明　細　書

発明の名称 ： セルロース組成物及び錠剤

技術分野

[0001] 本発明は、セルロース組成物及び錠剤に関する。

背景技術

[0002] 医薬品の錠剤化は生産性が高く、輸送や使用時に取扱い易いという利点がある。錠剤化に際して、多くの活性成分原料は圧縮しても成形ができないために、賦形剤を配合して錠剤化され、良好な成形性、流動性及び崩壊性が求められる。賦形剤としてはセルロースがよく使用される。

[0003] 特許文献１には、平均重合度が１００以上３５０以下、重量平均粒子径が３０μｍ超２５０μｍ以下、見掛け比容積が２ｃｍ３／ｇ以上１５ｃｍ３／ｇ未満、粒度分布シャープネスが１．５以上２．９以下であるセルロース粉末が開示されている。このセルロース粉末を用いることで、圧縮成形性に優れ、かつべたつきや吸湿性の高い漢方薬や粘着性のある成分を均一に保持し、セルロース粉末の粒度分布がシャープであることにより顆粒の粒度分布もシャープにでき、崩壊時間を短くすること、さらに経時的に安定した崩壊性を付与する効果を有することが開示されている。

[0004] 一方、従来技術相当のセルロース粉末を用いた場合、錠剤１個あたりの活性成分含量を均一化するために、原料の混合時間を長く要する傾向があり、混合時間を長くすることに伴う錠剤硬度の低下が問題となり得る。しかしながら、活性成分の偏析を防ぐには十分な混合が不可欠であり、混合時間の延長による錠剤硬度の低下を防ぎつつ、含量均一性の低下も同時に防ぐことは困難である。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：国際公開第２０１３／１８０２４８号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明は、上記事情に鑑みてなされたものであって、硬度が良好であり、且つ、活性成分の含有量の偏り及び成形時の打錠障害が抑制された、セルロース組成物及び前記セルロース組成物を含む錠剤を提供する。

課題を解決するための手段

[0007] すなわち、本発明は、以下の態様を含む。

（１） セルロースと、３糖から７糖までのセロオリゴ糖と、を含むセルロース組成物であって、前記セルロース組成物５ｇあたり、前記セロオリゴ糖の含有量が１．５ｍｇ以上９．０ｍｇ以下である、セルロース組成物。

（２） 前記セルロース組成物５ｇあたり、水可溶物の含有量が２．５ｍｇ以上１２．５ｍｇ以下である、（１）に記載のセルロース組成物。

（３） 前記水可溶物に対する前記セロオリゴ糖の割合が、４７質量％以上６７質量％以下である、（２）に記載のセルロース組成物。

（４） 前記セルロース組成物が粉末であり、該粉末の平均粒子径が１０μｍ以上２００μｍ以下である、（１）～（３）のいずれか一つに記載のセルロース組成物。

（５） 前記粉末のアスペクト比Ｌ／Ｄが１．８以上４．０以下である、（４）に記載のセルロース組成物。

（６） （１）～（５）のいずれか一つに記載のセルロース組成物と、１種以上の活性成分と、を含む、錠剤。

（７） 滑沢剤の含有量が錠剤の総質量に対して、０．３質量％以上５質量％以下である、（６）に記載の錠剤。

（８） 前記滑沢剤が、脂肪酸金属塩、脂肪酸エステル及び脂肪酸エステル金属塩からなる群より選ばれる１種以上である、（７）に記載の錠剤。

（９） 前記滑沢剤が、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸、ショ糖脂肪酸エステル及びタルクからなる群より選ばれる１種以上である、（７）又は（８）に記載の錠剤。

（１０）　前記活性成分の含有量が錠剤の総質量に対して、０．０１質量％以上５０質量％未満である、（６）～（９）のいずれか一つに記載の錠剤。

発明の効果

[0008]　上記態様のセルロース組成物によれば、硬度が良好であり、且つ、活性成分の含有量の偏り及び成形時の打錠障害が抑制された、セルロース組成物を提供することができる。上記態様の錠剤は、前記セルロース組成物を含み、硬度が良好であり、且つ、活性成分の含有量の偏り及び成形時の打錠障害が抑制されている。

発明を実施するための形態

[0009]　以下、本発明を実施するための形態（以下、単に「本実施形態」という）について詳細に説明する。なお、本発明は、以下の実施の形態に限定されるものではなく、その要旨の範囲内で種々変形して実施することができる。

[0010]＜セルロース組成物＞

本実施形態のセルロース組成物は、セルロースと、３糖から７糖までのセロオリゴ糖（以下、「セロオリゴ糖（３～７糖）」と称する場合がある）と、を含む。セルロース組成物５ｇあたりのセロオリゴ糖（３～７糖）の含有量が１．５ｍｇ以上９．０ｍｇ以下であり、２．０ｍｇ以上８．０ｍｇ以下が好ましく、３．０ｍｇ以上７．５ｍｇ以下がより好ましく、４．０ｍｇ以上７．５ｍｇ以下がさらに好ましく、５．０ｍｇ以上７．５ｍｇ以下が特に好ましい。

セルロース組成物５ｇ中のセロオリゴ糖（３～７糖）の含有量が上記範囲内であることにより、混合時間の延長による錠剤硬度の低下を効果的に防ぐことができる。なお、セルロース組成物が粉体の場合、一つの粒子の中にセルロースとセロオリゴ糖（３～７糖）を含むものであることが望ましい。

[0011]　従来では、品質保証の観点から、医薬品添加剤又は食品添加剤は、純度の高いものが要求されており、医薬品添加剤として使用される従来のセルロース粉末は、極めて純度の高い純粋なセルロースである。これに対して、本実施形態のセルロース組成物は、従来では排除されていた水可溶物を特定の範

囲で含有してよい。この水可溶物は、主に、グルコース、ソルビトールなどの単糖と、セロビオース、セロトリオース、セロテトラオース、セロペンタオース、セロヘキサオース、セロヘプタオース等のセロオリゴ糖とで構成されている。これら構成成分の中でも、セロトリオース、セロテトラオース、セロペンタオース、セロヘキサオース及びセロヘプタオース（以下ではこれらをまとめて「セロオリゴ糖（３～７糖）」という）の含有量が特定の範囲であることが重要である。錠剤の原料を混合する際、粒子同士の摩損、微粉の発生などの要因により、粒子同士の結着性が低下し、錠剤硬度の低下を引き起こすと考えられるが、セロオリゴ糖の含有量が上記範囲内であるセルロース組成物を用いることにより、粒子同士の結着性を適度に高めることができ、錠剤硬度の低下を効果的に抑制できると考えられる。

[0012] セルロース組成物５ｇ中のセロオリゴ糖（３～７糖）含有量は後述する実施例に示すように、液体クロマトグラフィー／質量分析法（Liquid Chromatography/Mass spectrometry；ＬＣ／ＭＳ）で測定される。なお、セロオリゴ糖（３～７糖）由来のピークと重なりやすい他成分が含まれる場合、まずは液体クロマトグラフィーの条件を適宜調節し、ピーク分離が可能かを検証する。もしピーク分離が不可能な場合、質量分析法において、セロオリゴ糖（３～７糖）由来のベースピークイオンの抽出イオンクロマトグラムを用いて、セロオリゴ糖（３～７糖）由来のピーク面積を求めることができる。

[0013] セルロース組成物中のセロオリゴ糖（３～７糖）の含有量は、例えば、セルロース組成物製造時に、セロオリゴ糖（３～７糖）を添加することによって調整することができる。セロオリゴ糖（３～７糖）は市販品を購入して使用しても良く、パルプ等の天然セルロース質物質を適度に加水分解し、得られた加水分解液から抽出、分離、精製して得ることもできる。

[0014] 本実施形態のセルロース組成物において、セルロース組成物５ｇ中の水可溶物の含有量は０．５ｍｇ以上１２．５ｍｇ以下が好ましく、２．５ｍｇ以上１２．５ｍｇ以下がより好ましく、５．０ｍｇ以上１２．５ｍｇ以下がさらに好ましく、６．０ｍｇ以上１２．０ｍｇ以下が特に好ましい。

水可溶物の含有量が上記範囲内であることにより、錠剤硬度をより良好なものとすることができる。また、活性成分との反応性を効果的に抑制することができる。

[0015] なお、水可溶物の含有量は、後述する実施例に示すように、第１７改正日本薬局方の結晶セルロースの純度試験（２）の方法に準拠することで、セルロース組成物５ｇ中に含まれる水可溶物の含有量を測定できる。

[0016] 本実施形態のセルロース組成物において、水可溶物に対するセロオリゴ糖（３～７糖）の割合は、４７質量％以上６８質量％以下であり、５０質量％以上６７質量％以下が好ましく、５５質量％以上６６質量％以下がさらに好ましく、６０質量％以上６５質量％以下が特に好ましい。

水可溶物に対するセロオリゴ糖（３～７糖）の割合が上記範囲内であることにより、混合時間の延長による硬度低下を効果的に抑制できる。また、活性成分との反応性も低く抑えられ、保存安定性も良好である。

本実施形態のセルロース組成物における水可溶物は、後述する実施例に記載の方法によって測定することができる。

[0017] ＜セルロース組成物の形態＞

本実施形態におけるセルロース組成物は、粉末、顆粒、ペースト、ウェットケークのいずれかの形態であることが好ましい。取り扱い性の観点から、セルロース粉末であることが好ましい。セルロース粉末とは、一般に結晶セルロース、粉末セルロース等と称されるものであり、医薬品添加剤又は食品添加物として好適に用いられるものである。結晶セルロースとしては、たとえば、ＦＡＯ/ＷＨＯ合同食品添加物専門家会議（ＪＥＣＦＡ）で定められた微結晶セルロース、食品添加物公定書第８版に記載された微結晶セルロース、日本薬局方（第１７改定）に記載に記載された結晶セルロース、米国薬局方、欧州薬局方などに記載された結晶セルロースが知られている。

なお、成形性、流動性、崩壊性のバランスを良好にする観点から、セルロース組成物中のセルロースの平均重合度は４００以下が好ましく、３５０以下がより好ましい。平均重合度の下限値は１００以上が好ましい。セルロース

の平均重合度は日本薬局法の結晶セルロースの確認試験（３）又は粉末セルロースの確認試験（３）に記載された銅エチレンジアミン溶液粘度法により測定することができる。

[0018] ＜セルロース粉末として好ましい形態＞

本実施形態のセルロース組成物が粉末である場合、１０μｍ以上２００μｍ以下であり、１５μｍ以上１００μｍ以下が好ましく、２０μｍ以上９０μｍ以下がより好ましく、３０μｍ以上７０μｍ以下がさらに好ましく、４０μｍ以上６０μｍ以下が特に好ましい。

平均粒子径が上記上限値以下であることにより、薬物等の活性成分と均一に混合されやすく、成形性が良好になる。特に、平均粒子径が２０μｍ以上であると、粉体の流動性がより良好になる。

[0019] なお、セルロース粉末の平均粒子径は、レーザー回折式粒度分布計（ＬＡ－９５０　Ｖ２型（商品名）、堀場製作所製）で測定される累積体積５０％の粒子径である。

[0020] 本実施形態のセルロース組成物が粉末である場合は、ゆるみ嵩密度が０．１１ｇ／ｍＬ以上０．３５ｇ／ｍＬ以下が好ましく、０．１３ｇ／ｍＬ以上０．３３ｇ／ｍＬ以下がより好ましく、０．１８ｇ／ｍＬ以上０．３１ｇ／ｍＬがさらに好ましい。

ゆるみ嵩密度が上記下限値以上であることにより、圧縮成形性をより向上させることができる。一方、ゆるみ嵩密度が上記上限値以下であることにより、充填性がより良好になる。

ゆるみ嵩密度は、後述する実施例に記載の方法を用いて測定することができる。

[0021] 本実施形態のセルロース組成物が粉末である場合は、かため嵩密度が０．２５ｇ／ｍＬ以上０．５０ｇ／ｍＬ以下が好ましく、０．３０ｇ／ｍＬ以上０．４５ｇ／ｍＬ以下がより好ましく、０．３２ｇ／ｍＬ以上０．４２ｇ／ｍＬ以下がさらに好ましい。

