

## 直接的レニン阻害剤ラジレス®錠の物理薬剤学的特性に対する温度と湿度の影響

中村有貴,<sup>a</sup> 中島孝則,<sup>\*,a</sup> 岩田政則,<sup>b</sup> 林 祥弘,<sup>c</sup> 高山幸三,<sup>c</sup>  
齋藤 博,<sup>a</sup> 佐古兼一,<sup>a</sup> 松田佳和,<sup>a</sup> 木村正幸<sup>a</sup>

**Influence of Temperature and Humidity on Physico-pharmaceutical  
Characteristics of Rasilez® Tablets**

Yuki Nakamura,<sup>a</sup> Takanori Nakajima,<sup>\*,a</sup> Masanori Iwata,<sup>b</sup>

Yoshihiro Hayashi,<sup>c</sup> Kozo Takayama,<sup>c</sup> Hiroshi Saito,<sup>a</sup>

Ken-ichi Sako,<sup>a</sup> Yoshikazu Matsuda,<sup>a</sup> and Masayuki Kimura<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Clinical Pharmacy Educational Center, Nihon Pharmaceutical University; Komuro 10281,

Ina, Kita-adachi-gun, Saitama 362-0806, Japan; <sup>b</sup>Department of Clinical Pharmaceutics,

Yokohama College of Pharmacy; Matano-cho 601, Totsuka-ku, Yokohama 245-0066,

Japan; and <sup>c</sup>Department of Pharmaceutics, Hoshi University;

Ebara 2-4-41, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8501, Japan.

(Received October 18, 2013; Accepted December 27, 2013)

Rasilez® tablets (RTs) contain the active ingredient aliskiren, which is a direct renin inhibitor of the renin-angiotensin system and used for the treatment of hypertension. We examined the influence of temperature and humidity on the physico-pharmaceutical characteristics (mass, volume, hardness, elution) of RTs. The RTs were preserved under conditions in which the temperature and humidity were altered using the second-order spherical composite experimental design for multi-objective problems. The characteristics of RTs were influenced more by the humidity than temperature, and differed markedly with over 55% relative humidity (RH). The mass and volume were increased with increasing humidity, and the tablets swelled. The hardness after vacuum-drying of the tablets, which preserved moisture conditions, was increased. Semitransparent particles were observed in the cross-section of the drying tablets in which aliskiren crystal forms were changed to amorphous forms. The mean dissolution time (MDT) of tablets was reduced with increasing humidity. The critical relative humidity (CRH) of the tablets was 36.1% RH at 30°C. These results suggest that RTs, on moisture absorption, showed changes in not their appearance and hardness, but also in crystal forms and the elution characteristics of aliskiren.

**Key words**—Rasilez® tablet; moisture absorption; physico-pharmaceutical characteristic

## 緒 言

ラジレス®錠 150 mg (ラジレス錠) の有効成分であるアリスキレンフマル酸塩 (アリスキレン) は、腎臓の傍糸球体細胞から分泌される酵素のレニンを直接的に阻害することで、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系 (renin-angiotensin-aldosterone system; RAA 系) を抑制し、降圧効果を示す。<sup>1)</sup> アリスキレンはすべてのアンジオテンシンペプチドの合成を抑制し、RAA 系全体を十分に抑制すること

ができるため、<sup>1)</sup> 高血圧治療を開始する患者や従来のアンジオテンシン変換酵素 (angiotensin converting enzyme; ACE) 阻害薬やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (angiotensin II receptor blocker; ARB) による治療で十分な降圧効果が得られなかった患者にとって有用な薬剤であると言える。

一方、ラジレス錠は吸湿性が高く、PTP シートから取り出して調剤してはならないという取り扱い上の制約がある。<sup>1)</sup> 高血圧治療を要する患者の中には多剤を服用している高齢者も多く、服薬コンプライアンス向上のために一包化を必要とする患者も少なくない。現在のところ、本製剤は一包化不可と捉えられているが、吸湿安定性に関する詳細な情報があれば、調剤を行う際並びに保管をする上で大変有

The authors declare no conflict of interest.

