

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5875246号
(P5875246)

(45) 発行日 平成28年3月2日(2016.3.2)

(24) 登録日 平成28年1月29日(2016.1.29)

(51) Int.Cl.	F 1	
A 6 1 K 39/36	(2006.01)	A 6 1 K 39/36
A 6 1 K 47/42	(2006.01)	A 6 1 K 47/42
A 6 1 K 9/70	(2006.01)	A 6 1 K 9/70 4 0 5
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/08
A 6 1 K 47/28	(2006.01)	A 6 1 K 47/28

請求項の数 10 (全 17 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-91327 (P2011-91327)	(73) 特許権者	000003964
(22) 出願日	平成23年4月15日 (2011.4.15)		日東電工株式会社
(65) 公開番号	特開2012-136496 (P2012-136496A)		大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号
(43) 公開日	平成24年7月19日 (2012.7.19)	(74) 代理人	110000914
審査請求日	平成26年1月17日 (2014.1.17)		特許業務法人 安富国際特許事務所
(31) 優先権主張番号	特願2010-276189 (P2010-276189)	(72) 発明者	浅利 大介
(32) 優先日	平成22年12月10日 (2010.12.10)		大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電工株式会社内
(33) 優先権主張国	日本国(JP)	(72) 発明者	穴戸 卓矢
前置審査			大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電工株式会社内
		(72) 発明者	堀 光彦
			大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電工株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 シート状製剤及びシート状製剤の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

水と、ゼラチンと、スギ花粉アレルゲンタンパク質と、前記スギ花粉アレルゲンタンパク質の安定化剤とを含み、

水の含有量が、全重量基準で29～60重量%であり、

安定化剤は、糖、糖アルコール及び糖脂肪酸からなる群より選ばれる少なくとも1種を含み、

口腔内に用いられるものである

ことを特徴とするシート状製剤。

【請求項2】

口腔内減感作療法用である請求項1記載のシート状製剤。

【請求項3】

ゼラチンは、10重量%濃度の水溶液としたときに32でゲル化しない特性を持つ請求項1又は2記載のシート状製剤。

【請求項4】

スギ花粉アレルゲンタンパク質は、それを含む液状又は固体である請求項1、2又は3記載のシート状製剤。

【請求項5】

ゼラチンの含有量が、全重量基準で2～40重量%である請求項1、2、3又は4記載のシート状製剤。

【請求項 6】

厚さが 30 ~ 5000 μm の範囲内にある請求項 1、2、3、4 又は 5 記載のシート状製剤。

【請求項 7】

平面面積が 0.5 ~ 6.0 cm^2 の範囲内にある請求項 1、2、3、4、5 又は 6 記載のシート状製剤。

【請求項 8】

ポリエチレングリコール又はその誘導体を更に含む請求項 1、2、3、4、5、6 又は 7 記載のシート状製剤。

【請求項 9】

結晶セルロースを更に含む請求項 1、2、3、4、5、6、7 又は 8 記載のシート状製剤。

10

【請求項 10】

請求項 1 記載のシート状製剤の製造方法であって、
水と、ゼラチンと、スギ花粉アレルゲンタンパク質、前記スギ花粉アレルゲンタンパク質の安定化剤とを混合して混合溶液を調製する工程と、前記混合溶液を用いて薄膜を形成する工程とを有し、
前記混合溶液を調製する工程において添加水分量を調節するか、又は、前記薄膜を形成する工程の後、前記薄膜を非加熱下において乾燥させて、得られるシート状製剤に含有される水の量を全重量基準で 29 ~ 60 重量% に調節し、
前記シート状製剤は、口腔内に用いられるものである
ことを特徴とするシート状製剤の製造方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、スギ花粉アレルゲンタンパク質を含有するシート状製剤に関する。更に詳しくは、スギ花粉症の減感作療法において、口腔内において容易に溶解し得るシート状製剤、及び、該シート状製剤の製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

花粉アレルギー等のアレルギー性疾患に対する治療としては、現状、抗ヒスタミン剤を用いる対処療法がそのほとんどであるが、近年、アレルギー性疾患を根治可能な治療方法として減感作療法が注目を集めている。

30

減感作療法は、一般的に 2 ~ 3 年程度の長期間投与が必要であるため、介護者及び患者の QOL (quality of life) をより向上させるような剤型が必要であると考えられている。

【0003】

現在、特異的減感作療法に用いられている剤型は、皮下注射を目的とした注射剤がほとんどである。

しかしながら、皮下注射による特異的減感作療法では、アナフェラキシーショックの危険性、医療従事者による投与の必要性、長期間にわたる頻繁な通院の必要性、注射による痛み、冷蔵保管である等の問題点があった。

40

【0004】

また、水溶性ポリマー中に薬物を分散又は溶解させたフィルム形状の製剤としては、例えば、特許文献 1、特許文献 2、特許文献 3 等に関示されており、これらは、植物花粉及びゼラチンへも言及している。

【0005】

ところが、従来のフィルム形状の製剤は、基材となる材料に水溶性ポリマーを用いていたため、口腔内にて溶解させるためには多量の唾液を必要とし、また溶解に長期間を要する可能性があった。また、このような従来のフィルム形状の製剤の調製方法としては、溶媒

50

として水を用いて水溶性ポリマーを溶解させ、この中に植物花粉を分散又は溶解させ、加熱乾燥することが開示されており、特に熱に弱い植物花粉を分散等させた場合、加熱による植物花粉の活性低下が懸念されるものであった。また、植物花粉が液状のエキスである場合には、フィルム形状の製剤が溶解することが懸念されるので、一定の形状を維持することが困難となる恐れがあった。更に、口腔内での溶解時間を任意に制御することも困難であるため、アレルギー性疾患の患者の減感作療法に用いるためにはさらなる改良を要するものであった。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】特表2005-511522号公報

【特許文献2】特表2007-500252号公報

【特許文献3】特表2009-507854号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明は、上記現状に鑑み、口腔内で容易に溶解させることができるとともに、溶解時間を容易に制御することができ、更に、スギ花粉アレルギータンパク質を安定に含有させることができるシート状製剤、及び、該シート状製剤の製造方法を提供することを課題とする。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明者らは、上記課題を解決するため、鋭意検討した結果、常温ではゲル化し、体温程度の温度で容易に溶解し、更に熱に弱いスギ花粉アレルギータンパク質の安定化に寄与するゼラチンを基材として用いるとともに、スギ花粉アレルギータンパク質の安定性を向上させる安定化剤を含有するシート状製剤は、口腔内経由での減感作療法に適した製剤特性及び保管安定性が従来品と比較して明らかに向上するものであり、また、このようなシート状製剤は、加熱することなく調製することが可能で、スギ花粉アレルギータンパク質の製造時の安定性に優れることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0009】

