘柄も苦みや強すぎる清涼感はなく, 概して服用上の大きな問題となるような結果は得られなかった。あえて銘柄間での違いを挙げるならば, A はざらつきと粉っぽさをほとんど感じないと回答が多かったが, 他の銘柄ではざらつきと粉っぽさを

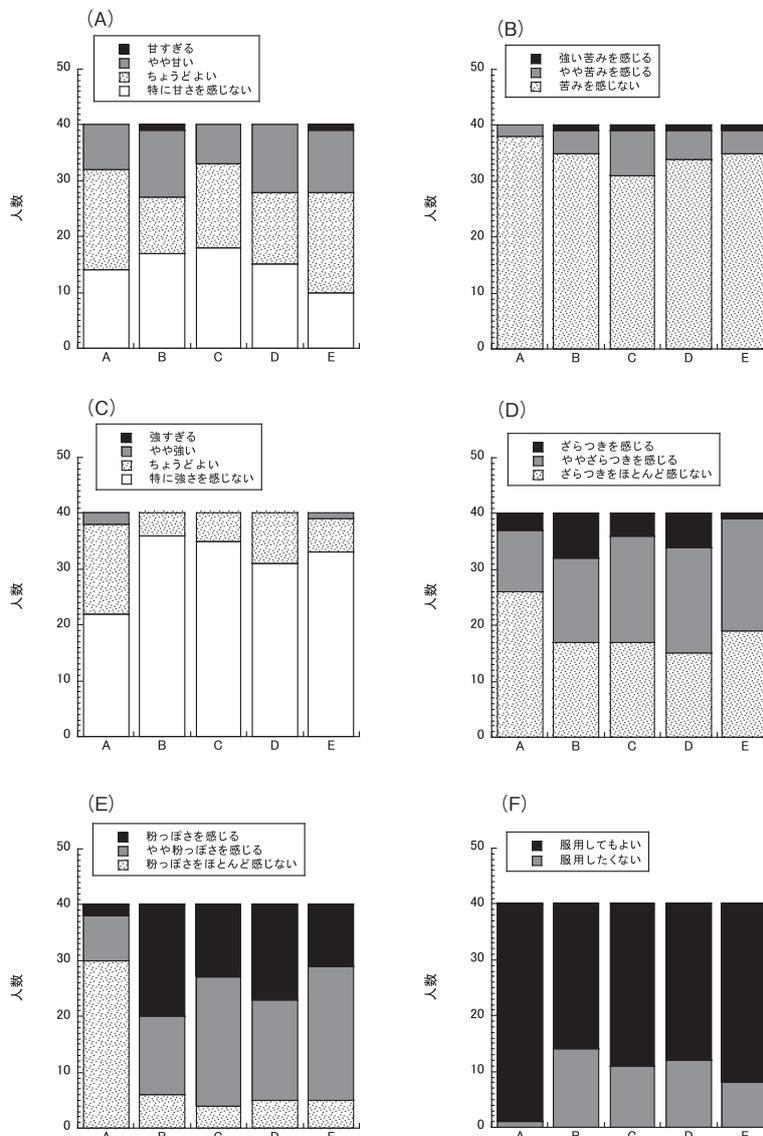


Fig. 7 タムスロシン塩酸塩 OD 錠の味・服用感および嗜好性
 A, 甘さ; B, 苦み; C, 清涼感; D, ざらつき; E, 粉っぽさ; F, 嗜好性

感じる、あるいはやや感じるとの回答が多かった。我々は、溶出試験の際に、不溶性成分の存在を肉眼的に観察しており、Aでは他の銘柄に比べてその量が少なかった。このことがAではざらつきと粉っぽさをほとんど感じなかった要因であろう。嗜好性は銘柄によって異なったが、いずれの銘柄もおおむね3分の2以上の被験者が「服用してもよい」と回答した。OD錠の嗜好性は、甘さと苦みのバランス、清涼感、ざらつきと粉っぽさの程度などにより総合的に判断されるものと考えられる。本研究では、前述の口腔内崩壊時間を含め、味・服用感および嗜好性を健常人で評価したが、これらの感覚的評価には唾液量が影響を及ぼすことが考えられる。実際に、年齢や病態が唾液量に影響することが過去の検討で明らかになっている²⁵⁾。したがって、今後は、年齢や病態そして唾液量を考慮したより詳細な評価をする必要がある。

まとめ

タムスロシン塩酸塩 OD錠5銘柄の臨床使用における製剤品質および服用性を評価した。

製剤品質については、いずれの銘柄も適切なPTP押し出し強度、硬度および摩損度を有していた。一方、溶出挙動は銘柄間で違いがみられ、このことは溶出挙動が大きく異なるもの同士の銘柄変更の際には、薬効・副作用発現の観点から注意が必要であることを示唆するものである。服用性については、官能試験の結果を総合的に鑑みると、嗜好性の違いはあるものの、いずれの銘柄においても大きな支障はないといえるのではないだろうか。処方医や薬局がタムスロシン塩酸塩 OD錠の銘柄を選択する際に、本研究の成果が活用されることを期待する。