<sup>a</sup>日本薬科大学臨床薬学教育センター, <sup>b</sup>横浜薬科大学臨床薬剤学研究室, <sup>c</sup>星薬科大学薬剤学教室

\*e-mail: t.nakajima@nichiyaku.ac.jp

効と考えられる。そこで本研究では、本製剤の物理薬剤学的特性への温度と湿度が与える影響について検討した。

## 方 法

**1. 試薬類** 試料としてラジレス®錠 150 mg (アリスキレンフマル酸塩として 150 mg) (ノバルティス ファーマ社)、製造ロット番号が、P0012, P0015 及び P0030 の製剤を使用した。その他の試薬類は、すべて特級品を使用した。

**2. 製剤の保存条件** 製剤の物理薬剤学的特性に影響を与える要因として温度と湿度を挙げた。測定にあたり PTP 包装から取り出した製剤は、秤量瓶に入れ、直ちに卓上型恒湿恒温器 LH21-11M (ナガノサイエンス㈱) 内で 24 時間保存した。保存条件は、中心複合実験計画法<sup>2,3)</sup>に準拠し、温度 (X1, 25–65°C) と相対湿度 [X2, 30–80% relative humidity (RH)] の 2 要因を同時に変化させて設定した (Table 1)。

### 3. 測定項目

**3-1. 質量比** 製剤の質量は、電子天秤 (ザルトリウス社) を用いて測定した。測定は 5 回行い、保存前の製剤の質量に対する保存後の製剤の質量の比として求めた。

**3-2. 体積比** デジタルノギス 100 mm DT-100 (新潟精機社) を用いて測定した直径及び厚みから算出した円柱形を製剤の体積と仮定した。製剤の保存前の体積に対する保存後の体積の比を求めた。測定は 5 回行った。

**3-3. 硬度** 製剤の硬度は、保存 24 時間後の

製剤をコンパクトエアーポンプ NUP-2 (アズワン㈱) にて減圧した真空デシケータ内で 3 日間減圧乾燥した製剤を使用し、モンサント型硬度計 (ミナトメディカル㈱) を用いて 5 回の測定を行った。

**3-4. 溶出試験** 溶出試験は、溶出試験器 NTR-6200A (富山産業株式会社) を用い、第十六改正日本薬局方の回転バスケット法に準拠して実施した。ラジレス錠のインタビューフォームに従い、回転数は 100 回転/分、溶出液は 0.01 mol/L 塩酸試液 500 mL、温度は  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$  とした。保存 24 時間後の製剤をそのまま用い、経時的 (5, 10, 20, 30, 60 及び 120 分後) に溶出液を 2 mL 採取し、測定試料とした。溶出液採取後は、直ちに同量の 0.01 mol/L 塩酸試液を補充した。試料液中のアリスキレン含量は吸光度測定法 (測定波長 279 nm) を用いて定量した。なお、PTP 包装から取り出した直後のラジレス錠をコントロールとし、測定は 6 回行った。500 mL の溶出液中で 2 時間溶解させた溶液のアリスキレン濃度を  $300 \mu\text{g/mL}$  として検量線を作成し、見かけの濃度を算出した。測定は 6 回行い、得られた値からモーメント解析により溶出速度-時間曲線下面積 (area under the dissolution-time curve; ADT) 及び平均溶出時間 (mean dissolution time; MDT) を求めた。

**3-5. 製剤の断面変化** 硬度測定により破断した製剤断面を、実体顕微鏡 SZ61、顕微鏡デジタルカメラ DP12 (オリンパス㈱) を用いて撮影し、観察した。

**3-6. 示差走査熱量測定** 製剤の示差走査熱量測定 (differential scanning calorimetry; DSC) は、Thermo plus DSC8230 (株式会社リガク) を用いた。測定は、保存 24 時間後の製剤を真空デシケータ内で 3 日間減圧乾燥したのち、乳鉢及び乳棒を用いて製剤を粉碎、篩下した試料 5 mg を用い、基準試料として酸化アルミニウム、昇温範囲は 30–150°C、昇温速度は  $5^\circ\text{C}/\text{分}$  にて測定した。