すなわち、本発明は、水と、ゼラチンと、スギ花粉アレルギータンパク質と、上記スギ花粉アレルギータンパク質の安定化剤とを含み、水の含有量が、全重量基準で29～60重量%であり、安定化剤は、糖、糖アルコール及び糖脂肪酸からなる群より選ばれる少なくとも1種を含み、口腔内に用いられるものであることを特徴とするシート状製剤である。

また、本発明のシート状製剤は、口腔内減感作療法用であることが好ましい。

また、上記ゼラチンは、10重量%濃度の水溶液としたときに32でゲル化しない特性を持つことが好ましい。

また、本発明のシート状製剤において、上記スギ花粉アレルギータンパク質は、それを含む液状又は固体であることが好ましい。

また、上記ゼラチンの含有量が、全重量基準で2～40重量%であることが好ましい。

また、本発明のシート状製剤は、厚さが30～5000 μm の範囲内にあることが好ましく、平面面積が0.5～6.0 cm^2 の範囲内にあることが好ましい。

本発明のシート状製剤は、ポリエチレングリコール又はその誘導体を更に含むことが好ましく、また、結晶セルロースを更に含むことが好ましい。

また、本発明は、本発明のシート状製剤の製造方法であって、水と、ゼラチンと、スギ花粉アレルギータンパク質と、上記スギ花粉アレルギータンパク質の安定化剤とを混合して混合溶液を調製する工程と、上記混合溶液を用いて薄膜を形成する工程とを有し、上記混合溶液を調製する工程において添加水分量を調節するか、又は、上記薄膜を形成する工程の後、上記薄膜を非加熱下において乾燥させて、得られるシート状製剤に含有される水の量を全重量基準で29～60重量%に調節し、前記シート状製剤は、口腔内に用いられる

10

20

30

40

50

ものであることを特徴とするシート状製剤の製造方法である。

以下に、本発明を詳細に説明する。

【0010】

本発明のシート状製剤は、水と、ゼラチンと、スギ花粉アレルゲンタンパク質と、上記スギ花粉アレルゲンタンパク質の安定化剤とを含むものである。

このような組成からなる本発明のシート状製剤は、感作時間の制御が必要な口腔内減感作療法用に好適に用いられ、特に舌下減感作療法に適したものである。また、本発明のシート状製剤は、ゼラチンと、特定の安定化剤とを含有するため、スギ花粉アレルゲンタンパク質を安定に維持することができる。

【0011】

本発明のシート状製剤の厚みとしては特に限定されないが、 $30 \sim 5000 \mu\text{m}$ であることが好ましい。 $30 \mu\text{m}$ 未満であると、フィルム強度及び製品の取り扱い性の観点から問題となる可能性があり、 $5000 \mu\text{m}$ を超えると、口腔内、特に舌下へ投与した場合、違和感を覚える恐れがある。

また、本発明のシート状製剤のサイズとしては特に限定されないが、平面面積が $0.5 \sim 6.0 \text{ cm}^2$ の範囲内にあることが好ましい。 0.5 cm^2 未満であると、シート状製剤を摘んで投与する際に取り扱いが難しくなる恐れがあり、 6.0 cm^2 を超えると口腔内、特に舌下へ完全に入れることができない恐れがある。

また、本発明のシート形状の製剤の平面形状は特に限定されず、例えば、長方形、正方形等の矩形、五角形等の多角形、円形、楕円形等、任意の形状が挙げられる。ここにいう多角形は、完全な多角形のほか、若干、角部にRを有する形状も含む。

なお、本明細書において、「シート状」とは「フィルム状」も含む概念である。

【0012】

本発明のシート状製剤は、ゼラチンを含有するものである。

上記ゼラチンは、本発明のシート状製剤の基材を構成する材料であり、シート形状形成能及び可食性を有するものである。

このようなゼラチンを含むことで、本発明のシート状製剤は、常温ではゲル化し、口腔内の体温程度の温度で容易に溶解させることができる。

なお、本明細書において、「可食性」とは、経口的に投与可能であり、製剤学的に許容されるものであることを意味する。

【0013】

上記ゼラチンとしては、水溶性ゼラチンと呼ばれるグレードのものが好ましい。上記水溶性ゼラチンを用いることで、常温付近での本発明のシート状製剤の製造を可能とし、後述するスギ花粉アレルゲンタンパク質の製造時の安定性を確保することができる。

なお、本明細書にいう「水溶性ゼラチン」とは、 1 g のゼラチンが 20 mL の常温(30)の水に溶解するゼラチンを指す。

【0014】

また、上記ゼラチンは、 10 重量%濃度の水溶液としたときに 32 でゲル化しない特性を持つことが好ましい。このような特性を持つゼラチンである場合、上記水溶性ゼラチンでなくとも、分子量及びゼラチン中のヒドロキシプロリン含有量によっては、本発明の効果

を十分に奏するグレードも存在するからである。

上記ゼラチンは、 5 付近ではゲル化するものであることが好ましい。

【0015】

本発明のシート状製剤において用いられるゼラチンとしては、動物の皮や骨に含まれるタンパク質を酵素によって分解抽出したものが挙げられ、例えば、豚、牛及び魚由来のものを酸処理又はアルカリ処理した、いずれのものでも使用できる。

なかでも、上記ゼラチンとしては、製造時に常温で調製可能であり、スギ花粉アレルゲンタンパク質の製造時における安定性の観点から、魚又は豚由来のゼラチンが好ましい。

かかる観点から、上記ゼラチンは、平均分子量が 9 万を超えるものであれば、アミノ酸組成中のヒドロキシプロリン量が $5.2 \sim 9.2$ モル%のものであればよい。このようなゼ

10

20

30

40

50

ラチンとしては、例えば、サケ由来ゼラチン（アミノ酸組成中のヒドロキシプロリン量：5.4モル%）、コイ由来ゼラチン（アミノ酸組成中のヒドロキシプロリン量：7.6モル%）、ティラピア由来ゼラチン（アミノ酸組成中のヒドロキシプロリン量：8.0モル%）等の魚由来のゼラチンが挙げられ、なかでも、ティラピア由来ゼラチンが特に好ましい。