利益相反 (COI) の開示

本研究において、開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) The Ministry of Health, Labour and Welfare Ministerial Notification No.65: The Japanese Pharmacopoeia Sixteenth Edition, Orally Disintegrating Tablets / Orodispersible Tablets, p8, 2011.
- 2) Chiba T, Nagasawa Y, Tairabune T: Investigation of dispensing of naftopidil orally disintegrating tablet (Flivas[®]OD Tablets) using an automatic tablet packing machine, *Jpn. J. Med. Pharm. Sci.*, 2008; 59: 79-85.
- 3) Lepor H: Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. Tamsulosin Investigator Group., *Urology*, 1998; 51: 892-900.
- 4) Nishiura M, Mizumoto T: Development of modified-release fast disintegrating tablet, Harnal D containing fine modified-release particles, *Drug Deliv. Sys.*, 2008; 23: 77-80.
- 5) Boku E: Experience of treatment with Harnal[®]D tablet (Orally disintegrating tamsulosin hydrochloride tablet)—Switch from capsule to orally disintegrating tablet—, *Jpn. Pharmacol. Ther.*, 2006; 34: 387-94.
- 6) Tsunoo M, Shishido A, Soeishi Y et al.: Phase I clinical trial of YM617, a new α_1 adrenoceptor antagonist—Second report: A single oral dose of controlled release formulation in healthy male subject—, *J. Clin. Therap. Med.*, 1990; 6: 2529-51.
- 7) 政田幹夫, 中村敏明: 薬剤師は後発医薬品にどう向き合うか, *薬事*, 2010; 52: 1451-5.
- 8) Namiki N, Negishi T, Katou J: Studies on the application of oral rapid disintegrating tablets using a fully automatic tablet packing machine, *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, 2003; 29: 367-74.
- 9) The Ministry of Health, Labour and Welfare Ministerial Notification No.65: The Japanese Pharmacopoeia Sixteenth Edition, Tablet Friability Test, p2244, 2011.
- 10) Bi Y, Sunada H, Yonezawa Y et al.: Preparation and evaluation of compressed tablets rapidly disintegrating in oral cavity, *Chem. Pharm. Bull.*, 1996; 44: 2121-7.
- 11) The Ministry of Health, Labour and Welfare Ministerial Notification No.65: The Japanese Pharmacopoeia Sixteenth Edition, Dissolution Test, p137, 2011.
- 12) Kumar GS, Kumar BS: Stability-Indicating RP-HPLC method for determination of tamsulosin HCL in pharmaceutical dosage form, *J. Basic Clin. Pharm.*, 2012; 3: 255-60.
- 13) Hori K, Yoshida N, Okumura T et al.: Method for the evaluation of the stability and usability after opening packages of orally disintegrating tablets: case of amlodipine besilate products, *Yakugaku Zasshi*, 2010; 130: 1029-40.
- 14) Yamatani A, Fukushima S, Hayashi M et al: Studies on the measurement of pushing out strength and opening of the press through package, *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, 2001; 27: 576-82.
- 15) Hashimoto M, Yamaguchi H, Minatani M: A primary improvement of customer satisfaction based on patients' answers to a questionnaire at dispensing pharmacies, *Jpn. J. Med. Pharm. Sci.*, 2011; 65: 183-90.
- 16) Hori H: Present state and problems of work environment control in the workplaces using hazardous materials based on the occupational safety and health act in Japan, *J. UOEH*, 2013; 35:

- 73-8.
- 17) Omae K: Current status of measures against prevention of occupational diseases in Japan, *Jpn. J. Clin. Med.*, 2014; 72: 204-9.
 - 18) Mizumoto T, Masuda Y, Yamamoto T: Formulation design of a novel fast-disintegrating tablet, *Int. J. Pharm.*, 2005; 306: 83-90.
 - 19) Inoue Y, Narisawa A, Araki J: Evaluation of physicochemical property and crushing compounding of tamsulosin orally disintegrating tablets, *Jpn. J. Generic. Med.*, 2012; 6: 104-11.
 - 20) Inoue Y, Araki J, Narisawa A et al.: A comparison of the physicochemical property of brotizolam orally disintegrating tablets, *Jpn. J. Generic. Med.*, 2011; 5: 65-70.
 - 21) Zettlemoyer AC: Immersional wetting of solid surfaces, *Ind. Eng. Chem.*, 1965; 57: 26-36.
 - 22) Li C, Sakamoto M: Development of oral rapidly disintegrating table, *J. Pharm. Sci. Tech.*, 2007; 67: 133-41.
 - 23) Aoyagi N, Kaniwa, N, Takeda Y et al.: Basic concept and rules of dissolution tests in Japanese Pharmacopoeia, *Pharm. Regul. Sci.*, 1993; 24: 1031-41.
 - 24) 増田義典：口腔内崩壊錠の潮流と製剤設計, *PHARM TECH JAPAN*, 2006; 22: 401-12.
 - 25) Linda CN: Aging, oral health and salivary flow, *Jpn. J. Gerodont.*, 2003; 18: 107-16.