**3-7. 粉末 X 線回折測定** 製剤の粉末 X 線回折測定は、X-RAY DIFFRACTOMETER RINT-1400 (株式会社リガク) を用いた。測定は、保存 24 時間後の製剤を真空デシケータ内で 3 日間減圧乾燥したのち、乳鉢及び乳棒を用いて粉碎、篩下したものを試料とし、電流 60 mA、電圧 150 V、回折角度  $5-30^\circ$ 、スキャン速度  $2.0^\circ/\text{分}$  の条件で行った。

Table 1. Experimental Design of Two Factors and Physical Units

Conditions	X1	X2	Temp. (°C)	RH (%)
C1	0	$\sqrt{2}$	45.0	80
C2	1	1	59.1	73
C3	$\sqrt{2}$	0	65.0	55
C4	1	-1	59.1	37
C5	0	$-\sqrt{2}$	45.0	30
C6	-1	-1	30.9	37
C7	$-\sqrt{2}$	0	25.0	55
C8	-1	1	30.9	73
C9	0	0	45.0	55

X1: temperature (Temp.), X2: relative humidity (RH).

**3-8. 臨界相対湿度の測定** 製剤を 30℃ の温度下, 40%RH, 55%RH, 70%RH, 85%RH に設定した卓上型恒湿恒温器 LH21-11M (ナガノサイエンス㈱) 中に保存し, 経時的 (0, 24, 48 及び 72 時間) に電子天秤 (ザルトリウス社) にて質量を測定した. 各試料について, 試験開始前の質量に対する保存後の質量の増加率を求めた. 測定は 5 回行い, その平均値から, 寺岡ら<sup>4)</sup>の手法に従い, 吸湿等温線より, 臨界相対湿度 (critical relative humidity; CRH) を求めた.

**3-9. 統計学的処理** 溶出パラメータの算出は, 山岡ら<sup>5)</sup>の方法に従った. また, 重回帰分析及びその他の統計学的処理は, 高山ら<sup>2)</sup>のプログラムを用いた. 重回帰分析にあたり, 各特性値を 2 元 2 次多項式によって予測した.

## 結 果

**1. 物理薬剤学的特性値及び予測式** 各保存条件下 (C1-C9) における製剤の物理薬剤学的特性値を Table 2 に示す. 説明因子である温度を X1, 相対湿度を X2 とし, 実測値を基に重回帰分析で得られた各保存条件 (C1-C9) における保存 24 時間後の各特性の予測式 (重回帰式) を Table 3 に示す. 各特性の重相関係数は 0.9915 (質量比), 0.9728 (体積比), 0.8914 (硬度), 0.9003 (ADT) 及び 0.9643 (MDT) となり, いずれも高値を示した.

**2. 質量比** 実験領域内における各条件の質量比は C5 において最低値  $0.989 \pm 0.010$  を示し, C1 において最高値  $1.099 \pm 0.005$  を示した (Table 2). Table 3 で示した予測式 (Y1) を視覚的に捉えることを目的に, 保存 24 時間後の温度及び相対湿度と

製剤の質量比との関係を 3 次元グラフで示した (Fig. 1). その結果, 質量比は温度により大きく変化せず, むしろ湿度の上昇に伴い増加した.

**3. 体積比** 実験領域内における各条件の体積比は, C5 並びに C6 において最低値  $1.00 \pm 0.00$ ,  $1.00 \pm 0.01$  を示し, C1 と C2 においてそれぞれ最高値 ( $1.16 \pm 0.02$ ,  $1.16 \pm 0.03$ ) を示した (Table 2). Table 3 で示した予測式 (Y2) を視覚的に捉えることを目的に, 保存 24 時間後の温度及び相対湿度と製剤の体積比との関係を 3 次元グラフで示した (Fig. 2). その結果, 湿度の上昇に伴い体積比は増加した. また, 低湿条件下では温度による体積比の変化はほとんど認められなかったが, 高湿条件下では温度の上昇に伴い体積比は増加した.