【0016】

ここで、上記アミノ酸組成は、ゼラチンを加水分解した後にイオン交換クロマトグラフ法により分離し、ニンヒドリンにより検出する分析により得られる。

なお、上記方法により得られるアミノ酸組成中のヒドロキシプロリン量（モル%）の具体例としては、例えば、以下のとおりである。

ニワトリ：10.8モル%

ダチョウ：10.4モル%

マウス：8.7モル%

ブタ：9.4モル%

ウシ：9.5モル%

【0017】

また、上記ゼラチンとしては、平均分子量が5万～9万のものであれば、アミノ酸組成中のヒドロキシプロリン量に関わらず好ましいものである。

ここで、本明細書において「平均分子量」とは、重量平均分子量を意味し、ゲル濾過クロマトグラフ分析により測定される。

更に、ここにいう平均分子量は、ゼラチンのポリペプチド鎖3量体の分子量ではなく、それぞれのポリペプチド鎖単量体の分子量を意味する。

【0018】

本発明のシート状製剤において、上記ゼラチンの含有量は、本発明のシート状製剤の全重量に基づいて、好ましくは2～40重量%、より好ましくは3～30重量%である。2重量%未満であると、常温ではゲル化しない可能性があり、一方、40重量%を超えると、本発明のシート状製剤の口腔内での溶解性が極めて低くなり、使用上問題となる恐れがある。

【0019】

本発明のシート状製剤は、上記可食性高分子であるゼラチンに加えて、本発明の効果を阻害しない範囲であれば、水にのみ可溶である可食性高分子又は水にも有機溶媒にも溶解しない可食性高分子（以下、これらをまとめて、その他の可食性高分子ともいう）を適量組み合わせることもできる。

【0020】

上記その他の可食性高分子としては、例えば、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、カルボキシビニルポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム等の合成高分子化合物、デキストラン、カゼイン、グァーガム、キサントガム、トラガカントガム、アカシアガム、アラビアガム、ジェランガム、澱粉等の天然物より得られる高分子化合物等が挙げられる。これらのその他の可食性高分子は、1種で又は2種以上組み合わせることもできる。

上記その他の可食性高分子の配合量は、本発明のシート状製剤の全重量基準で、好ましくは0.1～10重量%である。

【0021】

上記その他の可食性高分子としては、ポリエチレングリコール又はその誘導体、結晶セルロースが好ましく、なかでも、後述するスギ花粉アレルゲンタンパク質の安定化効果を有する点で、ポリエチレングリコールが好ましい。

また、スギ花粉アレルゲンタンパク質の保存の安定化効果の観点から、上記ポリエチレン

10

20

30

40

50

グリコールの分子量は2万以下が好ましく、本発明のシート状製剤の物性の安定化の観点から、上記ポリエチレングリコールの分子量は1000以上が好ましい。なお、ここにいる分子量は、重量平均分子量を意味し、ゲル濾過クロマトグラフ分析により測定される。

【0022】

本発明のシート状製剤は、スギ花粉アレルゲンタンパク質を含有する。

上記スギ花粉アレルゲンタンパク質とは、スギ花粉より抽出されたアレルギー疾患を持っている人の抗体と特異的に反応する抗原性を有するタンパク質、該タンパク質とアミノ酸レベルで相同性の高いタンパク質を有効成分としてなる群より選ばれる1種類以上を含むものが挙げられる。

本発明のシート状製剤において、上記スギ花粉アレルゲンタンパク質は、それらを含む液状であってもよく、固体であってもよい。ここで、液状のものをスギ花粉エキスと呼び、液状のスギ花粉エキスは、これまで固形化することが、その抽出工程の観点及びスギ花粉アレルゲンタンパク質の安定性の観点から困難であった。しかしながら、本発明のシート状製剤は、液状のスギ花粉エキスであっても好適に固形化することができる。

【0023】

スギ花粉より抽出された抗原性を有するタンパク質としては、スギ花粉特異的IgE抗体の産生を誘導できるような、スギ花粉中に含まれるタンパク質が挙げられる。

これらのタンパク質は、メジャースギ花粉アレルゲンタンパク質とマイナースギ花粉アレルゲンタンパク質からなる。なお、花粉に含まれるいくつかのスギ花粉エキスの内で大多数の患者が強く感作されている成分をメジャースギ花粉アレルゲンタンパク質といい、一部の患者のみが感作されている成分をマイナースギ花粉アレルゲンタンパク質という。

スギ花粉エキスとしては、なかでも、メジャースギ花粉アレルゲンタンパク質であるCryj1及びCryj2及びそれらの混合物がスギ花粉エキスとして好ましく、該Cryj1及びCryj2のみならずマイナースギ花粉アレルゲンタンパク質も含んだスギ花粉抽出液であるスギ花粉エキスそのまま、又は希釈したものも好ましい。

なお、実際に医薬品として鳥居薬品(株)より該スギ花粉エキスに相当する標準化スギ花粉エキス治療エキス「トリイ」スギ花粉200JAU/mL及び標準化スギ花粉エキス治療エキス「トリイ」スギ花粉2000JAU/mLが販売されている。本発明のシート状製剤においては、上記医薬品を用いること、又は、上記原液を用いても差し支えない。

ここで、上記「JAU」は、「Japanese Allergy Units」の略であり、メジャースギ花粉アレルゲンタンパク質であるCryj1により標準化させたスギ花粉アレルゲンタンパク質の力価を意味する。また、エル・エス・エル社製のスギ花粉抽出物-Cj等も使用できる。

【0024】

上記スギ花粉アレルゲンタンパク質の配合量としては、その性質などによっても異なるが、本発明のシート状製剤の全重量に対して、通常 1×10^{-10} ~80重量%であることが好ましい。 1×10^{-10} 重量%未満であると、臨床効果の観点から減感作療法に適さないものとなることがあり、80重量%を超えると、本発明のシート状製剤の強度を著しく低下させ、保型性に問題が生じる可能性がある。上記スギ花粉アレルゲンタンパク質の配合量のより好ましい範囲は、 1×10^{-7} ~ 1×10^{-1} 重量%である。当該範囲にあることで、実用上至適な臨床効果が得られると考えられる。

メジャースギ花粉アレルゲンタンパク質の一つであるCryj1の含有量の観点、及び、臨床効果の観点から、上記スギ花粉アレルゲンタンパク質は、シート状製剤1枚あたり0.01ng~1mg含有していることが好ましい。