かため嵩密度が上記下限値以上であることにより、薬物等の活性成分と均一に混合されやすく、取り扱い性がより良好になる。一方、かため嵩密度が上記上限値以下であることにより、活性成分やその他添加剤の粒子との密度差による偏析が生じることをより効果的に抑制することができる。

かため嵩密度は、後述する実施例に記載の方法を用いて測定することができる。

[0022] また、ゆるみ嵩密度とかため嵩密度が同時に上述した範囲を満たす場合、圧縮成形により得られる錠剤が、成形性と崩壊性に優れる傾向にある。

[0023] 本実施形態のセルロース組成物が粉末である場合は、圧縮率が２５％以上５８％以下が好ましく、３０％以上５８％以下がより好ましく、３５％以上５８％以下がさらに好ましい。

圧縮率が上記範囲内であると、セルロース粉末自身の流動性がより良好となり、偏析が生じることをより効果的に抑制することができる。

圧縮率は、後述する実施例に記載の方法を用いて算出することができる。

[0024] 本実施形態のセルロース組成物が粉末である場合に、該セルロース粉末において、一次粒子相当の平均粒子径（以下、「一次粒子相当粒径」と略記する場合がある）は１５μｍ以上３０μｍ以下が好ましく、１６μｍ以上２９μｍ以下がより好ましく、１６μｍ以上２７μｍ以下がさらに好ましい。

一次粒子相当粒径が上記範囲内であることにより、薬物等の活性成分と均一に混合されやすく、錠剤としたときの崩壊性がより良好になる。

なお、一次粒子は単位粒子であり、一次粒子が凝集したものを二次粒子（ａｇｇｒｅｇａｔｅ，ａｇｇｌｏｍｅｒａｔｅ）という。二次粒子は水中で分散させると、凝集が解け、一次粒子に戻すことができる。一次粒子相当の平均粒子径は、後述する実施例に記載の方法を用いて測定することができる。

[0025] 本実施形態のセルロース組成物が粉末である場合に、セルロース粒子の短径に対する長径の比、すなわち、アスペクト比（Ｌ／Ｄ）は１．８以上４．０以下が好ましく、２．１以上３．５以下がより好ましく、２．２以上３．

１以下がさらに好ましい。

アスペクト比が上記範囲内であることにより、活性成分との混合性も良好であり、細長い粒子同士の絡み合いも適度であり、成形性と崩壊性のバランスに優れる。

アスペクト比（Ｌ／Ｄ）は、後述する実施例に記載の方法を用いて測定することができる。

[0026] ＜セルロース組成物の製造方法＞

以下に本実施形態のセルロース組成物の製造方法の一例について記述する。

本実施形態のセルロース組成物は、例えば、加水分解処理された天然セルロース系物質を適当な媒体に分散してセルロース水分散液を得る工程、該水分散液を乾燥する工程を含むことにより得られる。該セルロース水分散液の固形分濃度は特に限定されるものではなく、例えば、１質量％以上３０質量％以下とすることができる。この場合、加水分解処理により得られる加水分解反応溶液から、加水分解処理されたセルロース系物質を含む固形分を単離し、別途これを適当な媒体に分散させて調製した分散液を乾燥してもよい。また、このセルロース分散液に、セルロース組成物中のセロオリゴ糖（３～７糖）の含有量が特定の範囲内となるように、セロオリゴ糖を添加し、混合した後に乾燥してもよい。また、同加水分解溶液がそのままの状態で、セルロース分散液を形成している場合はこの分散液を直接乾燥することもできる。

[0027] 天然セルロース系物質とは、植物性でも動物性でもよく、例えば、木材、竹、コットン、ラミー、ホヤ、バガス、ケナフ、バクテリアセルロース等のセルロースを含有する天然物由来の繊維質物質であり、セルロースＩ型の結晶構造を有していることが好ましい。原料として、前記のうち１種の天然セルロース系物質を使用してもよく、２種以上を混合したものを使用することも可能である。また、精製パルプの形態で使用することが好ましいが、パルプの精製方法には特に制限はなく、溶解パルプ、クラフトパルプ、ＮＢＫＰ

パルプ等いずれのパルプを使用してもよい。

[0028] 前記製法において、天然セルロース系物質を含む固形分を、適当な媒体に分散させる場合に用いられる媒体としては、水が好ましいが、工業的に使用されるものであれば特に制限はなく、例えば、有機溶剤を使用してもよい。有機溶剤としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコール、２－メチルブチルアルコール、ベンジルアルコール等のアルコール類；ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の炭化水素類；アセトン、エチルメチルケトン等のケトン類が挙げられる。特に有機溶剤は、医薬品に使用されるものが好ましく、そのようなものとしては「医薬品添加物事典２０１６」（薬事日報社（株）発行）に溶剤として分類されるものが挙げられる。水、有機溶剤はそれを単独で使用してもよく、２種以上を併用してもよく、１種の媒体で一旦分散させたのち、その媒体を除去し、異なる媒体に分散させてもよい。

[0029] 例えば、平均幅が２μｍ以上３０μｍ以下、平均厚みが０．５μｍ以上５μｍ以下のパルプ繊維を、加圧下０．０５質量％以上１．５質量％以下の塩酸中で７０℃以上１４０℃以下の温度で攪拌機を回しながら加水分解を行う。

加水分解の進行度は、攪拌機のモーター動力（Ｐ：単位Ｗ）と撹拌容量（Ｌ：単位Ｌ）を調整することで制御できる。例えば、下記式で表されるＰ／Ｖを調整することで、最終的に得られるセルロース粒子の平均粒子径を２００μｍ以下に制御することが可能である。

[0030] Ｐ／Ｖ（Ｗ／Ｌ）＝［撹拌機のモーター実動力（Ｗ）］／［撹拌容量（Ｌ）］

[0031] セルロース水分散液を乾燥させてセルロース組成物を得る際の乾燥方法は、特に制限はない。例えば、凍結乾燥、噴霧乾燥、ドラム乾燥、棚乾燥、気流乾燥、真空乾燥のいずれを使用してもよく、１種を単独で使用してもよく、２種以上を併用してもよい。噴霧乾燥する際の噴霧方法は、ディスク式、加圧ノズル、加圧二流体ノズル、加圧四流体ノズル等のいずれの噴霧方法で

もよく、１種を単独で使用してもよく、２種以上を併用してもよい。

前記の噴霧乾燥の際には、分散液の表面張力を下げる目的で、微量の水溶性高分子、界面活性剤を添加してもよく、媒体の気化速度を促進させる目的で分散液に発泡剤又はガスを添加してもよい。

[0032] セルロース水分散液を調製する際の酸濃度及び撹拌条件を制御することによって平均粒子径が特定の大きさであるセルロース分散粒子と、セルロース粒子中の含有量が特定の範囲内である水可溶物と、水可溶物中の含有量が特定の範囲内であるセロオリゴ糖（３～７糖）と、を含むセルロース水分散液が得られ、さらにこのセルロース水分散液を乾燥する際のセルロース水分散液の固形分濃度や乾燥条件を調整することによって、得られるセルロース組成物の平均粒子径、圧縮率を制御できる。例えば、セルロース水分散液の乾燥をディスク式噴霧乾燥で行う場合、セルロース水分散液を調製する際の撹拌動力を特定の範囲にし、かつ噴霧乾燥時のセルロース水分散液の固形分濃度とディスク式噴霧乾燥の回転数の条件を特定の範囲にすることによって、平均粒子径、圧縮率が特定の範囲内であるセルロース組成物が得られる。

[0033] また、後述する実施例に記載のとおり、セルロース水分散液にセロオリゴ糖を添加して混合し、乾燥させることで、セルロース組成物中のセロオリゴ糖（３～７糖）の含有量が特定の範囲内であるセルロース組成物を得てもよい。

[0034] 乾燥後のセルロース組成物の平均粒子径が２００μｍより大きい場合でも、後述する粉砕工程に供することにより、平均粒子径は１０μｍ以上２００μｍ以下に調整可能である。

[0035] 粉砕工程では、乾燥後のセルロース組成物を、超遠心粉砕機（ＺＭ－２００、Ｒｅｔｓｃｈ製）、ジェットミル（ＳＴＪ－２００、セイシン企業製）、ハンマーミル（Ｈ－１２、ホソカワミクロン製；ＨＭ－６００、奈良機械製作所製）バンタムミル（ＡＰ－Ｂ、ホソカワミクロン製）、ピンミル（１６０Ｚ、パウレック製）、フェザミル（ＦＭ、ホソカワミクロン製）、フラッシュミル（ＦＬ－２５０Ｎ、ダルトン製）、ボールミル（Ｅｍａｘ、Ｒｅ

ｔｓｃｈ製）、振動ボールミル（２Ｃ、ＴＲＵ製）、スクリーンを通過させるスクリーンミル（Ｕ３０、パウレック製）等の粉砕機で粉砕することにより実施できる。特に、ジェットミル粉砕機（ＳＴＪ－２００、セイシン企業製）は、高い空気圧で粒子同士を衝突させながら粉砕する気流式粉砕機であり、二次粒子が破砕され一次粒子化しやすいため、好ましい。

[0036] ジェットミル粉砕機の粉砕条件は、粉末の供給量と粉砕圧力が重要であり、ジェットミル粉砕機（ＳＴＪ－２００、セイシン企業製）を使用した場合の供給量は、１０ｋｇ／時間以上２０ｋｇ／時間以下が好ましく、１５ｋｇ／時間以上２０ｋｇ／時間以下がさらに好ましい。また、粉砕圧力は、０．１５ＭＰａ以上０．７０ＭＰａ以下が好ましく、０．３０ＭＰａ以上０．５０ＭＰａ以下がさらに好ましい。粉末の供給量と粉砕圧力が上述の範囲であると、平均粒子径１０μｍ以上２００μｍ以下に制御しやすい傾向にある。

乾燥後のセルロース粉末の平均粒子径が１００μｍ未満の場合でも、セルロース粉末を撹拌造粒や流動層造粒等の造粒法を用いることにより、平均粒子径を１００μｍ以上２００μｍ以下程度の所望の範囲に調整可能である。

[0037] ＜使用用途＞

本実施形態のセルロース組成物は、活性成分を含む組成物に配合することで、硬度が良好であり、且つ、混合時間延長による錠剤硬度の低下と活性成分の含有量の偏りが抑制された錠剤が得られる。特に、活性成分の含有量が５０質量％未満である錠剤において、上記効果が顕著となる。

以降、錠剤の製造に際して、１種以上の活性成分、本実施形態のセルロース組成物、及びその他任意の添加物を混合したものを、「錠剤用の混合物」という。

[0038] 錠剤用の混合物に対する上記セルロース組成物の配合割合は、得られる錠剤全体の質量に対して１質量％以上９０質量％以下であり、１質量％以上５０質量％以下が好ましく、１質量％以上３０質量％以下がより好ましく、３質量％以上２０質量％以下がさらに好ましく、５質量％以上１５質量％以下が特に好ましい。

[0039] ［活性成分］

以下に、錠剤用の混合物に含まれる活性成分として好適なものを例示する。

医薬品薬効成分としては、経口投与される医薬品の有効成分が好ましい。経口投与される医薬品としては、例えば、解熱鎮痛消炎薬、催眠鎮静薬、眠気防止薬、鎮暈薬、小児鎮痛薬、健胃薬、制酸薬、消化薬、強心薬、不整脈用薬、降圧薬、血管拡張薬、利尿薬、抗潰瘍薬、整腸薬、骨粗鬆症治療薬、鎮咳去痰薬、抗喘息薬、抗菌剤、頻尿改善剤、滋養強壮剤、ビタミン剤等が挙げられる。薬効成分は、それを単独で使用してもよく、２種以上を併用してもよい。