**4. 硬度** 実験領域内における各条件の硬度の測定値は, C7 において最低値  $10.4 \pm 0.5$  kg を示し, C4 において最高値  $28.4 \pm 1.7$  kg を示した (Table 2).

Table 3. Correlation of Various Physico-pharmaceutical Characteristics under Storage Conditions for 24 h

Coefficient	Y1	Y2	Y3	Y4	Y5
a	—	—	-3.6735	-7.297	—
b	0.0073	0.0128	-2.4141	-14.151	-0.0553
c	0.0022	0.0200	3.9866	4.127	0.0391
d	0.0362	0.0586	3.1619	-18.501	-0.0812
e	0.0039	0.013	-3.8005	4.394	-0.0291
f	1.0298	1.0553	26.6589	336.369	0.3114
r	0.9915	0.9728	0.8914	0.9003	0.9643
F	578.37*	176.22*	30.17*	41.05*	162.67*

$$Y = aX_1^2 + bX_2^2 + cX_1 + dX_2 + eX_1X_2 + f$$

X1: temperature (°C), X2: Relative Humidity (RH), Y1: Weight Ratio, Y2: Volume Ratio, Y3: Hardness, Y4: ADT, Y5: MDT, r: Multiple Correlation Coefficient, F: F value, \* $p < 0.001$ .

Table 2. Various Physico-pharmaceutical Characteristics under Storage Conditions for 24 h

Conditions	Weight Ratio	Volume Ratio	Hardness (kg)	ADT ( $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ )	MDT (h)
C1	$1.099 \pm 0.005$	$1.16 \pm 0.02$	$25.3 \pm 1.6$	$279 \pm 26$	$0.088 \pm 0.026$
C2	$1.078 \pm 0.005$	$1.16 \pm 0.03$	$24.9 \pm 1.1$	$305 \pm 10$	$0.162 \pm 0.026$
C3	$1.031 \pm 0.004$	$1.09 \pm 0.02$	$23.0 \pm 2.6$	$330 \pm 1$	$0.401 \pm 0.015$
C4	$1.003 \pm 0.002$	$1.01 \pm 0.00$	$28.4 \pm 1.7$	$330 \pm 1$	$0.380 \pm 0.006$
C5	$0.989 \pm 0.010$	$1.00 \pm 0.00$	$13.2 \pm 0.8$	$335 \pm 5$	$0.322 \pm 0.034$
C6	$1.005 \pm 0.002$	$1.00 \pm 0.01$	$13.8 \pm 0.8$	$336 \pm 2$	$0.284 \pm 0.011$
C7	$1.027 \pm 0.002$	$1.02 \pm 0.01$	$10.4 \pm 0.5$	$311 \pm 8$	$0.233 \pm 0.016$
C8	$1.065 \pm 0.002$	$1.10 \pm 0.01$	$25.5 \pm 0.5$	$293 \pm 3$	$0.183 \pm 0.009$
C9	$1.031 \pm 0.002$	$1.05 \pm 0.00$	$26.7 \pm 1.3$	$336 \pm 4$	$0.308 \pm 0.012$

Data represent the mean  $\pm$  S.D. Weight Ratio, Volume Ratio, and Hardness;  $n=5$ , ADT and MDT;  $n=6$ .

Table 3 で示した予測式 (Y3) を視覚的に捉えることを目的に、保存 24 時間後の温度及び相対湿度と製剤の硬度との関係を 3 次元グラフで示した (Fig. 3). その結果、硬度は温度並びに湿度の影響を受け、それらが上昇するに従って硬度も増加すること

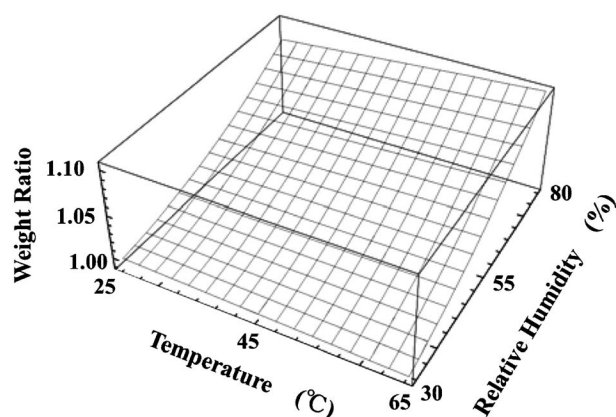


Fig. 1. Three-dimensional Diagrams of Weight Ratio Based on Temperature and Relative Humidity for Storage