【0025】

本発明のシート状製剤は、上述したスギ花粉アレルゲンタンパク質の安定化剤を含有するものである。

上記安定化剤としては、糖、糖アルコール及び糖脂肪酸からなる群より選ばれる少なくとも1種を含むものが好適に挙げられる。

上記糖としては、例えば、以下に示すような単糖、二糖、三~六糖が挙げられる。

10

20

30

40

50

単糖類としては、例えば、エリスロース、スレオース等のアルドテトロース、リボース、リキソース、キシロース、アラビノース等のアルドペントース、アロース、タロース、グロース、グルコース、アルトロース、マンノース、ガラクトース、イドース等のアルドヘキソース、エリスルロース等のケトテトロース、キシルロース、リブロース等のケトペントース、ブシコース、フルクトース、ソルボース、タガトース等のケトヘキソース等が挙げられる。二糖類としては、例えば、トレハロース、コージビオース、ニゲロース、マルトース、イソマルトース等の α -ジグルコシド、イソトレハロース、ソホロース、ラミナリビオース、セロビオース、ゲンチオビオース糖の β -ジグルコシド、ネオトレハロース等の β -ジグルコシドの他、ラクトース、スクロース、イソマルツロース（パラチノース）等が挙げられる。三糖類としては、例えば、ラフィノース等が挙げられる。三糖～六糖のオリゴ糖としては、例えば、フラクトオリゴ糖、ガラクトオリゴ糖、キシロオリゴ糖、イソマルトオリゴ糖、キチンオリゴ糖、キトサンオリゴ糖、オリゴグルコサミン、デキストリン、シクロデキストリン等の環状オリゴ糖等が挙げられる。

10

【0026】

また、単糖のアルコールとしては、例えば、エリスリトール、D-スレイトール、L-スレイトール等のテトリトール、D-アラビニトール、キシリトール等のペンチトール、D-イジトール、ガラクチトール（ダルシトール）、D-グルシトール（ソルビトール）、マンニトール等のヘキシトール、イノシトール等のシクリトール等が挙げられる。また、二糖のアルコールとしては、例えば、マルチトール、ラクチトール、還元パラチノース（イソマルト）等が挙げられ、オリゴ糖としては、ペンタエリスリトール、還元麦芽糖水飴等が挙げられる。

20

本発明のシート状製剤において、上記糖又は糖アルコールは、置換されていてもよく、また、1種で又は2種以上混合して用いることもできる。

【0027】

上記糖又は糖アルコールは、本発明のシート状製剤が口腔内で容易に溶解する観点、また製造工程において大きく溶液の粘性を変化させないという観点から、単糖類～三糖類又はこれらの糖アルコールであることが好ましい。

スギ花粉アレルゲンタンパク質の安定化という観点から、D-ソルビトール、D-マンニトール、イソマルト、スクロースが更に好ましい。

【0028】

また、上記糖脂肪酸としては、スギ花粉アレルゲンタンパク質の安定化という観点から、ソルビタン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル等が挙げられる。

上記ソルビタン脂肪酸エステルとしては、例えば、モノオレイン酸ソルビタン、トリオレイン酸ソルビタン、セスキオレイン酸ソルビタン、ヤシ油脂肪酸ソルビタン、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル等が挙げられる。

また、上記ショ糖脂肪酸エステルとしては、例えば、ショ糖ステアリン酸エステル、ショ糖オレイン酸エステル、ショ糖パルミチン酸エステル、ショ糖ミリスチン酸エステル、ショ糖ベヘニン酸エステル、ショ糖エルカ酸エステル、ショ糖混合脂肪酸エステル等が挙げられる。

30

【0029】

上記安定化剤の配合量としては、本発明のシート状製剤の全重量に基づき、好ましくは0.1～60重量%、より好ましくは、1～30重量%である。0.1重量%未満であると、使用上十分にスギ花粉アレルゲンタンパク質の保管安定性を担保できない可能性があり、一方、60重量%を超えると、添加した安定化剤によりシート状製剤の物性の制御が困難になる恐れがある。

40

【0030】

本発明のシート状製剤は、水含有するものである。

上記水は、上記ゼラチンの溶解を補助する作用を有する材料である。

また、本発明のシート状製剤内の水分含有量を制御することで、シート状製剤の溶解時間を容易に制御することができる。したがって、本発明のシート状製剤は、感作時間の制御

50

が必要な口腔内、特に舌下減感作療法に適したものである。

本発明では、シート状製剤の全重量に基づいて、水の含有量は、好ましくは1～60重量%、より好ましくは10～50重量%である。1重量%未満であると、口腔内での溶解性が極めて悪くなり使用上問題となる可能性があり、一方、60重量%を超えると、常温での物性面の保管安定性が悪くなる恐れがある。

【0031】

本発明のシート状製剤は、更に消泡剤を含有していてもよい。

上記消泡剤としては、特に限定されないが、特にスギ花粉アレルゲンタンパク質の安定化効果があるソルビタン脂肪酸エステル、シヨ糖脂肪酸エステル等が好ましい。上記ソルビタン脂肪酸エステル及びシヨ糖脂肪酸エステルとしては、上述したものと同様のものが挙げられる。すなわち、ソルビタン脂肪酸エステル及びシヨ糖脂肪酸エステルは、スギ花粉アレルゲンタンパク質の安定化剤として機能するとともに、消泡剤としても機能する。

10

【0032】

更に、本発明のシート状製剤は、基材を構成する成分として、上述した材料以外に、所望により香料、矯味剤、甘味剤、着色剤、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤、界面活性剤等を適宜使用してもよい。これらの材料としては特に限定されず、従来公知のものが使用できる。

【0033】

本発明のシート状製剤は、上述のように、ゼラチンを含むものであるため、常温ではゲル化し、口腔内の体温程度の温度で容易に溶解させることができ、また、ゼラチンとその安定化剤とを含有するものであるため、スギ花粉アレルゲンタンパク質を安定に維持することができる。

20

また、本発明のシート状製剤は、その水分含有量を制御することで、その溶解時間を容易に制御することができるため、感作時間の制御が必要な口腔内、特に舌下減感作療法に適している。

そして、本発明のシート状製剤は、減感作療法に用いられる場合、患者が、在宅においてスギ花粉アレルゲンタンパク質の自己投与が可能で、残渣感がなく誤飲防止性にも優れ、介護者が投与しやすく、患者及び介護者のQOLを大幅に向上させることができ、更に、口腔内、特に舌下における溶解時間を任意に制御できるとともに、これまで難しかった溶液状のスギ花粉エキスを固形化することが可能な、より汎用性が高いものとなる。