[0040] 具体的には、例えば、アスピリン、アスピリンアルミニウム、アセトアミノフェン、エテンザミド、サザピリン、サリチルアミド、ラクチルフェネチジン、塩酸イソチベンジル、塩酸ジフェニルピラリン、塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸ジフェテロール、塩酸トリプロリジン、塩酸トリペレナミン、塩酸トンジルアミン、塩酸フェネタジン、塩酸メトジラジン、サリチル酸ジフェンヒドラミン、ジフェニルジスルホン酸カルビノキサミン、酒石酸アリメマジン、タンニン酸ジフェンヒドラミン、テオクル酸ジフェニルピラリン、ナパジシル酸メブヒドロリン、プロメタジンメチレンジサリチル酸塩、マレイン酸カルビノキサミン、ｄｌ－マレイン酸クロルフェニラミン、ｄ－マレイン酸クロルフェニラミン、リン酸ジフェテロール、塩酸アロクラミド、塩酸クロペラスチン、クエン酸ペントキシベリン（クエン酸カルベタペンタン）、クエン酸チペピジン、ジブナートナトリウム、臭化水素酸デキストロメトルファン、デキストロメトルファン・フェノールフタリン酸、ヒベンズ酸チペピジン、フェンジゾ酸クロペラスチン、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン、塩酸ノスカピン、ノスカピン、ｄｌ－塩酸メチルエフェドリン、ｄｌ－メチルエフェドリンサッカリン塩、グアヤコールスルホン酸カリウム、グアイフェネシン、安息香酸ナトリウムカフェイン、カフェイン、無水カフェイン、ビタミンＢ１及びその誘導体並びにそれらの塩類、ビタミンＢ

２及びその誘導体並びにそれらの塩類、ビタミンＣ及びその誘導体並びにそれらの塩類、ヘスペリジン及びその誘導体並びにそれらの塩類、ビタミンＢ６及びその誘導体並びにそれらの塩類、ニコチンアミド、パントテン酸カルシウム、アミノ酢酸、ケイ酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、合成ヒドロタルサイト、酸化マグネシウム、ジヒドロキシアルミニウム・アミノ酢酸塩（アルミニウムグリシネート）、水酸化アルミニウムゲル、乾燥水酸化アルミニウムゲル、水酸化アルミニウム・炭酸マグネシウム混合乾燥ゲル、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウムの共沈生成物、水酸化アルミニウム・炭酸カルシウム・炭酸マグネシウムの共沈生成物、水酸化マグネシウム・硫酸アルミニウムカリウムの共沈生成物、炭酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、塩酸ラニチジン、シメチジン、ファモチジン、ナプロキセン、ジクロフェナックナトリウム、ピロキシカム、アズレン、インドメタシン、ケトプロフェン、イブプロフェン、塩酸ジフェニドール、塩酸ジフェニルピラリン、塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸プロメタジン、塩酸メクリジン、ジメンヒドリナート、タンニン酸ジフェンヒドラミン、タンニン酸フェネタジン、テオクル酸ジフェニルピラリン、フマル酸ジフェンヒドラミン、プロメタジンメチレンジサリチル酸塩、臭化水素酸スポコラミン、塩酸オキシフェンサイクリミン、塩酸ジサイクロミン、塩酸メチキセン、臭化メチルアトロピン、臭化メチルアニソトロピン、臭化メチルスポコラミン、臭化メチル－１－ヒヨスチアミン、臭化メチルベナクチジウム、ベラドンナエキス、ヨウ化イソプロパミド、ヨウ化ジフェニルピペリジノメチルジオキソラン、塩酸パパベリン、アミノ安息香酸、シュウ酸セシウム、ピペリジルアセチルアミノ安息香酸エチル、アミノフィリン、ジプロフィリン、テオフィリン、炭酸水素ナトリウム、フルスルチアミン、硝酸イソソルバイド、エフェドリン、セファレキシン、アンピシリン、スルフィキサゾール、スクラルファート、アリルイソプロピルアセチル尿素、ブロムワレリル尿素；マオウ、ナンテンジツ、オウヒ、オンジ、カンゾウ、キキョウ、シャゼンシ、シャゼンソウ、セネガ、バイモ、ウイキョウ、オウバク、オウレン、ガジュ

ツ、カミツレ、ケイヒ、ゲンチアナ、ゴオウ、獣胆（ユウタンを含む）、シャジン、ショウキョウ、ソウジュツ、チョウジ、チンピ、ビャクジュツ、地竜、チクセツニンジン、ニンジン、カノコソウ、ボタンピ、サンショウ及びこれらのエキス；インスリン、バゾプレッシン、インターフェロン、ウロキナーゼ、セラチオペプチターゼ、ソマトスタチン等の「日本薬局方」、「日本薬局方外医薬品規格（局外基）」、「米国薬局方（ＵＳＰ）」、「国民医薬品集（ＮＦ）」、「ヨーロッパ薬局方（ＥＰ）」に記載の医薬品薬効成分等が挙げられる。前記から選ばれる１種を単独で使用してもよく、２種以上を併用してもよい。

[0041] 健康食品用の活性成分としては、健康増強を目的のために配合する成分であれば限定されないが、例えば、青汁粉末、アグリコン、アガリクス、アシュワガンダ、アスタキサンチン、アセロラ、アミノ酸（バリン、ロイシン、イソロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、トレオニン、トリプトファン、ヒスチジン、シスチン、チロシン、アルギニン、アラニン、アスパラギン酸、海藻粉末、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、プロリン、セリン等）、アルギン酸、いちょう葉エキス、イワシペプチド、ウコン、ウロン酸、エキナセア、エゾウコギ、オリゴ糖、オレイン酸、核タンパク、カツオブシペプチド、カテキン、カリウム、カルシウム、カロチノイド、ガルシニア、Ｌ－カルニチン、キトサン、共役リノール酸、キダチアロエ、ギムネマシルベスタエキス、クエン酸、クミスクチン、グリセリド、グリセノール、グルカゴン、クルクミン、グルコサミン、Ｌ-グルタミン、クロレラ、クランベリーエキス、キャッツクロー、ゲルマニウム、酵素、高麗人参エキス、コエンザイムＱ１０、コラーゲン、コラーゲンペプチド、コリウスフォルスコリン、コンドロイチン、サイリウムハスク末、サンザシエキス、サポニン、脂質、Ｌ－シスチン、シソエキス、シトリマックス、脂肪酸、植物ステロール、種子エキス、スピルリナ、スクワレン、セイヨウシロヤナギ、セラミド、セレン、セントジョーンズワートエキス、大豆イソフラボン、大豆サポニン、大豆ペプチド、大豆レシチン、単糖、タンパク質、チェストツリ

ーエキス、鉄、銅、ドコサヘキサエン酸、トコトリエノール、納豆キナーゼ、納豆菌培養エキス、ナイアシンナトリウム、ニコチン酸、二糖、乳酸菌、ニンニク、ノコギリヤシ、発芽米、ハトムギエキス、ハーブエキス、バレリヤンエキス、パントテン酸、ヒアルロン酸、ビオチン、ピコリン酸クロム、ビタミンＡ、ビタミンＡ２ ビタミンＢ１、ビタミンＢ２、ビタミンＢ６、ビタミンＢ１２、ビタミンＣ、ビタミンＤ、ビタミンＥ、ビタミンＫ、ヒドロキシチロソール、ビフィズス菌、ビール酵母、フラクトオリゴ糖、フラボノイド、ブッチャーズブルームエキス、ブラックコホシュ、ブルーベリー、プルーンエキス、プロアントシアニジン、プロテイン、プロポリス、ブロメライン、プロバイオティクス、ホスファチジルコリン、ホスファチジルセリン、β－カロチン、ペプチド、ベニバナエキス、マイタケエキス、マカエキス、マグネシウム、マリアアザミ、マンガン、ミトコンドリア、ミネラル、ムコ多糖、メラトニン、メシマコブ、メリロートエキス末、モリブデン、野菜粉末、葉酸、ラクトース、リコピン、リノール酸、リポ酸、燐（リン）、ルテイン、レシチン、ロズマリン酸、ローヤルゼリー、ＤＨＡ、ＥＰＡ等が挙げられる。

[0042] 活性成分は、水溶性の他、水難溶性であってもよい。「水難溶性」とは、第１７改正日本薬局方において、溶質１ｇを溶かすのに必要な水量が３０ｍＬ以上必要であることを指す。

水難溶性で固体状の活性成分としては、例えば、アセトアミノフェン、イブプロフェン、安息香酸、エテンザミド、カフェイン、カンフル、キニーネ、グルコン酸カルシウム、ジメチルカプロール、スルフアミン、テオフィリン、テオプロミン、リボフラビン、メフェネシン、フェノバービタル、アミノフィリン、チオアセタゾン、クエルセチン、ルチン、サリチル酸、テオフィリンナトリウム塩、ピラピタール、塩酸キニーネ、イルガピリン、ジキトキシン、グリセオフルビン、フェナセチン等の解熱鎮痛薬、神経系医薬、鎮静催眠薬、筋弛緩剤、血圧硬化剤、抗ヒスタミン剤等；アセチルスピラマイシン、アンピシリン、エリスロマイシン、キサタマイシン、クロラムフェニ

コール、トリアセチルオレアンドマイシン、ナイスタチン、硫酸コリスチン等の抗生物質；メチルテストステロン、メチルアンドロステトロンジオール、プロゲステロン、エストラジオールベンゾエイト、エチニレストラジオール、デオキシコルチコステロン・アセテート、コーチゾンアセテート、ハイドロコーチゾン、ハイドロコーチゾンアセテート、プレドニゾロン等のステロイドホルモン剤；ジエンストロール、ヘキサストロール、ジエチルスチルベステロール、ジエチルスチルベステロールジブロヒオネイト、クロロトリアニセン等の非ステロイド系卵黄ホルモン剤；その他脂溶性ビタミン類等の、「日本薬局方」、「局外基」、「ＵＳＰ」、「ＮＦ」、「ＥＰ」に記載の医薬品薬効成分等が挙げられる。前記から選ばれる１種を単独で使用してもよく、２種以上を併用してもよい。水難溶性であれば、昇華性、表面極性の程度にかかわらず、錠剤用の混合物に活性成分として配合することで、本発明の効果が得られるものである。

[0043] 活性成分は、水難溶性の油状、液状のものであってもよい。活性成分中の水難溶性の油状、液状活性成分としては、例えば、テプレノン、インドメタシン・ファルネシル、メナテトレノン、フィトナジオン、ビタミンＡ油、フェニペントール、ビタミンＤ、ビタミンＥ等のビタミン類、ＤＨＡ（ドコサヘキサエン酸）、ＥＰＡ（エイコサペンタエン酸）、肝油等の高級不飽和脂肪酸類、補酵素Ｑ類、オレンジ油、レモン油、ペパーミント油等の油溶性香味料等の「日本薬局方」、「局外基」、「ＵＳＰ」、「ＮＦ」、「ＥＰ」に記載の医薬品薬効成分等が挙げられる。ビタミンＥには種々の同族体、誘導体があるが、常温で液状であれば特に限定されない。例えばｄｌ－α－トコフェロール、酢酸ｄｌ－α－トコフェロール、ｄ－α－トコフェロール、酢酸ｄ－α－トコフェロール等が挙げられる。前記から選ばれる１種を単独で使用してもよく、２種以上を併用してもよい。

[0044] 活性成分は、水難溶性の半固体状の活性成分のものでもよい。活性成分中の水難溶性の半固体状としては、例えば地竜、カンゾウ、ケイヒ、シャクヤク、ボタンピ、カノコソウ、サンショウ、ショウキョウ、チンピ、マオウ、