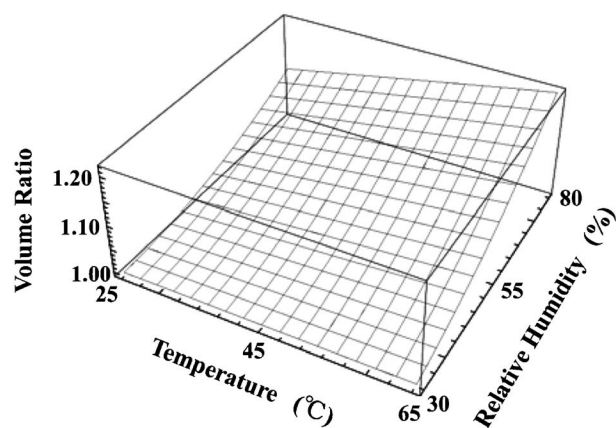


Fig. 2. Three-dimensional Diagrams of Volume Ratio Based on Temperature and Relative Humidity for Storage

が認められた. 一方、製剤の断面を顕微鏡下観察すると、PTP シートから取り出した直後の製剤では白色の細かい粒子が、高湿条件下 (C1) 保存後の製剤では半透明の粒子塊が確認された (Fig. 4).

**5. 溶出試験** 薬物溶出性のパラメータである、溶出速度-時間曲線下面積 (ADT) 及び平均溶出時間 (MDT) の実験領域内における測定値はそれぞれ  $279 \pm 26$  (C1)– $336 \pm 2 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$  (C6),  $336 \pm 4 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$  (C9) 及び  $0.088 \pm 0.026$  (C1)– $0.401 \pm 0.015$  h (C3) であった (Table 2). Table 3 で示した予測式 (Y4, Y5) を視覚的に捉えることを目的に、保存 24 時間後の温度及び相対湿度と製剤の ADT との関係並びに保存 24 時間後の温度及び相対湿度と製剤の MDT との関係を 3 次元グラフで示した (Figs. 5 and 6). その結果、ADT は温度による大きな変化は認められず、湿度の上昇に伴い値が減少した. また、MDT の値は低湿条件下において温度依存的に増加した. さらに MDT は湿度の上昇に

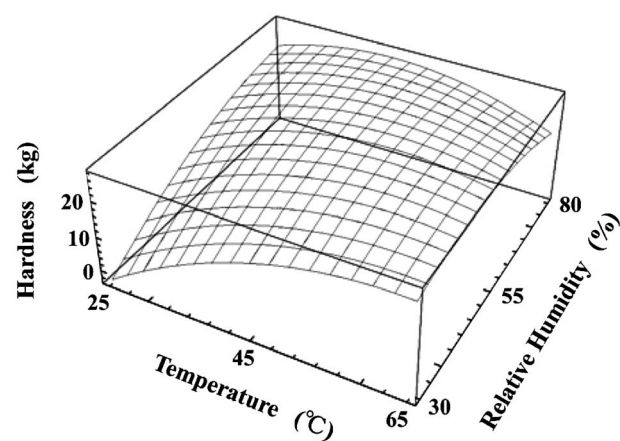


Fig. 3. Three-dimensional Diagrams of Hardness Based on Temperature and Relative Humidity after Storage for 24 h

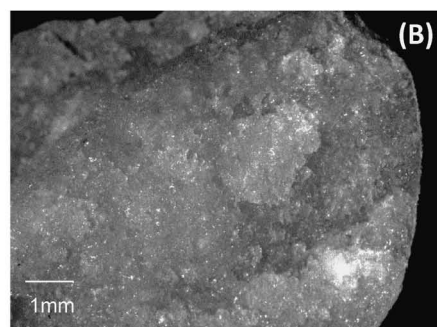
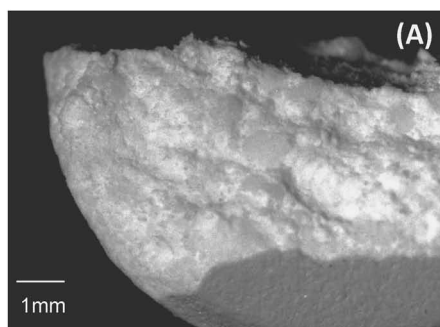