30

【0034】

上述した本発明のシート状製剤は、例えば、水と、ゼラチンと、スギ花粉アレルゲンタンパク質と、上記スギ花粉アレルゲンタンパク質の安定化剤とを混合して混合溶液を調製する工程と、上記混合溶液を用いて薄膜を形成する工程とを有し、上記混合溶液を調製する工程において添加水分量を調節するか、又は、上記薄膜を形成する工程の後、上記薄膜を非加熱下において乾燥させて、得られるシート状製剤に含有される水の量を調節する方法により製造することができる。このような本発明のシート状製剤を製造する方法もまた、本発明の1つである。

【0035】

上記混合溶液を調製する工程では、例えば、まず、所定量の水にゼラチン及びその他添加剤を常温又は加熱により溶解させ、また、溶解しない添加剤に関しては均一に分散させてゼラチン溶液を調製する。別途、スギ花粉アレルゲンタンパク質を含む水溶液又はグリセリン水溶液を低温下で調製し、安定化剤を添加して溶液を調製する。もちろん、当該水溶液の代わりにスギ花粉エキスを用いてもよい。

40

次いで、調製した上記溶液を常温にした後、別途調製しておいたゼラチン溶液と28～32の温度で攪拌混合して混合溶液を調製する。

なお、上記混合溶液の調製時に泡が発生した場合は、一夜放置や真空又は減圧脱泡を行うとよい。

【0036】

50

また、上記薄膜を形成する工程では、例えば、上記混合溶液の所定量を28 ~ 32の温度下で希望するサイズのプラスチック製プリスターケース内に分注し、分注後即座に冷却固化させて薄膜を形成する。当該分注方式の代わりに、上記混合溶液を剥離フィルム上に適量展延し、冷却固化することにより薄膜を形成し、希望するサイズに裁断してもよい。

本工程で形成する薄膜は、上述した本発明のシート状製剤と同等のサイズを有することが好ましい。

【0037】

本発明のシート状製剤の製造方法では、上記混合溶液を調製する工程において添加水分量を調節するか、又は、上記薄膜を形成する工程の後、上記薄膜を非加熱下において乾燥させて、得られるシート状製剤に含有される水の量を調節する。

10

すなわち、上記水の量の調節を、混合溶液を調製する工程において添加水分量を調節することで行う場合、上記薄膜を形成することで本発明のシート状製剤を製造できる。

一方、上記水の量の調節を、上記薄膜を形成する工程の後、上記薄膜を非加熱下において乾燥させて行う場合、上記薄膜を乾燥させることで本発明のシート状製剤を製造することができる。

上記薄膜を非加熱下において乾燥させる方法としては、例えば、冷風乾燥工程又は冷却減圧乾燥工程を行う方法が挙げられる。

【0038】

本発明のシート状製剤の製造方法は、非常に熱安定性が低いスギ花粉アレルゲンタンパク質に対して、非加熱下に、好ましくは30以下の温度で調製可能という点、長期的な安定性を劇的に向上させる点等の安定化に対して非常に有用である。

20

また、得られたシート状製剤は、必要により密封包装し、製品とすることが好ましい。

【発明の効果】

【0039】

本発明のシート状製剤は、ゼラチンを含むことで、常温ではゲル化し、口腔内の体温程度の温度で容易に溶解させることができる。また、その水分含有量を制御することで、その溶解時間を容易に制御することができるため、本発明のシート状製剤は、感作時間の制御が必要な口腔内、特に舌下減感作療法に適している。また、本発明のシート状製剤は、ゼラチンとその安定化剤とを含有することで、スギ花粉アレルゲンタンパク質を安定に維持することができる。

30

また、本発明のシート状製剤は、減感作療法に用いられる場合、患者が、在宅においてスギ花粉アレルゲンタンパク質の自己投与が可能で、残渣感がなく誤飲防止性にも優れ、介護者が投与しやすく、患者及び介護者のQOLを大幅に向上させることができ、更に、口腔内、特に舌下における溶解時間を任意に制御できるとともに、これまで難しかった溶液状のスギ花粉エキスを固形化することが可能な、より汎用性が高いスギ花粉アレルゲンタンパク質含有シート状製剤である。

加えて、本発明のシート状製剤の製造方法では、ゼラチン、特に水溶性ゼラチンを用いることにより、非加熱下に乾燥させることが可能であり、高温に弱いスギ花粉アレルゲンタンパク質であっても、これへの悪影響を低減しつつ、シート状製剤を製造することができる。

40

【発明を実施するための形態】

【0040】

以下の実施例により、本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0041】

(実施例1)

精製水29重量部に、結晶セルロース1重量部を加えて超音波溶解及び分散を行った。ここに魚(ティラピア)由来の水溶性ゼラチン(平均分子量約10万、ヒドロキシプロリン量約8.6モル%)10重量部を加え、30~50の温度で溶解させ、28~32の

50

恒温下でシェーカーにかけてゼラチン溶液とした。

別途、治療用標準化アレルギーエキススギ花粉 2,000 JAU/mL を 50 重量部取り、D-ソルビトールを 7 重量部、PEG 4000 を 3 重量部、2~8 下で溶解し、25~30 の温度になるよう加温した後、前もって用意しておいたゼラチン溶液に全量加え、28~32 下で速やかに混合し、5 cm² プラスチック製プリスターケース（クリオモルド（角型）3号、サクラファインテック社製）に 2.2 g ずつ分注し、2~8 下で 1 昼夜冷却固化して、シート状製剤を得た。

【0042】

（実施例 2、3）

表 1 に示した組成とした以外は、実施例 1 と同様の手順でシート状製剤を得た。

10

実施例 2 では、ゼラチン（魚由来）（平均分子量約 10 万、ヒドロキシプロリン量約 8.6 モル%）、実施例 3 ではゼラチン（豚由来）A（平均分子量約 8.5 万、ヒドロキシプロリン量約 9.2 モル%）を用いた。

【0043】

（比較例 1）

精製水 39 重量部に、結晶セルロース 1 重量部を加えて超音波溶解及び分散を行った。

別途、治療用標準化アレルギーエキススギ花粉 2,000 JAU/mL を 50 重量部取り、D-ソルビトールを 7 重量部、PEG 4000 を 3 重量部、2~8 下で溶解し、前もって用意しておいた結晶セルロースを含む水溶液に全量加え、室温下で速やかに混合し、5 cm² プラスチック製プリスターケース（クリオモルド（角型）3号、サクラファインテック社製）に 2.2 g ずつ分注し、2~8 下で 1 昼夜冷却固化し、シート状製剤を得た。