ナンテンジツ、オウヒ、オンジ、キキョウ、シャゼンシ、シャゼンソウ、石蒜、セネガ、バイモ、ウイキョウ、オウバク、オウレン、ガジュツ、カミツレ、ゲンチアナ、ゴオウ、獣胆、シャジン、ショウキョウ、ソウジュツ、チョウジ、チンピ、ビャクジュツ、チクセツニンジン、ニンジン、葛根湯、桂枝湯、香蘇散、柴胡桂枝湯、小柴胡湯、小青竜湯、麦門冬湯、半夏厚朴湯、麻黄湯等の漢方又は生薬エキス類；カキ肉エキス、プロポリス及びプロポリス抽出物、補酵素Ｑ類等が挙げられる。前記から選ばれる１種を単独で使用してもよく、２種以上を併用してもよい。

[0045] 活性成分は、昇華性のものでもよい。昇華性の活性成分としては、例えば、安息香酸、エテンザミド、カフェイン、カンフル、サリチル酸、フェナセチン、イブプロフェン等の「日本薬局方」、「局外基」、「ＵＳＰ」、「ＮＦ」、「ＥＰ」に記載される昇華性の医薬品薬効成分等が挙げられる。前記から選ばれる１種を単独で使用してもよく、２種以上を併用してもよい。なお、本明細書でいう昇華性の活性成分とは、昇華性を有するものであれば、特に制限されるものではなく、常温で固体状であっても、液体状であっても、半固体状であっても、いずれの状態でもよい。

[0046] また、活性成分としては、１錠当たり最大配合量が少ない薬効成分を特に好適に用いることができる。

１錠当たりの最大配合量が少ない薬効成分としては以下に挙げられる１００ｍｇ以下、１０ｍｇ以下の薬効成分が挙げられる。

[0047] １錠当たり最大配合量が１００ｍｇ超の薬効成分としては、例えば、Abacavir（アバカビル）、Acetazolamide（アセタゾラミド）、Acetylsalicylic acid（アセチルサリチル酸）、aciclovir（アシクロビル）、albendazole（アルベンダゾール）、Aliskiren Fumarate（アリスキレンフマル酸塩）、Allopurinol（アロプリノール）、Amiodarone（アミオダロン）、Amodiaquine（アモジアキン）、Amoxicllin（アモキシシリン）、Aprepitant（アプレピタント）、Artemether（アルテムエーテル）、Artesunate（アーテスネート）、Atazanavir（アタザナビル）、Calcium（カルシウム）、Capecitabine（カペ

シタビン）、Carbamazepine（カルバマゼピン）、Carbidopa（カルビドパ）、Cefalexin（セファレキシン）、Cefixime（セフィキシム）、Celecoxib（セレコキシブ）、Chloroquine（クロロキン）、Ciprofloxacin（シプロフロキサシン）、Clarithromycin（クラリスロマイシン）、Clavulanate Potassium（クラブラン酸カリウム）、Clopidogrel（クロピドグレル）、Clozapine（クロザピン）、Cycloserine（シクロセリン）、Darunavir（ダルナビル）、Darunavir ethanolate（ダルナビルエタノール付加物）、Dasabuvir（ダサブビル）、Dasatinib（ダサチニブ）、Deferasirox（デフェラシロクス）、Dihydroartemisinin piperaquine phosphate（ジヒドロアルテミシニン　ピペラキンリン酸塩）、Diloxanide（ジロキサニド）、Efavirenz（エファビレンツ）、Emtricitabine（エムトリシタビン）、Erlotinib hydrochloride（エルロチニブ塩酸塩）、Ethambutol（エタンブトール）、Ethionamide（エチオナミド）、Famciclovir（ファムシクロビル）、Gefitinib（ゲフィチニブ）、Griseofulvin（グリセオフルビン）、Hydroxycarbamide（ヒドロキシカルバミド）、Hydroxychloroquine（ヒドロキシクロロキン）、Ibuprofen（イブプロフェン）、Imatinb（イマチニブ）、Irbesartan（イルベサルタン）、Isoniazid（イソニアジド）、Lamivudine（ラミブジン）、Lamotrigine（ラモトリギン）、Lanthanum carbonate hydrate（炭酸ランタン水和物）、Ledipasvir（レディパスビル）、Levamisole（レバミゾール）、Levetiracetam（レベチラセタム）、Levodopa （レボドパ）、Levofloxacin（レボフロキサシン）、Linezolid（リネゾリド）、Lithium carbonate（炭酸リチウム）、Lopinavir （ロピナビル）、Lumefantrine（ルメファントリン）、Mebendazole（メベンダゾール）、Mefloquine（メフロキン）、Mesna（メスナ）、Metformin（メトホルミン）、Methyldopa（メチルドパ）、Metronidazole（メトロニダゾール）、Morphine（モルヒネ）、Moxifloxacin（モキシフロキサシン）、Nevirapine（ネビラピン）、Niclosamide（ニクロサミド）、Nifurtimox（ニフルチモクス）、Ombitasvir（オムビタスビル）、p-Aminosalicylic acid（ｐ－アミノサリチル酸）、Paracetamol（パラセタモール）、Paritaprevir

（パリタプレビル）、Penicillamine（ペニシラミン）、Pentamidine（ペンタミジン）、Phenoxymethylpenicillin（フェノキシメチルペニシリン）、Pirfenidone（ピルフェニドン）、Praziquantel（プラジカンテル）、Pyrantel（ピランテル）、Pyrazinamide（ピラジナミド）、Pyronaridine tetraphosphate（四りん酸ピロンアリジン）、Quinine（キニーネ）、Raltegravir（ラルテグラビル）、Ranitidine（ラニチジン）、Ribavirin（リバビリン）、Rifampicin（リファンピシン）、Rifapentine（リファペンチン）、Sevelamer hydrochloride（セベラマー塩酸塩）、Sofosbuvir（ソホスブビル）、Sorafenib tosilate（ソラフェニブトシル酸塩）、Sulfadiazine（スルファジアジン）、Sulfamethoxazole（スルファメトキサゾール）、Sulfasalazine（スルファサラジン）、Tenofovir（テノホビル）、Tenofovir disoproxil fumarate（テノホビルジソプロキシルフマレート）、Triclabendazole（トリクラベンダゾール）、Trimethoprim（トリメトプリム）、Valganciclovir（バルガンシクロビル）、Valproic acid（バルプロ酸）、Velpatasvir（ベルパタスビル）、Sodium valproate（バルプロ酸ナトリウム）、Voriconazole（ボリコナゾール）、Zidovudine（ジドブジン）等が挙げられる。

[0048] １錠当たりの最大配合量が１０ｍｇ超１００ｍｇ以下の薬効成分としては、例えば、Aripiprazole（アリピプラゾール）、Artesunate（アルテスネイト）、Ascorbic acid（アスコルビン酸）、Azathioprine（アザチオプリン）、Bazedoxifene acetate（バゼドキシフェン酢酸塩）、Bicalutamide（ビカルタミド）、Calcium folinate（ホリン酸カルシウム水和物 ）、Clomifene（クロミフェン）、Cyclizine（シクリジン）、Cyclophosphamide（シクロホスファミド）、Dasatinib hydrate（ダサチニブ水和物）、Delamanid（デラマニド）、Dolutegravir（ドルテグラビル）、Eletriptan hydrobromide（エレトリブタン臭化水素酸塩）、Febuxostat（フェブキソスタット）、Fluoxetine（フルオキセチン）、Furosemide（フロセミド）、Galantamine Hydrobromide（ガランタミン臭化水素酸塩）、Hydralazine（ヒドララジン）、Hydrochlorothiazide（ヒドロクロロチアジド）、Hydrocortisone（ヒドロコルチゾ

ン）、Memantine Hydrochloride（メマンチン塩酸塩）、Mercaptopurine（メルカプトプリン）、Midazolam（ミダゾラム）、Miltefosine（ミルテフォシン）、Minodronic Acid Hydrate（ミノドロン酸水和物）、Mirtazapine（ミルタザピン）、Neostigmine（ネオスチグミン）、Nicotineamide（ニコチンアミド）、Olmesartan Medoxomil（オルメサルタン　メドキソミル）、Omeprazole（オメプラゾール）、Ondansetron（オンダンセトロン）、Pancrelipase（パンクレリパーゼ）、Potassium iodine（ヨウ化カリウム）、Prednisolone（プレドニゾロン）、Primaquine（プリマキン）、Primethamine（ピリメタミン）、Propranolol（プロプラノロール）、Propylthiouracil（プロピルチオウラシル）、Pyridoxine（ピリドキシン）、Simvastatin（シンバスタチン）、Sitafloxacin hydrate（シタフロキサシン水和物）、Spironolactone（スピロノラクトン）、Tadalafil（タダラフィル）、Tamoxifen（タモキシフェン）、Thiamine（チアミン）、Tioguanine（チオグアニン）、Tolvaptan（トルバプタン）、Ulipristal（ウリプリスタル）、Vardenafil Hydrochloride Hydrate（バルデナフィル塩酸塩水和物）、zinc sulfate（硫酸亜鉛）、Acotiamide hydrochloride hydrate（アコチアミド塩酸塩水和物）、Amitriptyline（アミトリプチリン）、Bedaquline（ベダキリン）、Benznidazole（ベンズニダゾール）、Bosentan hydrate（ボセンタン水和物）、Chlorpromazine（クロルプロマジン）、Cinacalcet hydrochlorid（シナカルセト塩酸塩）、Daclatasvir（ダクラタスビル）、Dapsone（ダプソン）、Diethylcarbamazine（ジエチルカルバマジン）、Doxycycline（ドキシサイクリン）、Entacapone（エンタカボン）、Eplerenone（エプレレノン）、Ferrous sulfate（硫酸鉄水和物）、Gliclazide（グリクラジド）、Ibandronate Sodium Hydrate（イバンドロン酸ナトリウム水和物）、Losartan（ロサルタン）、Miglitol（ミグリトール）、Nitrofurantoin（ニトロフラントイン）、Phenobarbital（フェノバルビタール）、Phenytoin（フェニトイン）、Pyridostigmine（ピリドスチグミン）、Raloxifene Hydrochloride（ラロキシフェン塩酸塩）、Ritonavir（リトナビル）、Succimer（サクシマー）、telmisartan（テルミサ

ルタン）、Topiramate（トピラマート）、Verapamil（ベラパミル）等が挙げられる。

[0049] １錠当たりの最大配合量が１０ｍｇ以下の薬効成分としては、例えば、Anastrozole（アナストロゾール）、Dienogest（ジエノゲスト）、Digoxin（ジゴキシン）、Dutasteride（デュタステリド）、Entecavir（エンテカビル）、Entecavir hydrate（エンテカビル水和物）、Ethinylestradiol（エチニルエストラジオール）、Finasteride（フィナステリド）、Fludrocortisone（フルドロコルチゾン）、Glyceryl trinitate（グリセリルトリニトラート）、Imidafenacin（イミダフェナシン）、Levothyroxine（レボチロキシン）、Levonorgestrel（レボノルゲストレル）、Misoprostol（ミソプロストール）、Repaglinide（レパグリニド）、Ambrisentan（アンブリセンタン）、Amiloride（アミロライド）、Amlodipine（アムロジピン）、Bepotastine Besilate（ベポタスチンベシル酸塩）、Biperiden（ビペリテン）、Bisoprolol（ビソプロロール）、Blonanserin（ブロナンセリン）、Chlorambucil（クロラムブシル）、Dexamethasone（デキサメタゾン）、Diazepam（ジアゼパム）、Enalapril（エナラプリル）、Ergocalciferol（エルゴカルシフェロール）、Escitalopram Oxalate（エスシタロプラムシュウ酸塩）、Esomeprazole magnesium hydrate（エソメプラゾールマグネシウム水和物）、Eszopiclone（エスゾピクロン）、Ezetimibe（エゼチミブ）、Fludarabine（フルダラビン）、Fluticasone furoate（フルチカゾンフランカルボン酸エステル）、folic acid（葉酸）、haloperidol（ハロペリドール）、Isosorbide dinitrate（二硝酸イソソルビド）、Ivermectin（イベルメクチン）、Lenalidomide hydrate（レナリドミド水和物）、Levocetirizine hydrochloride（レボセチリジン塩酸塩）、Levonorgestrel（レボノルゲストレル）、Loperamide（ロペラミド）、Loratadine（ロラタジン）、Medroxyprogesterone acetate（メドロキシプロゲステロン酢酸エステル）、Methadone（メサドン）、Methotrexate（メトトレキサート）、Metoclopramide（メトクロプラミド）、Mitiglinide Calcium Hydrate（ミチグリニドカルシウム水和物）、Montelukast Sodium（