Fig. 4. Microscopic View of Cross-section of Rasilez® Tablets before (A) and after (B) Storage at 45°C-80%RH for 24 h

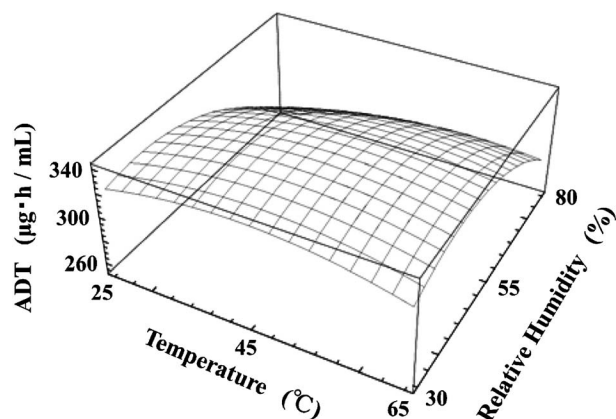


Fig. 5. Three-dimensional Diagrams of ADT Based on Temperature and Relative Humidity for Storage

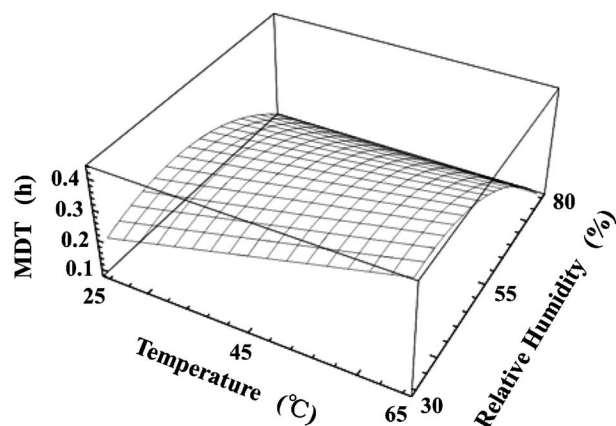


Fig. 6. Three-dimensional Diagrams of MDT Based on Temperature and Relative Humidity for Storage

伴い値が減少した。

**6. DSC 及び粉末 X 線回折** 製剤中アリスキレンの結晶形を確認するため DSC 及び粉末 X 線回折の測定を行った。45°C 条件下、30% RH、55% RH、80% RH の湿度環境で 24 時間保存した各製剤を減圧乾燥させた試料に関する DSC 曲線及び粉末 X 線回折図形を Fig. 7 及び Fig. 8 に示す。アリスキレンの融点は 95–104°C である。<sup>1)</sup> DSC 測定の結果、30% RH の試料を用いた場合のみ、アリスキレンのものと考えられる吸熱ピークが 100°C 付近に観察され [Fig. 7(A)], 55% 以上の湿度環境下では同様の吸熱ピークは観察されなかった [Figs. 7(B) and (C)]。粉末 X 線回折では、30% RH [Fig. 8(A)] に比べ 55% RH と 80% RH [Figs. 8(B) and (C)] では 5–20° 付近の鋭い回折ピークが消失し、ブロードな回折パターンとなった。