20

【0044】

（実施例 4）

精製水 29 重量部に、結晶セルロース 1 重量部を加えて超音波溶解及び分散を行った。ここにアルカリ処理ゼラチン（豚由来）（平均分子量 18 万、ヒドロキシプロリン量約 9.2 モル%）10 重量部を加え、70~80 の温度で溶解させ、40 の恒温下でシェーカーにかけゼラチン溶液とした。

別途、治療用標準化アレルギーエキススギ花粉 2,000 JAU/mL を 50 重量部取り、D-ソルビトールを 7 重量部、PEG 4000 を 3 重量部重量部、2~8 下で溶解し、40 の温度になるよう加温した後、前もって用意しておいたゼラチン溶液に全量加え、40 下で速やかに混合し、5 cm² プラスチック製プリスターケース（クリオモルド（角型）3号、サクラファインテック社製）に 2.2 g ずつ分注し、2~8 下で 1 昼夜冷却固化し、シート状製剤を得た。

30

【0045】

（実施例 5~7）

表 1 に示した組成とした以外は、実施例 4 と同様の手順でシート状製剤を得た。

実施例 5 では酸処理ゼラチン（豚由来）（平均分子量 10 万、ヒドロキシプロリン量約 9.2 モル%）、実施例 6 ではゼラチン（豚由来）B（平均分子量約 10 万、ヒドロキシプロリン量約 9.4 モル%）、実施例 7 ではゼラチン（牛由来）（平均分子量約 20 万、ヒドロキシプロリン量約 9.5 モル%）を用いた。

40

【0046】

（実施例 8~14）

表 2 に示した組成とした以外は、実施例 1 と同様の手順でシート状製剤を得た。

【0047】

（比較例 2）

表 2 に示した組成とした以外は、実施例 1 と同様の手順でシート状製剤を得た。

【0048】

（実施例 15~21）

表 3 に示した組成とした以外は、実施例 1 と同様の手順でシート状製剤を得た。

50

【 0 0 4 9 】

(実施例 2 2 ~ 2 4)

表 4 に示した組成とした以外は、実施例 1 と同様の手順でシート状製剤を得た。

【 0 0 5 0 】

(実施例 2 5 ~ 2 6)

表 5 に示した組成とした以外は、実施例 1 と同様の手順でシート状製剤を得た。

【 0 0 5 1 】

(実施例 2 7)

精製水 2 9 重量部に結晶セルロース 1 重量部を加えて超音波溶解及び分散を行った。ここに魚（ティラピア）由来の水溶性ゼラチン（平均分子量約 1 0 万、ヒドロキシプロリン量約 8 . 6 モル % ） 1 0 重量部を加え、 3 0 ~ 5 0 の温度で溶解させ、 2 8 ~ 3 2 の恒温下でシェーカーにかけてゼラチン溶液とした。

別途、スギ花粉抽出物 - C j （エル・エス・エル社製） 0 . 0 1 重量部、D - ソルビトールを 7 重量部、PEG 4 0 0 0 を 3 重量部、グリセリン 2 5 重量部、精製水 2 5 重量部を 2 ~ 8 下で溶解し、 2 5 ~ 3 0 の温度になるよう加温した後、前もって用意しておいたゼラチン溶液に全量加え、 2 8 ~ 3 2 下で速やかに混合し、 5 c m ² プラスチック製プリスターケース（クリオモルド（角型） 3 号、サクラファインテック社製）に 2 . 2 g ずつ分注し、 2 ~ 8 下で 1 昼夜冷却固化して、シート状製剤を得た。

【 0 0 5 2 】

(実施例 2 8)

表 5 に示した組成を元に実施例 2 7 と同様の手順で調製を行い 1 c m ² プラスチック製プリスターケース（クリオモルド（角型） 1 号、サクラファインテック社製）に 0 . 4 4 g ずつ分注し、 2 ~ 8 下で 1 昼夜冷却固化し、シート状製剤を得た。

【 0 0 5 3 】

(実施例 2 9)

精製水 2 9 重量部に、結晶セルロース 1 重量部を加えて超音波溶解及び分散を行った。ここに水溶性ゼラチン（魚由来） 1 0 重量部を加え、 3 0 ~ 5 0 の温度で溶解させ、 2 8 ~ 3 2 の恒温下でシェーカーにかけゼラチン溶液とした。

別途、スギ花粉抽出物 - C j （エル・エス・エル社製）を 0 . 0 0 2 重量部取り、グリセリン 2 5 重量部及び精製水 2 5 重量部を加え混合し、D - ソルビトールを 7 重量部、PEG 4 0 0 0 を 3 重量部、 2 ~ 8 下で溶解し、 2 5 ~ 3 0 の温度になるよう加温した後、前もって用意しておいたゼラチン溶液に全量加え、 2 8 ~ 3 2 下で速やかに混合し、 5 c m ² プラスチック製プリスターケース（クリオモルド（角型） 3 号、サクラファインテック社製）に 2 . 2 g ずつ分注し、 2 ~ 8 下で 1 昼夜冷却固化し、シート状製剤を得た。

【 0 0 5 4 】

(実施例 3 0)

表 5 に示した組成とした以外は、実施例 2 9 と同様の手順でシート状製剤を得た。

【 0 0 5 5 】

(比較例 3 ~ 4)

表 5 に示した通り、スギ花粉エキスの液剤そのままの状態をサンプルとして用いた。

【 0 0 5 6 】

(比較例 5)

表 5 に示した組成とした以外は、実施例 2 9 と同様の手順でシート状製剤を得た。

【 0 0 5 7 】

[試験方法]

各実施例及び比較例で調製したシート状製剤の製造時における調製可能性、及び、アレルギー活性の評価、並びに、 5 及び 2 5 で 1 月保管時における保管安定性（残存アレルギー活性、官能試験（触感））に関して評価を行った。それぞれの試験方法を以下に示す。結果を表 6 に示した。

10

20

30

40

50

【0058】

(調製可能性)

シート状製剤を調製する際の調製し易さに関して以下の4段階で評価を行った。なお、評価項目としては、常温付近での調製が可能かどうかに関して評価した。

- 4：常温付近で容易に調製が可能である
- 3：常温付近で調製は可能であるが、若干溶液の粘性が上がる
- 2：常温付近で溶液の粘性が上がり、混合時に均一性に問題が残る
- 1：常温付近でゲル化し取り扱う事ができない