モンテルカストナトリウム）、Norethisterone（ノルエチステロン）、Paliperidone（パリペリドン）、Phytomenadione又はPhytonadione（フィトメナジオン又はフィトナジオン）、Ramelteon（ラメルテオン）、Riboflavin（リボフラビン）、Risperidone（リスペリドン）、Rizatriptan benzoate（リザトリプタン安息香酸塩）、Ropinirole hydrochloride（ロピニロール塩酸塩）、Rosuvastatin Calcium（ロスバスタチンカルシウム）、Senna（センナエキス）、Silodosin（シロドシン）、Solifenacin succinate（コハク酸ソリフェナシン）、Warfarin（ワルファリン）等が挙げられる。

[0050] これらの活性成分及び薬効成分は、微粉砕された状態で、本実施形態のセルロース組成物と共に錠剤用の混合物に配合されてもよい。例えば、本明細書において使用される活性成分は、活性成分の分散性を改善する、又は微量で薬効を有する活性成分の混合均一性を改善する等の目的で、平均粒子径が１μｍ以上４０μｍ以下に微粉砕したものでもよい。活性成分の平均粒子径としては、１μｍ以上２０μｍ以下がより好ましく、１μｍ以上１０μｍ以下がさらに好ましい。

[0051] 錠剤用の混合物に対する上記活性成分の配合割合は、得られる錠剤全体の質量に対して５０質量％未満であり、４０質量％以下が好ましく、３０質量％以下がより好ましく、２０質量％以下がさらに好ましく、１０質量％以下が特に好ましい。下限値は０．０１質量％が実用的である。活性成分が５０質量％未満であると、偏析が起こりやすい傾向があり、その分、混合時間を長く要する傾向がある。しかしながら、本実施形態のセルロース組成物を用いることにより、混合時間の延長による錠剤硬度の低下を効果的に抑制できるため、本実施形態のセルロース組成物は、活性成分の含有量が上記範囲内である錠剤に用いることにより、特に顕著な効果を奏する。

[0052] ［滑沢剤］

錠剤用の混合物は、前記の活性成分に加えて、滑沢剤を含有することが好ましい。

滑沢剤としては、脂肪酸金属塩、脂肪酸エステル及び脂肪酸エステル金属

からなる群より選ばれる少なくとも１種の化合物を用いることができ、具体的には、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、ショ糖脂肪酸エステル、タルク等の「医薬品添加物事典２０１６」（薬事日報社（株）発行）に滑沢剤として分類されるものが挙げられる。前記から選ばれる１種を単独で使用してもよく、２種以上を併用してもよい。

[0053] 錠剤用の混合物に対する上記滑沢剤の配合割合は、得られる錠剤全体の質量に対して０．３質量％以上５質量％以下であり、０．５質量％以上３質量％以下が好ましい。

[0054] ［その他の添加剤］

錠剤用の混合物は、前記の活性成分に加えて、さらに他の添加剤を含有してもよい。

その他の添加剤としては、賦形剤、崩壊剤、結合剤、流動化剤、矯味剤、香料、着色剤、甘味剤等が挙げられる。

[0055] セルロース組成物以外の賦形剤としては、アクリル酸デンプン、Ｌ－アスパラギン酸、アミノエチルスルホン酸、アミノ酢酸、あめ（粉）、アラビアゴム、アラビアゴム末、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、アルファ－化デンプン、軽石粒、イノシトール、エチルセルロース、エチレン酢酸ビニルコポリマー、塩化ナトリウム、オリーブ油、カオリン、カカオ脂、カゼイン、果糖、軽石粒、カルメロース、カルメロースナトリウム、含水二酸化ケイ素、乾燥酵母、乾燥水酸化アルミニウムゲル、乾燥硫酸ナトリウム、乾燥硫酸マグネシウム、カンテン、カンテン末、キシリトール、クエン酸、クエン酸ナトリウム、クエン酸二ナトリウム、グリセリン、グリセロリン酸カルシウム、グルコン酸ナトリウム、Ｌ－グルタミン、クレー、クレー３、クレー粒、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、軽質流動パラフィン、ケイヒ末、結晶セルロース、結晶セルロース・カルメロースナトリウム、結晶セルロース（粒）、ゲンマイコウジ、合成ケイ酸アルミニウム、合成ヒドロタルサイト、ゴマ油、小麦粉、コムギデンプン、小麦

胚芽粉、コメコ、コメデンプン、酢酸カリウム、酢酸カルシウム、酢酸フタル酸セルロース、サフラワー油、サラシミツロウ、酸化亜鉛、酸化チタン、酸化マグネシウム、β－シクロデキストリン、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート、２，６－ジ－ブチル－４－メチルフェノール、ジメチルポリシロキサン、酒石酸、酒石酸水素カリウム、焼セッコウ、ショ糖脂肪酸エステル、水酸化アルミナマグネシウム、水酸化アルミニウムゲル、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物、水酸化マグネシウム、スクラワン、ステアリルアルコール、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸ポリオキシル、ステアリン酸マグネシウム、ダイズ硬化油、精製ゼラチン、精製セラック、精製白糖、精製白糖球状顆粒、セトステアリルアルコール、ポリエチレングリコール１０００モノセチルエーテル、ゼラチン、ソルビタン脂肪酸エステル、Ｄ－ソルビトール、第三リン酸カルシウム、ダイズ油、大豆不ケン化物、大豆レシチン、脱脂粉乳、タルク、炭酸アンモニウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、中性無水硫酸ナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デキストラン、デキストリン、天然ケイ酸アルミニウム、トウモロコシデンプン、トラガント末、二酸化ケイ素、乳酸カルシウム、乳糖、乳糖造粒物、パーフィラー１０１、白色セラック、白色ワセリン、ハクド、白糖、白糖・デンプン球状顆粒、ハダカムギ緑葉エキス末、裸麦芽葉青汁乾燥粉末、ハチミツ、パラフィン、バレイショデンプン、半消化体デンプン、人血清アルブミン、ヒドロキシプロピルスターチ、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、フィチン酸、ブドウ糖、ブドウ糖水和物、部分アルファー化デンプン、プルラン、プロピレングリコール、粉末還元麦芽糖水飴、粉末セルロース、ペクチン、ベントナイト、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレン（１０５）ポリオキシプロピレン（５）グリコール、ポリオキシエチレン（１６０）ポリオキシプロピレン（３０）グリコール、ポリスチレ

ンスルホン酸ナトリウム、ポリソルベート８０、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、マルチトール、マルトース、Ｄ－マンニトール、水アメ、ミリスチン酸イソプロピル、無水乳糖、無水リン酸水素カルシウム、無水リン酸カルシウム造粒物、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、メチルセルロース、綿実粉、綿実油、モクロウ、モノステアリン酸アルミニウム、モノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸ソルビタン、薬用炭、ラッカセイ油、硫酸アルミニウム、硫酸カルシウム、粒状トウモトコシデンプン、流動パラフィン、ｄｌ－リンゴ酸、リン酸－水素カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸水素カルシウム造粒物、リン酸水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸二水素カルシウム、リン酸二水素ナトリウム等の「医薬品添加物事典２０１６」（薬事日報社（株）発行）に賦形剤として分類されるものが挙げられる。これらは単独で使用してもよく、２種以上を併用してもよい。

[0056] 崩壊剤としては、クロスカルメロースナトリウム、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等のセルロース類；カルボキシメチルスターチナトリウム、ヒドロキシプロピルスターチ、コメデンプン、コムギデンプン、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、部分アルファー化デンプン等のデンプン類；クロスポビドン、クロスポビドンコポリマー等の合成高分子等の「医薬品添加物事典２０１６」（薬事日報社（株）発行）に崩壊剤として分類されるものが挙げられる。前記から選ばれる１種を単独で使用しても、２種以上を併用してもよい。

[0057] 結合剤としては、白糖、ブドウ糖、乳糖、果糖等の糖類；マンニトール、キシリトール、マルチトール、エリスリトール、ソルビトール等の糖アルコール類；ゼラチン、プルラン、カラギーナン、ローカストビーンガム、寒天、グルコマンナン、キサンタンガム、タマリンドガム、ペクチン、アルギン酸ナトリウム、アラビアゴム等の水溶性多糖類；結晶セルロース、粉末セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース等のセルロース

類；アルファー化デンプン、デンプン糊等のデンプン類；ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコール等の合成高分子類；リン酸水素カルシウム、炭酸カルシウム、合成ヒドロタルサイト、ケイ酸アルミン酸マグネシウム等の無機化合物類等の「医薬品添加物事典２０１６」（薬事日報社（株）発行）に結合剤として分類されるものが挙げられる。前記から選ばれる１種を単独で使用してもよく、２種以上を併用してもよい。

[0058] 流動化剤としては、含水二酸化ケイ素、軽質無水ケイ酸等のケイ素化合物類等の「医薬品添加物事典２０１６」（薬事日報社（株）発行）に流動化剤として分類されるものが挙げられる。前記から選ばれる１種を単独で使用しても、２種以上を併用してもよい。

[0059] 矯味剤としては、グルタミン酸、フマル酸、コハク酸、クエン酸、クエン酸ナトリウム、酒石酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、塩化ナトリウム、ｌ－メントール等の「医薬品添加物事典２０１６」（薬事日報社（株）発行）に矯味剤として分類されるものが挙げられる。前記から選ばれる１種を単独で使用してもよく、２種以上を併用してもよい。

[0060] 香料としては、オレンジ、バニラ、ストロベリー、ヨーグルト、メントール、ウイキョウ油、ケイヒ油、トウヒ油、ハッカ油等の油類、緑茶末等の「医薬品添加物事典２０１６」（薬事日報社（株）発行）に着香剤、香料として分類されるものが挙げられる。前記から選ばれる１種を単独で使用してもよく、２種以上を併用してもよい。

[0061] 着色剤としては、食用赤色３号、食用黄色５号、食用青色１号等の食用色素、銅クロロフィンナトリウム、酸化チタン、リボフラビン等の「医薬品添加物事典２０１６」（薬事日報社（株）発行）に着色剤として分類されるものが挙げられる。前記から選ばれる１種を単独で使用してもよく、２種以上を併用してもよい。

[0062] 甘味剤としては、アスパルテーム、サッカリン、ギリチルリチン酸二カリウム、ステビア、マルトース、マルチトール、水飴、アマチャ末等の「医薬

品添加物事典２０１６」（薬事日報社（株）発行）に甘味剤として分類されるものが挙げられる。前記から選ばれる１種を単独で使用しても、２種以上を併用してもよい。

[0063] ＜錠剤の製造方法＞

上記錠剤用の混合物を圧縮して錠剤を製造する方法（本実施形態の錠剤の製造方法）について記述するが、これは一例であって、本実施形態の効果は、以下の方法に制限されるものではない。

[0064] 錠剤の製造方法としては、活性成分と本実施形態のセルロース組成物を混合した後、圧縮成形する方法が採れる。この際に、活性成分以外に、必要に応じて他の添加剤を配合してもよい。他の添加剤としては、例えば、前記に示す滑沢剤、賦形剤、崩壊剤、結合剤、流動化剤、矯味剤、香料、着色剤、甘味剤、溶解補助剤等の成分から選ばれる１種以上が挙げられる。