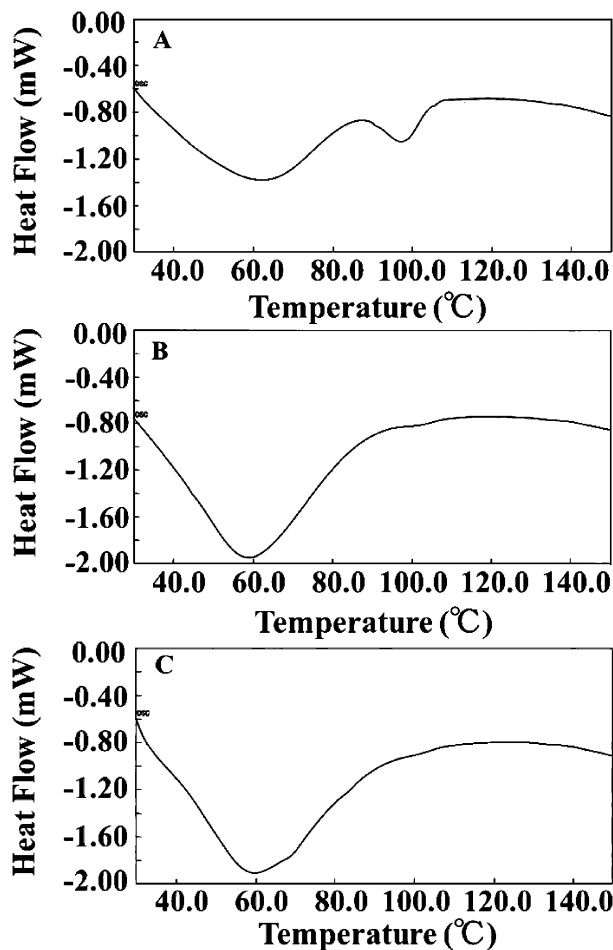


Fig. 7. DSC Curves of Rasilez® Tablets after Storage for 24 h under Various Conditions

(A) 45°C-30% RH, (B) 45°C-55% RH, (C) 45°C-80% RH.

**7. 臨界相対湿度の測定** 30°C 条件下、40% RH (A)、55% RH (B)、70% RH (C)、85% RH (D) の湿度環境で保存した製剤について、経時的な質量増加率を求めた (Fig. 9)。各条件における質量増加率は、湿度の上昇に伴って増加し、24 時間後にそれぞれ (A)  $1.60 \pm 0.23\%$ 、(B)  $3.38 \pm 0.33\%$ 、(C)  $6.65 \pm 0.21\%$ 、(D)  $11.34 \pm 0.56\%$  となり、それ以降ほぼ一定となった (Fig. 9)。ついで CRH を求めるために、原点と 24 時間値を通る直線の傾きから吸湿速度定数を求め、その値を各相対湿度に対してプロットした結果、良好な直線関係が得られた (Fig. 10)。得られた直線の回帰式を求めたところ  $y = 0.009x - 0.3248$  ( $R^2 = 0.9614$ ) となり、この式に吸湿速度 = 0 を外挿して計算した結果、本製剤の CRH は 36.1% RH であった。