また、常温でゲル化しないものに関しては0として評価を行った。

【0059】

(アレルギー活性試験)

スギ花粉抗原ELISA Kit 「Cryj1」(生化学バイオビジネス社製)を用い、スギ花粉の主要アレルゲンの1つであるCryj1のアレルゲン活性を測定した。

当該測定キットは日本スギ(*Cryptomeria japonica*)花粉抗原の1つであるCryj1に特異的なモノクローナル抗体(013、053)を利用したサンドイッチELISA法を原理としており、Cryj1を特異的に測定することが可能である。キット付属の反応緩衝液100 μ Lに標準溶液又はサンプル20 μ Lを添加し、常温で60分間一時反応を行った後、HRP標識抗体溶液100 μ Lを加え60分間二次反応を行った。ここに酵素基質溶液100 μ Lを加え、常温遮光下で30分間反応を行い、最後に反応停止溶液100 μ Lを加えた。その後、450nmの紫外吸収強度を測定した。各Cryj1濃度の標準溶液における吸収強度を元に検量線を求め、これに従い各サンプルのCryj1アレルゲン活性(ng/mL)を測定した。保管安定性試験においては、各サンプルへのCryj1の添加量の初期値を100%とし、保管安定性試験のサンプリング後、及び、製造直後のCryj1アレルゲン活性%を求めた。当該Cryj1アレルゲン活性%を下記の通りスコア化することにより評価を行った。

- 5：95%を超え、105%以下
- 4：90%を超え、95%以下
- 3：80%を超え、90%以下
- 2：50%を超え、80%以下
- 1：50%以下

【0060】

(保管安定性試験)

5及び25に設定した恒温槽に調製したシート状製剤を保管し、保管開始から1カ月後に残存しているアレルゲン活性及び官能試験(触感)をそれぞれの試験項目の評価方法に従い評価を行った。

【0061】

(官能試験(触感))

実施例及び比較例により断裁したシート状製剤を、実際に指で5秒間円を描くように触り、ネバネバするか、指が濡れないかの観点から違和感を評価した。評価基準は次の通りである。

- 4：ネバネバしないし、指が濡れない
- 3：若干ネバネバするまたは指が濡れる
- 2：ネバネバ感及び指の濡れに関して違和感を覚える
- 1：かなりネバネバし、指に残る

液状になっているサンプルに関しては0として評価を行った。

【0062】

10

20

30

40

【表 1】

成分名	実施例 [重量部]							比較例 [重量部]
	1	2	3	4	5	6	7	1
治療用標準化アレルゲンエキス スギ花粉2,000JAU/mL	50	50	50	50	50	50	50	50
水溶性ゼラチン(魚由来)	10	—	—	—	—	—	—	—
ゼラチン(魚由来)	—	10	—	—	—	—	—	—
ゼラチン(豚由来)A	—	—	10	—	—	—	—	—
アルカリ処理ゼラチン(豚由来)	—	—	—	10	—	—	—	—
酸処理ゼラチン(豚由来)	—	—	—	—	10	—	—	—
ゼラチン(豚由来)B	—	—	—	—	—	10	—	—
ゼラチン(牛由来)	—	—	—	—	—	—	10	—
D-ソルビトール	7	7	7	7	7	7	7	7
PEG4000	3	3	3	3	3	3	3	3
結晶セルロース	1	1	1	1	1	1	1	1
精製水	29	29	29	29	29	29	29	39
注入量[g/プリスター]	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2
サイズ[cm ²]	5	5	5	5	5	5	5	5

【 0 0 6 3 】

【表 2】

成分名	実施例 [重量部]								比較例 [重量部]
	8	9	10	11	12	13	14	2	
治療用標準化アレルゲンエキス スギ花粉2,000JAU/mL	50	50	50	50	50	50	50	50	
水溶性ゼラチン(魚由来)	10	10	10	10	10	10	10	10	
D-ソルビトール	7	—	—	—	—	—	—	—	
イソマルトA	—	7	—	—	—	—	—	—	
イソマルトB	—	—	7	—	—	—	—	—	
グルコース	—	—	—	7	—	—	—	—	
ラフィノース	—	—	—	—	7	—	—	—	
D-マンニトール	—	—	—	—	—	7	—	—	
スクロース	—	—	—	—	—	—	7	—	
精製水	30	30	30	30	30	30	30	37	
注入量[g/プリスター]	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	
サイズ[cm ²]	5	5	5	5	5	5	5	5	

【 0 0 6 4 】

10

20

30

【表 3】

成分名	実施例 [重量部]						
	15	16	17	18	19	20	21
治療用標準化アレルギーエキス スギ花粉2,000JAU/mL	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0
水溶性ゼラチン(魚由来)	10	10	10	10	10	10	10
D-ソルビトール	7	7	7	7	7	7	7
PEG2000	3	—	—	—	—	—	—
PEG4000	—	3	—	—	—	—	—
PEG400	—	—	3	—	—	—	—
PEG600	—	—	—	3	—	—	—
PEG6000	—	—	—	—	3	—	—
PEG20000	—	—	—	—	—	3	—
精製水	30	30	30	30	30	30	30
注入量[g/プリスター]	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2
サイズ[cm ²]	5	5	5	5	5	5	5

【 0 0 6 5 】

【表 4】

成分名	実施例 [重量部]		
	22	23	24
治療用標準化アレルギーエキス スギ花粉2,000JAU/mL	50	50	50
水溶性ゼラチン(魚由来)	10	10	10
D-ソルビトール	7	7	7
PEG4000	3	3	3
結晶セルロース	1	—	—
粉末セルロース	—	1	—
精製水	29	29	30
注入量[g/プリスター]	2.2	2.2	2.2
サイズ[cm ²]	5	5	5

【 0 0 6 6 】

【表 5】

成分名	実施例 [重量部]						比較例 [重量部]		
	25	26	27	28	29	30	3	4	5
治療用標準化アレルギーエキス スギ花粉200JAU/mL	50	—	—	—	—	—	100	—	—
治療用標準化アレルギーエキス スギ花粉2,000JAU/mL	—	50	—	—	—	—	—	100	—
スギ花粉抽出物-Cj	—	—	0.01	0.01	0.002	1	—	—	0.02
水溶性ゼラチン(魚由来)	10	10	10	10	10	10	—	—	—
D-ソルビトール	7	7	7	7	7	7	—	—	—
PEG4000	3	3	3	3	3	3	—	—	—
結晶セルロース	1	1	1	1	1	1	—	—	—
グリセリン	—	—	25	25	25	24.5	—	—	50
精製水	29	29	54	54	54	53.5	—	—	50
注入量[g/プリスター]	2.2	2.2	2.2	0.44	2.2	2.2	—	—	—
サイズ[cm ²]	5	5	5	1	5	5	—	—	—