[0065] 各成分の添加順序には、特に制限がなく、ｉ）活性成分と本実施形態のセルロース組成物と、必要に応じて他の添加剤を一括混合し、圧縮成形する方法、ｉｉ）活性成分と、任意の添加剤を前処理混合し、さらに、当該前処理混合物に本実施形態のセルロース組成物と、任意の添加剤を混合した後、圧縮成形する方法、ｉｉｉ）活性成分と、本実施形態のセルロース組成物と、必要に応じて他の添加剤を前処理混合し、さらに、当該前処理混合物と、必要に応じて他の添加剤を混合した後、圧縮成形する方法、のいずれでもよい。操作の簡便性から、ｉ）が好ましい。各成分の添加方法は、通常行われている方法であれば特に制限はないが、小型吸引輸送装置、空気輸送装置、バケットコンベヤ、圧送式輸送装置、バキュームコンベヤ、振動式定量フィーダー、スプレー、漏斗等を用いて連続的に添加しても、一括投入してもよい。噴霧方法としては、圧力ノズル、二流体ノズル、四流体ノズル、回転ディスク、超音波ノズル等を使用し活性成分溶液／分散液を噴霧する方法、管状ノズルから活性成分溶液／分散液を滴下する方法のいずれでもよい。

[0066] 混合方法は、通常行われている方法であれば特に制限はないが、Ｖ型、Ｗ型、ダブルコーン型、コンテナタック型混合機等の容器回転式混合機；高速

撹拌型、万能撹拌型、リボン型、パグ型、ナウター型混合機等の撹拌式混合機；高速流動式混合機、ドラム式混合機、流動層式混合機を使用してもよい。またシェーカー等の容器振とう式混合機を使用することもできる。

[0067] 組成物の圧縮成形方法は、通常行われている方法であれば特に制限はないが、臼と杵を使用し所望の形状に圧縮成形する方法、予めシート状に圧縮成形した後所望の形状に割断する方法でもよい。圧縮成形機としては、例えば、静圧プレス機、ブリケッティングローラー型プレス機、平滑ローラー型プレス機等のローラー式プレス機、シングルパンチ打錠機、ロータリー打錠機等の圧縮機を使用できる。

[0068] 活性成分を媒体に溶解又は分散する方法としては、通常行われる溶解、分散方法であれば特に制限はないが、ポータブルミキサー、立体ミキサー、側面ミキサー等の１方向回転式、多軸回転式、往復反転式、上下移動式、回転＋上下移動式、管路式等の撹拌翼を使用する撹拌混合方法、ラインミキサー等の噴流式撹拌混合方法、気体吹き込み式の撹拌混合方法、高剪断ホモジナイザー、高圧ホモジナイザー、超音波ホモジナイザー等を使用する混合方法でも、シェーカーを使用する容器振とう式混合方法等を用いてもよい。

[0069] 前記の製造方法において使用する溶剤としては、医薬品に使用されるものであれば、特に制限されるものではないが、例えば水及び有機溶剤のうち少なくともいずれかを使用してもよい。有機溶剤としては、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコール、２－メチルブチルアルコール、ベンジルアルコール等のアルコール類；ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の炭化水素類；アセトン、エチルメチルケトン等のケトン類等の「医薬品添加物事典２０１６」（薬事日報社（株）発行）に溶剤として分類されるものが挙げられる。それを単独で使用してもよく、２種以上を併用してもよく、１種の媒体で一旦分散させた後、その媒体を除去し、異なる媒体に分散させてもよい。

[0070] 活性成分を媒体に溶解させる際、溶解補助剤として、水溶性高分子、油脂、界面活性剤等を使用してよい。溶解補助剤として用いる水溶性高分子、油

脂、界面活性剤は、「医薬品添加物事典２０１６」（薬事日報社（株）発行）に記載されるものを適宜用いることができる。これらは単独で使用してもよく、２種以上を併用してもよい。

[0071] 本明細書における成形体とは、顆粒、細粒、スラッグ、錠剤等の形態を有し、本実施形態のセルロース組成物と、１種以上の活性成分と、必要に応じて他の添加剤を含んだものである。

錠剤に成形する方法としては、例えば、１種以上の活性成分と本実施形態のセルロース組成物を混合したもの、又は１種以上の活性成分と本実施形態のセルロース組成物と、必要に応じて他の添加剤を混合したものをそのまま圧縮成形する直接打錠法が挙げられる。その他、予め圧縮成形した錠剤を内核とする多核錠、予め圧縮した複数の成形体を重ねて再度圧縮する多層錠の製造方法等の製造方法を使用してもよい。生産性、工程管理のし易さから、直接打錠法が好ましい。

[0072] 圧縮成形した錠剤（成形体）に、さらにコーティングを施してもよい。この場合に用いるコーティング剤としては、例えば、「医薬品添加物事典２０１６」（薬事日報社（株）発行）に記載されるコーティング剤が挙げられる。これらを単独で使用してもよく、２種以上を併用してもよい。

[0073] 製造工程において造粒を経る場合の造粒方法としては、乾式造粒、湿式造粒、加熱造粒、噴霧造粒、マイクロカプセル化がある。湿式造粒法は、具体的には流動層造粒法、攪拌造粒法、押し出し造粒法、破砕造粒法、転動造粒法が有効であり、流動層造粒法では、流動層造粒装置の中で、流動化された粉体に結合液を噴霧して造粒する。攪拌造粒法では、結合液を添加しながら、混合槽内で攪拌羽根を回転させることにより、粉体の混合、練合、造粒が密閉構造の中で同時に行われる。押し出し造粒法では、結合液の添加によって練合された湿潤塊をスクリュー式やバスケット式等の方法で、適当な大きさのスクリーンから強制的に押し出すことにより造粒する。破砕造粒法では、結合液の添加によって練合された湿潤塊を造粒機の回転刃で剪断、破砕し、その遠心力によって外周のスクリーンからはじき出すことにより造粒する

。転動造粒法では、回転するローターの遠心力によって転動し、この時スプレーガンから噴霧される結合液によって、雪だるま式に粒子径の均一な球形顆粒を成長させていくことにより造粒する。

[0074] 造粒物の乾燥方法は、熱風加熱型（棚乾燥、真空乾燥、流動層乾燥）、伝導伝熱型（平鍋型、棚段箱型、ドラム型）や、凍結乾燥のようないずれかの方法を使用することもできる。熱風加熱型では、添加剤に熱風を直接接触させ、同時に蒸発水分を除去する。伝導伝熱型では、伝熱壁を通して添加剤を間接的に加熱させる。凍結乾燥では、添加剤を－１０℃以上４０℃以下で凍結させておき、次に高真空下（１．３×１０$^{-5}$ＭＰａ以上２．６×１０$^{-4}$ＭＰａ以下）で加温することによって、水を昇華させて除去する。

実施例

[0075] 以下に実施例及び比較例を挙げて本実施形態を詳しく説明するが、本実施形態はこれに限定されるものではない。実施例、比較例における各物性及びその測定方法は以下のとおりである。なお、試料に水が多量に含まれる場合は、水分含有量を３．５質量％以上４．５質量％以下程度に予備乾燥させて、各種物性の測定を行った。

[0076] ＜セルロース組成物の分析方法＞

［分析１］

（セルロース組成物中の水可溶物の含有量の測定方法）

第１７改正日本薬局方の結晶セルロースの純度試験（２）の方法に準拠し、セルロース組成物中の水可溶物の含有量を測定した。

セルロース組成物５．０ｇに精製水８０ｍＬを加え、１０分間振り混ぜた。その後、定量分析用ろ紙（５種Ｃ）を用いて、セルロース組成物含有溶液を吸引ろ過した。ろ液を質量既知のビーカー中で焦がさないように蒸発乾固した後、１０５℃で１時間乾燥し、デシケーター中で放冷して、残留物を得た。その後、得られた残留物の質量を量り、残留物の質量を求めた。各粉体２回の測定を行い、平均値を採用した。また、上記操作でセルロース組成物５．０ｇを加えず、精製水８０ｍＬのみで行った試験を空試験とし、空試験

で検出された水可溶物の量を測定値から引いた値を得た。この値について、小数点第二桁を四捨五入し、水可溶物量の測定値とした。本試験方法で求められる水可溶物量はセルロース組成物５ｇに含まれる水可溶物の量である。

[0077] ［分析２］

（セロオリゴ糖（３～７糖）の含量測定方法）

上記「分析１」で得られた水可溶物の乾固物全量に５０％（ｖ／ｖ）アセトニトリル水溶液を１０ｍＬ加えて再溶解させ、加え、フィルター（０．２０μｍ）でろ過し、ＬＣ／ＭＳを用いて、セロオリゴ糖（３～７糖）の含量測定を行った。

測定溶液の調製、希釈時は精密天秤を使用し、重量を用いてサンプル濃度、希釈率を求めた。

またセロオリゴ糖の含量測定にあたって、セロトリオース（３糖）、セロテトラオース（４糖）、セロペンタオース（５糖）は市販品を用いて調製した既知濃度の溶液をＬＣ／ＭＳ分析し、各セロオリゴ糖に対応する保持時間とm/zのイオンクロマトグラムのピーク面積を求め、検量線（サンプル濃度－ピーク面積）を作成した。この検量線を用いて、水可溶物（セルロース組成物５ｇ）中の各セロオリゴ糖の含有量を求めた。

市販品が入手できないセロヘキサオース（６糖）、セロヘプタオース（７糖）の含量は、予め測定しておいたグルコース（単糖）～セロペンタオース（５糖）を同濃度で分析した際のピーク面積の傾向を用いて、次の計算方法で求めた。なお、各オリゴ糖の合計含有量は、小数点第二桁を四捨五入した値で表記する。

[0078] （計算方法）

セロヘキサオース（６糖）：セロペンタオース（５糖）の検量線を用いて、ピーク面積にセロヘキサオース（６糖）のピーク面積を代入し、得られるセロオリゴ糖の量に補正係数（０．７２９）を乗じて、セロヘキサオース（６糖）の含量を計算した。

セロヘプタオース（７糖）：セロペンタオース（５糖）の検量線を用いて、

ピーク面積にセロヘプタオース（７糖）のピーク面積を代入し、得られるセロオリゴ糖の量に補正係数（０．５３１）を乗じて、セロヘプタオース（７糖）の含量を計算した。

[0079] 以下の測定条件に従い、ＬＣ／ＭＳ測定に供した。なお、下記条件の一部を変更して測定する場合は、上述したセロオリゴ糖の検量線もその条件に合わせて作りなおす必要がある。

[0080] （測定条件）

ＬＣ装置：島津製作所製、Ｎｅｘｅｒａ

カラム：Ｓｈｏｄｅｘ製、Ａｓａｈｉｐａｋ　ＮＨ２Ｐ－５０　２Ｄ（２ｍｍ　Ｉ．Ｄ．×１５０ｍｍ）

カラム温度：４０℃

検出器：ＰＤＡ検出器２００～４００ｎｍ

流速：０．３ｍＬ／ｍｉｎ

移動相：Ａ＝精製水、Ｂ＝アセトニトリル

グラジエント：グラジエントの条件は、以下の表１に示す。

注入量：１０μＬ

ＭＳ装置：Ｗａｔｅｒｓ製、Ｓｙｎａｐｔ　Ｇ２

イオン化条件：ＥＳＩ⁻

スキャンレンジ：ｍ／ｚ　５０～２０００

[0081] [表1]

Time(min)	A(%)	B(%)
0	10	90
15	50	50
15.1	10	90
25	10	90

[0082] 参考までに、上述した測定条件で観測された各構成成分の検出イオン（ｍ／ｚ）と保持時間を下記表２に示す。

[0083]

[表2]

		検出イオン m/z	保持時間(分)
セロトリオース	3糖	549.17 $[M+HCOO]^-$	9.2
セロテトラオース	4糖	711.22 $[M+HCOO]^-$	10.3
セロペンタオース	5糖	873.28 $[M+HCOO]^-$	11.2
セロヘキサオース	6糖	989.32 $[M-H]^-$	11.9
セロヘプタオース	7糖	1151.38 $[M-H]^-$	12.5

[0084] ＜粉体物性の測定方法＞

セルロース組成物がセルロース粉末である場合における粉体物性の測定方法を以下に説明する。

[0085] ［物性１］

（平均粒子径）

レーザー回折式粒度分布計（ＬＡ－９５０ Ｖ２（商品名）、堀場製作所製）を使用し、乾式測定モードにて圧縮空気圧０．１０ＭＰａ、フィーダー速度１６０、フィーダー初速度係数１．２、屈折率１．５１で測定した。測定により得られた累積体積５０％粒子を、セルロース粉末の平均粒子径（μｍ）とした。