【 0 0 6 7 】

10

20

30

40

【表 6】

例	調製時		5°C1M保管安定性		25°C1M保管安定性		合計
	調製可能性	アレルギー活性	アレルギー活性	官能(触感)	アレルギー活性	官能(触感)	
実施例1	4	5	5	4	5	4	27
実施例2	4	5	5	4	5	4	27
実施例3	4	5	5	4	5	4	27
実施例4	3	2	2	4	2	4	17
実施例5	3	3	2	4	2	4	18
実施例6	3	2	2	4	2	4	17
実施例7	3	2	2	4	2	4	17
比較例1	0	5	4	0	2	0	11
実施例8	4	5	5	4	5	3	26
実施例9	4	5	5	4	5	3	26
実施例10	4	5	5	4	5	3	26
実施例11	4	5	5	4	4	3	25
実施例12	4	5	5	4	4	3	25
実施例13	4	5	4	4	2	3	22
実施例14	4	5	5	4	3	3	24
比較例2	4	3	2	4	1	2	16
実施例15	4	5	5	4	5	3	26
実施例16	4	5	5	4	5	4	27
実施例17	4	4	4	4	2	2	20
実施例18	4	4	4	4	2	2	20
実施例19	2	5	5	1	5	1	19
実施例20	1	5	5	1	4	1	17
実施例21	4	5	5	4	5	3	26
実施例22	4	5	5	4	5	4	27
実施例23	4	5	5	4	5	4	27
実施例24	4	5	5	4	5	4	27
実施例25	4	5	5	4	5	4	27
実施例26	4	5	5	4	5	4	27
実施例27	4	5	5	4	4	4	26
実施例28	4	5	5	4	5	4	27
実施例29	4	5	5	4	5	4	27
実施例30	4	5	5	4	4	4	26
比較例3	0	5	5	0	2	0	12
比較例4	0	5	5	0	1	0	11
比較例5	0	5	5	0	1	0	11

【0068】

表 6 に示したように、ゼラチンの種類が異なる以外は同様の組成の実施例 1 ~ 7 に係るシート状製剤は、評価項目の合計が 17 ~ 27 であったのに対し、ゼラチンを用いなかった比較例 1 に係るシート状製剤は、評価項目の合計が 11 であった。

また、安定化剤の種類が異なる以外は同様の組成からなる実施例 8 ~ 14 に係るシート状製剤は、評価項目の合計が 22 ~ 26 であったのに対し、安定化剤を添加しなかった比較例 2 に係るシート状製剤は、評価項目の合計が 16 であった。

また、その他の可食性高分子の種類、セルロースの種類、スギ花粉エキスの種類、グリセリンの有無、及び、シート状製剤のサイズを異ならしめた実施例 15 ~ 30 に係るシート状製剤は、評価項目の合計が 17 ~ 27 であった。

また、スギ花粉エキスの液剤そのままの状態をサンプルとした比較例 3 ~ 5 は、評価項目

10

20

30

40

50

の合計が 11 ~ 12 であった。

【0069】

(実施例 31)

実施例 1 で調製したシート状製剤 (水分含有率: 54 重量%) を、シリカゲルを敷いたデシケーターの中に入れ、2 ~ 8 下で 1 日保管して水分を飛ばし、水分含有量を 45 重量% としたシート状製剤を得た。水分含有量は重量変化で求めた。

【0070】

(実施例 32)

実施例 1 で調製したシート状製剤 (水分含有率: 54 重量%) を、シリカゲルを敷いたデシケーターの中に入れ、2 ~ 8 下で 2 日保管して水分を飛ばし、水分含有量を 35 重量% としたシート状製剤を得た。水分含有量は重量変化で求めた。

10

【0071】

実施例 1、31 及び 32 に係るシート状製剤について、下記の口腔内溶解性試験を行った。結果を表 7 に示した。

【0072】

(口腔内溶解性試験)

第 15 改正日本薬局方に記載の崩壊試験法に準じて試験を行った。1000 mL の低形ビーカーに蒸留水をいれ、 37 ± 2 の温度下で、1 分間に 29 ~ 32 往復、振幅 5.3 ~ 5.7 mm で試験器を上下させる条件下により試験を行った。試験器の中にシート状製剤を入れ、前述の条件下で試験を開始し、試験開始からシート状製剤が完全に溶解し、試験器から消失した時間を口腔内溶解時間とした。

20

【0073】

【表 7】

実施例	水分含有率 [重量%]	口腔内溶解時間 [秒]
1	54	42
31	45	78
32	35	137

【0074】

表 7 に示したように、シート状製剤の水分含有量を制御することで、口腔内溶解時間を制御することが可能であることが示された。

30

【産業上の利用可能性】

【0075】

本発明におけるスギ花粉アレルギータンパク質含有シート状製剤は、ゼラチンを含むことで、常温ではゲル化し、口腔内の体温程度の温度で容易に溶解させることができ、該ゼラチンとその安定化剤とを含有するため、スギ花粉アレルギータンパク質を安定に維持することができる。

また、その水分含有量を制御することで、その溶解時間を容易に制御することができるため、本発明のシート状製剤は、感作時間の制御が必要な口腔内、特に舌下減感作療法に適している。

40

また、ゼラチン、特に水溶性ゼラチンを用いることにより、非加熱下にシート状製剤を乾燥させることが可能であり、高温に弱いスギ花粉アレルギータンパク質であっても、これへの悪影響を低減しつつ、シート状製剤を製造することができる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/34	(2006.01)	A 6 1 K 47/34
A 6 1 K 47/38	(2006.01)	A 6 1 K 47/38

(72)発明者 岡崎 俊彦
大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電工株式会社内

(72)発明者 小西 達也
大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電工株式会社内

審査官 六笠 紀子

(56)参考文献 特表2006-513269(JP,A)
特表2009-507854(JP,A)
特表2006-528975(JP,A)
特開2009-280611(JP,A)
特開2007-099695(JP,A)
特表2007-520517(JP,A)
特開2007-176886(JP,A)
日鼻誌, 2006年, 45(1), p.87-89

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2

A 6 1 K 3 9 / 0 0 - 3 9 / 4 4

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)