[0086] ［物性２］

（ゆるみ嵩密度）

測定には、水分含有量を３．５質量％以上４．５質量％以下に調整したセルロース粉末を用いた。セルロース粉末の水分含有量の範囲が下側に外れた場合は、恒温恒湿機等でセルロース粉末に水分を吸湿させて調整した。また、上側に外れた場合は、熱風オーブンにて６０℃の熱風をセルロース粉末に均等に与えて水分を範囲内に調整した。

[0087] 次いで、セルロース粉末のゆるみ嵩密度の測定にはスコットボリュメーター（型式ＡＳＴＭ Ｂ－３２９－８５、筒井理化学器械製）を使用し、篩（目開き１ｍｍ）を通じてセルロース粉末を２５ｍＬの円筒金属容器に充填した。２５ｍＬの円筒金属容器に入ったセルロース粉末を摺り切り、容器に入ったセルロース粉末の質量（ｇ）を２５ｍＬで除して、ゆるみ嵩密度（ｇ／ｍＬ）を求めた。測定は５回実施し、平均値を求めた。

[0088] ［物性３］

（かため嵩密度）

測定には、水分含有量を３．５質量％以上４．５質量％以下に調整したセルロース粉末を用いた。セルロース粉末の水分含有量は、「物性２」に記載の方法を用いて当該範囲に収まるように調整した。粉体物性測定機（ＰＴ－Ｒ、ホソカワミクロン製）にて、かため嵩密度（かため見掛け比重）（ｇ／ｍＬ）を計算した。使用した篩の目開きは７１０μｍ、ロートは金属製（静電防止スプレー塗布）の内径０．８ｃｍのものを使用した。ＶＩＢＲＡＴＩＯＮは２．０（供給電源：ＡＣ１００Ｖ、６０Ｈｚ）で実施した。

[0089] ［物性４］

（圧縮率）

下記に示す式により、各セルロース粉末の圧縮率を算出した。

[0090] 圧縮率(%) ＝ ([かため嵩密度]-[ゆるみ嵩密度])/[かため嵩密度]×100

[0091] ［物性５］

（一次粒子相当粒径）

セルロース粉末０．５ｇを純水１０ｍＬに入れ、１０分間超音波照射（６００Ｗ、４０ｋＨｚ）を行った後に、レーザー回折式粒度分布計（ＬＡ－９５０　Ｖ２（商品名）、堀場製作所製）を使用し、湿式測定モードにて屈折率１．２０（セルロース屈折率１．５９、水屈折率１．３３）、前処理条件（超音波照射１分、超音波強度１）、循環速度７、撹拌速度５で測定した。測定により得られた累積体積５０％粒子を、セルロース一次粒子相当の平均粒子径（一次粒子相当粒径）（μｍ）とした。

[0092] ［物性６］

（セルロース粒子の短径に対する長径の比Ｌ／Ｄ）

セルロース粉末をガラス板上に分散させ、マイクロスコープ（ＶＨＸ－１０００、キーエンス製）を用いて倍率５００倍で撮影した。撮影した画像を、画像処理解析システムソフトウェア（Ｉｍａｇｅ Ｈｙｐｅｒ ＩＩ、ＤｉｇｉＭｏ製）を用いて以下の手順で解析して、粒子のアスペクト比（短径に対

する長径の比；Ｌ／Ｄ）を測定した。少なくとも５０個の粒子について測定を行い、平均値を求めた。

[0093] （１）手順１：２値化処理

マイクロスコープで撮影した画像をモノクロで解析ソフトに取り込み、画像のスケールの設定を２点間距離法で行った。次に、２値化処理にて「大津法」を選択し、閾値の設定を行った。最適な閾値は画像ごとに異なるため、元画像と見比べつつ、なるべく元の粒子の形状と一致するよう、閾値を選択した。

[0094] （２）手順２：２値化手補正

撮影した元画像と見比べつつ、粒子同士が重なっているもの、画面からはみ出ている粒子、不鮮明で輪郭がぼやけている粒子等、適切な測定結果が得られない粒子は削除し、測定対象から除外した。

[0095] （３）手順３：穴埋め

「穴埋め」のモードで、「近傍」は「８」を選択し、「穴埋め」を実行した。次に、再度、「２値画像手補正」にて元画像と比較を行い、正常に補正できているか確認した。正常に補正できていない場合は、再度手補正を行った。

[0096] （４）手順４：画像計測

削除画素数を「１００」に設定し、「近傍」は「８」を選定した後、「画像計測」を実行した。測定粒子１個毎に「長径」及び「短径」の計測結果が、パソコン上にて表示される。「長径」を「短径」で除した数値をアスペクト比とした。

[0097] ＜錠剤の評価方法＞

以下に示す方法を用いて、錠剤を作製し、各種評価を行った。

[0098] ［打錠用粉末の作製］

Ｖ型混合機（Ｖ－５、徳寿製作所）に以下のいずれかの配合の原料（滑沢剤であるステアリン酸マグネシウムを除く）を仕込み６０分間混合した。

[0099]

[表3]

	配合１	配合２	配合３	配合４
d-マレイン酸クロルフェニラミン	20ｇ	－	20ｇ	20ｇ
葉酸	－	4ｇ	－	－
セルロース組成物	200ｇ	200ｇ	200ｇ	200ｇ
マンニトール	1760ｇ	1776ｇ	1720ｇ	1770ｇ
ステアリン酸マグネシウム	20ｇ	20ｇ	60ｇ	10ｇ

[0100] 次いで、滑沢剤として、ステアリン酸マグネシウムを加え、５分間又は３０分間混合し、打錠用粉末（混合時間５分及び３０分）を得た。

[0101] ［錠剤の作製］

打錠用粉末（混合時間５分及び３０分）をロータリー打錠機（菊水製作所製、クリーンプレス　コレクト１２ＨＵＫ、１２本杵、ターンテーブル５４ｒｐｍ、オープンフィーダー使用、打圧７ｋＮ）で１０分間打錠し、Φ８ｍｍ－１２Ｒ　２００ｍｇ錠を得た。

[0102] ［評価１］

（錠剤硬度及び錠剤硬度低下率）

硬度測定用の錠剤は、ロータリー打錠機停止直前の３０秒間にサンプリングした錠剤を用いた。各錠剤に対して、打錠直後から２０時間以上４８時間以下経過した後に、その硬度を硬度計（ＤＲ．ＳＣＨＬＥＵＮＩＧＥＲ　Ｔａｂｌｅｔ　Ｔｅｓｔｅｒ　８Ｍ）で測定した。各打圧１０錠の平均値を錠剤の硬度とした。錠剤硬度が５５Ｎ以上であるものが良好であると評価した。

[0103] また、錠剤硬度低下率は、打錠用粉末（混合時間５分）作製した錠剤の硬度（Ｎ１）と打錠用粉末（混合時間３０分）で作製した錠剤の硬度（Ｎ２）の差から、以下の式を用いて求めた。

[0104] 錠剤硬度低下率（％）　＝　（１－Ｎ２／Ｎ１）×１００

[0105] ［評価２］

（活性成分の含有量ＣＶ値）

まず、活性成分の検量線を作成した。具体的には、吸光度計にて活性成分の吸収スペクトルを測定し、ピークトップの波長を元に検量線を作成した（

例：ｄ－マレイン酸クロルフェニラミン：２６４ｎｍ、葉酸：２９０ｎｍ）。

[0106] 次いで、活性成分の含有量ＣＶ値測定用の錠剤は打錠機停止直前の３０秒間にサンプリングした錠剤を用いた。錠剤１錠を精秤した後、１００ｍＬメスフラスコに入れて純水で１００ｍＬにメスアップした。得られた水溶液を樹脂フィルターにより濾過して不溶分を除去した後、濾液中の活性成分量を吸光度法により定量した。錠剤１錠中に含まれる活性成分の含有量を算出した。錠剤の場合は、合計１０個について、活性成分の含有量の平均値及び標準偏差を求めた。

[0107] 次いで、下式により、均一性の尺度である変動係数（「活性成分の含有量ＣＶ値」ともいう）を求めた。変動係数が低いほど、活性成分の含有量の均一性が良好であると評価した。

[0108] 活性成分の含有量ＣＶ値（％）＝([標準偏差]／[活性成分の含有量の平均値])×100

[0109] ［評価３］

（打錠障害）

上記「錠剤の作製」において、１０分間打錠後にロータリー打錠機の下杵を目視で点検し、杵の曇り（粉体の付着）を評価した。評価基準は、以下のとおりである。

[0110] （評価基準）

〇：粉末の付着なし

△：薄く粉体が付着し、曇った状態（杵表面の金属光沢が無い状態）である

×：粉体の付着がはっきり見える状態である

[0111] ［評価４］

（保存安定性（セルロース組成物と活性成分の反応性評価））

活性成分としてアミノフィリンを用い、セルロース組成物との反応性を以下のように評価した。

まず、セルロース組成物：アミノフィリン＝１：１（質量部）としてポリ袋で混合した粉体を静圧打錠機（打圧７ｋＮ、保持時間１０秒）で打錠し、φ１１．３ｍｍ、５００ｍｇの平錠を打錠した。

上記作製方法で得られた錠剤について、打錠直後に分光式色彩計（ＳＥ－２０００、日本電色工業製）を用いて、明るさ（Ｌ）、彩度（緑～赤）（ａ）、彩度（青～黄）（ｂ）の値を求めた。次いで、以下の式を用いて白色度を算出した。

[0112] 白色度 ＝ １００－［（１００－Ｌ）^{2}＋ａ^{2}＋ｂ^{2}］$^{0.5}$

[0113] また、打錠した錠剤はガラス瓶に入れて密封し、温度４０℃、湿度７５％ＲＨに設定した恒温恒湿機中で１ヶ月間保存し、保存後にも分光式色彩計で、Ｌ、ａ、ｂの値を測定し、上記式を用いて保存安定性試験後の白色度を算出した。

[0114] 打錠直後（保存前）と保存安定性試験後（保存後）の錠剤の白色度変化は、以下の式を用いて算出し、セルロース組成物と活性成分の反応性を白色度変化として求めた。

[0115] 白色度変化 ＝ 白色度（保存前）－白色度（保存後）

[0116] なお、白色度変化の絶対値が１０％を超えると、目視でも色の変化を視認できる程度であることから、白色度変化の絶対値が１０％以下のものを良好な保存安定性を有するものと評価した。

[0117] ＜湿フロックの調製＞

［調製例１］

（湿フロックＸの調製）

市販のパルプを細断したもの２ｋｇと、塩酸水溶液３０Ｌとを低速型攪拌機（池袋琺瑯工業（株）製、３０ＬＧＬ反応器（商品名））に入れ、攪拌しながら、加水分解し（反応条件：塩酸濃度０．５％、反応温度１２０℃、反応時間１．０時間、撹拌速度２２０ｒｐｍ）、酸不溶解性残渣を得た。得られた酸不溶解性残渣を濾液の電気伝導度が１００μＳ／ｃｍ未満になるまで純水で十分に洗浄した後、ろ過し、湿フロックＸを得た。湿フロックＸの平

均重合度を日本薬局方の結晶セルロースの確認試験（３）に記載された銅エチレンジアミン溶液粘度法により測定したところ、平均重合度は１７０であった。

[0118] ＜セロオリゴ糖抽出物の調製＞

湿フロックＸの調製において、酸不溶性残渣から分離した加水分解反応液の濾液を回収した。本濾液を強塩基性陰イオン交換樹脂を用いて中和し、エバポレータで濃縮し、不溶物（セロオリゴ糖）を析出させた。濃縮液がスラリー状になるまで濃縮し、濃縮液が乾固させない状態で濃縮を停止した。得られた濃縮液を氷冷し、ガラスフィルターを用いて吸引濾過し、ガラスフィルター上に残った不溶物を、さらに冷水で洗浄した。

洗浄した不溶物を真空減圧乾燥で乾燥させ、セロオリゴ糖抽出物を得た。

セロオリゴ糖抽出物の３糖から７糖までのセロオリゴ糖の含量は７２質量％であった。

[0119] ＜セルロース組成物の製造＞

［実施例１］

（セルロース粉末Ａの製造）

湿フロックＸを９０Ｌポリバケツに導入し、全固形分濃度が１０質量％になるように純水を加え、スリーワンモータで分散し、分散液３０ｋｇを調製した。分散液を攪拌しながら、アンモニア水で中和し（中和後ｐＨ７．５以上８．０以下）、セロオリゴ糖抽出物（３糖から７糖までのセロオリゴ糖の割合７２％）５．５６ｇを加えて撹拌し、噴霧乾燥して（乾燥条件：分散液供給速度６ｋｇ／時間、入口温度１８０℃以上２２０℃以下、出口温度５０℃以上７０℃以下）、セルロース組成物Ａを得た。得られた粉末の水可溶物は１１．３ｍｇ、３糖から７糖までのセロオリゴ糖の含量は７．５ｍｇ、水可溶物に対する３～７糖の割合は６６質量％であった。

[0120] ［実施例２］

（セルロース組成物Ｂの製造）

湿フロックＸを９０Ｌポリバケツに導入し、全固形分濃度が１０質量％に

なるように純水を加え、スリーワンモータで分散し、分散液３０ｋｇを調製した。分散液を攪拌しながら、アンモニア水で中和し（中和後ｐＨ７．５以上８．０以下）、セロオリゴ糖抽出物（３糖から７糖までのセロオリゴ糖の割合７２％）３．３９ｇを加えて撹拌し、噴霧乾燥して（乾燥条件：分散液供給速度６ｋｇ／時間、入口温度１８０℃以上２２０℃以下、出口温度５０℃以上７０℃以下）、セルロース組成物Ｂを得た。得られた粉末の水可溶物は７．８ｍｇ、３糖から７糖までのセロオリゴ糖の含量は５．０ｍｇ、水可溶物に対する３～７糖の割合は６４質量％であった。

[0121] ［実施例３］

（セルロース組成物Ｃの製造）

実施例２で得られたセルロース組成物Ｂ　８００ｇを高速撹拌造粒機に仕込み、造粒し、流動層で乾燥後、５００μｍの篩で篩過し、セルロース組成物Ｃを得た（造粒条件：加水量６００ｇ、造粒時間２０分、メインブレード４００ｒｐｍ、クロススクリュー５００ｒｐｍ；乾燥条件：乾燥温度８０℃）。得られた粉末の水可溶物は７．４ｍｇ、３糖から７糖までのセロオリゴ糖の含量は４．７ｍｇ、水可溶物に対する３～７糖の割合は６４質量％であった。

[0122] ［実施例４］

（セルロース組成物Ｄの製造）

実施例２で得られたセルロース組成物Ｂをジェットミル粉砕機で粉砕し、セルロース組成物Ｄを得た。得られた粉末の水可溶物は８．９ｍｇ、３糖から７糖までのセロオリゴ糖の含量は５．８ｍｇ、水可溶物に対する３～７糖の割合は６５質量％であった。

[0123] ［実施例５］

（セルロース組成物Ｅの製造）

湿フロックＸを９０Ｌポリバケツに導入し、全固形分濃度が１０質量％になるように純水を加え、スリーワンモータで分散し、分散液３０ｋｇを調製した。分散液を攪拌しながら、アンモニア水で中和し（中和後ｐＨ７．５以

上８．０以下）、セロオリゴ糖抽出物（３糖から７糖までのセロオリゴ糖の割合７２％）２．５２ｇを加えて撹拌し、噴霧乾燥して（乾燥条件：分散液供給速度６ｋｇ／時間、入口温度１８０℃以上２２０℃以下、出口温度５０℃以上７０℃以下）、セルロース組成物Ｅを得た。得られた粉末の水可溶物は６．４ｍｇ、３糖から７糖までのセロオリゴ糖の含量は４．０ｍｇ、水可溶物に対する３～７糖の割合は６２質量％であった。

[0124] ［比較例１］

（セルロース組成物Ｆの製造）

湿フロックＸを９０Ｌポリバケツに導入し、全固形分濃度が１０質量％になるように純水を加え、スリーワンモータで分散し、分散液３０ｋｇを調製した。分散液を攪拌しながら、アンモニア水で中和し（中和後ｐＨ７．５以上８．０以下）、セロオリゴ糖抽出物は加えず、噴霧乾燥して（乾燥条件：分散液供給速度６ｋｇ／時間、入口温度１８０℃以上２２０℃以下、出口温度５０℃以上７０℃以下）、セルロース組成物Ｆを得た。得られた粉末の水可溶物は２．４ｍｇ、３糖から７糖までのセロオリゴ糖の含量は１．１ｍｇ、水可溶物に対する３～７糖の割合は４６質量％であった。

[0125] ［比較例２］

（セルロース組成物Ｇの製造）

湿フロックＸを９０Ｌポリバケツに導入し、全固形分濃度が１０質量％になるように純水を加え、スリーワンモータで分散し、分散液３０ｋｇを調製した。分散液を攪拌しながら、アンモニア水で中和し（中和後ｐＨ７．５以上８．０以下）、セロオリゴ糖抽出物（３糖から７糖までのセロオリゴ糖の割合７２％）７．２９ｇを加えて撹拌し、噴霧乾燥して（乾燥条件：分散液供給速度６ｋｇ／時間、入口温度１８０℃以上２２０℃以下、出口温度５０℃以上７０℃以下）、セルロース組成物Ｇを得た。得られた粉末の水可溶物は１４．１ｍｇ、３糖から７糖までのセロオリゴ糖の含量は９．５ｍｇ、水可溶物に対する３～７糖の割合は６８質量％であった。

[0126] 実施例及び比較例で得られた各セルロース組成物について、上記記載の方

法を用いて、各種物性を測定し、錠剤を作製した後、各評価を行なった。物性の測定結果を表４に、評価結果を表５に示す。なお、表５において、「ｄ－ＭＣ」はｄ－マレイン酸クロルフェニラミンである。

[0127] [表4]

			実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	比較例1	比較例2
セルロース組成物			A	B	C	D	E	F	G
組成	水可溶物の含有量	[mg]	11.3	7.8	7.4	8.9	6.4	2.4	14.1
	セロオリゴ糖（3～7糖）の含有量	[mg]	7.5	5.0	4.7	5.8	4.0	1.1	9.5
	水可溶物に対するセロオリゴ糖（3～7糖）の割合	[質量%]	66	64	64	65	62	46	68
物性	平均粒子径	[μm]	62	59	134	26	56	53	65
	ゆるみ嵩密度	[g/mL]	0.23	0.26	0.31	0.15	0.27	0.29	0.19
	かため嵩密度	[g/mL]	0.42	0.41	0.41	0.32	0.40	0.41	0.39
	圧縮率	[-]	45	36	25	53	32	30	51
	一次粒子相当粒径	[μm]	24	23	20	24	23	22	23
	L/D	[-]	2.3	2.2	1.9	2.7	2.1	2.1	2.4
	活性成分との反応性	[%]	-8	-5	-4	-6	-4	-3	-11

[0128] [表5]

				実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	比較例1	比較例2
セルロース組成物				A	B	C	D	E	F	G
錠剤の組成	配合			配合1	配合1	配合1	配合1	配合1	配合1	配合1
	活性成分			d-MC	d-MC	d-MC	d-MC	d-MC	d-MC	d-MC
	活性成分の含有量		[質量%]	1	1	1	1	1	1	1
	セルロース組成物の含有量		[質量%]	10	10	10	10	10	10	10
	マンニトールの含有量		[質量%]	88	88	88	88	88	88	88
	滑沢剤の含有量		[質量%]	1	1	1	1	1	1	1
評価	5分	錠剤硬度	[N]	78	67	60	96	65	56	84
		活性成分の含有量CV値	[質量%]	1.9	1.7	1.3	2.0	1.6	1.5	2.5
		打錠障害	[-]	○	○	○	○	○	○	○
	30分	錠剤硬度	[N]	75	62	55	90	58	47	82
		活性成分の含有量CV値	[質量%]	1.8	1.7	1.4	1.7	2.0	3.5	2.4
		打錠障害	[-]	○	○	○	○	○	○	○
	錠剤硬度の低下率		[%]	3.8	7.5	8.3	6.3	10.8	16.1	2.4

[0129] 表４～５から、セルロース組成物５ｇ中の３糖から７糖までのセロオリゴ糖の含有量が４．０ｍｇ以上７．５ｍｇ以下であるセルロース組成物Ａ～Ｅ（実施例１～５）では活性成分との反応性が抑制され、当該セルロース組成物を用いた錠剤では、錠剤硬度、錠剤硬度の低下率及び活性成分の含有量ＣＶ値が良好であり、成形時の打錠障害が抑制されていた。

[0130] これに対して、セルロース組成物５ｇ中の３糖から７糖までのセロオリゴ糖の含有量が４．０ｍｇ未満であるセルロース組成物Ｆ（比較例１）では活性成分との反応性は低いものの、当該セルロース組成物を用いた錠剤では、錠剤硬度、錠剤硬度の低下率、活性成分の含有量ＣＶ値が良好なものは得られなかった。

セルロース組成物５ｇ中の３糖から７糖までのセロオリゴ糖の含有量が７．５ｍｇ超であるセルロース組成物Ｇ（比較例２）を用いた錠剤では、錠剤硬度、錠剤硬度の低下率が良好なものの、セルロース組成物と活性成分との反応性、錠剤の活性成分の含有量ＣＶ値が不良であった。

[0131] ［実施例６～８］

実施例２で得られたセルロース組成物Ｂを用いて、上記方法により以下の表６に示す配合の錠剤を作製した後、各評価を行なった。結果を表６に示す。なお、表６において、「ｄ－ＭＣ」はｄ－マレイン酸クロルフェニラミンである。

[0132]

[表6]

				実施例6	実施例7	実施例8
セルロース組成物				B	B	B
錠剤の組成		配合		配合3	配合4	配合2
		活性成分		d-MC	d-MC	葉酸
		活性成分の含有量	[質量%]	1	1	0.2
		セルロース組成物の含有量	[質量%]	10	10	10
		マンニトールの含有量	[質量%]	86	88.5	88.8
		滑沢剤の含有量	[質量%]	3	0.5	1
評価	5分	錠剤硬度	[N]	62	68	66
		活性成分の含有量CV値	[質量%]	2.0	1.7	2.0
		打錠障害	[-]	○	△	○
	30分	錠剤硬度	[N]	57	65	62
		活性成分の含有量CV値	[質量%]	1.7	1.7	1.9
		打錠障害	[-]	○	△	○
	錠剤硬度の低下率		[%]	8.1	4.4	6.1

[0133] 表６から、滑沢剤の含有量が０．３質量％以上５質量％以下である錠剤（実施例６～８）では、錠剤硬度、錠剤硬度の低下率、活性成分の含有量ＣＶ値、及び成形時の打錠障害が全て良好であった。

また、セルロース組成物Ｂを用いた、滑沢剤の含有量が異なる錠剤（実施例２、６及び７）の比較から、滑沢剤の含有量の増加により、成形時の打錠障害がより抑制される傾向がみられた。

一方で、滑沢剤の含有量の減少により、錠剤硬度、錠剤硬度の低下率がより良好になる傾向がみられた。

産業上の利用可能性

[0134] 本実施形態のセルロース組成物によれば、硬度が良好であり、且つ、活性成分の含有量の偏り及び成形時の打錠障害が抑制された、セルロース組成物を提供することができる。本実施形態の錠剤は、前記セルロース組成物を含み、硬度が良好であり、且つ、活性成分の含有量の偏り及び成形時の打錠障害が抑制されている。