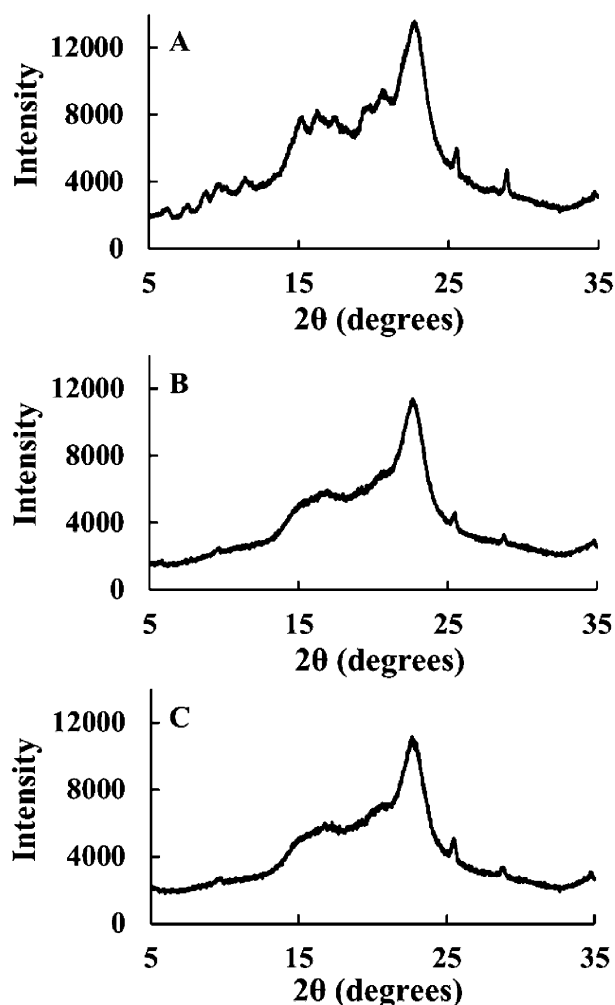


Fig. 8. X-ray Powder Diffraction Patterns of Rasilez® Tablets after Storage for 24 h under Various Conditions (A) 45°C-30%RH, (B) 45°C-55%RH, (C) 45°C-80%RH.

## 考 察

ラジレス錠の物理薬剤学的性質に与える温度と湿度の影響について重回帰分析より得られた予測式を用いて検討を行ったところ、温度よりも湿度が与える影響の方が大きく、特に 55%RH 以上で顕著であることが示された。質量比並びに体積比に対する影響においては、温度よりも湿度の上昇に伴って変化し、45°C-80%RH 条件下では質量は約 9.9%、体積は約 16%増加していた (Table 2)。この質量比と体積比について単相関分析を行うと相関係数は 0.901 と強い相関性が認められ、両者は同様の挙動を示すことが示唆された。これは製剤が湿度の上昇に伴って吸湿し膨張したと考えられ、肉眼的にも製

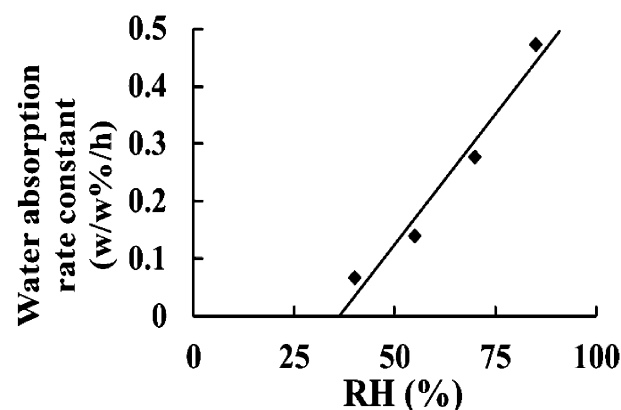


Fig. 10. Effect of Relative Humidity on the Water Absorption Rate Constant under Various Conditions

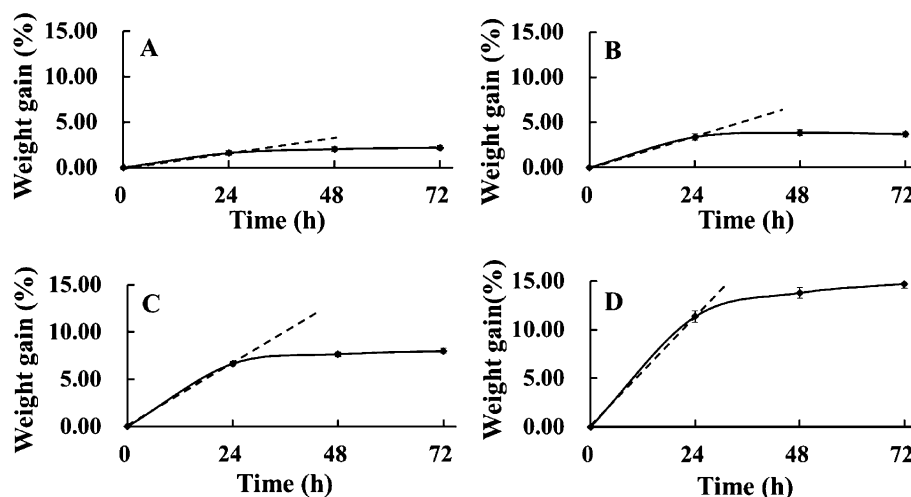


Fig. 9. Changes in Weight of Rasilez® Tablets under Various Humidity Conditions at 30°C (A) 40%RH, (B) 55%RH, (C) 70%RH, (D) 85%RH.

剤の外観が膨らんでいることが観察された。このとき製剤は著しく軟化しており、55%RH以上の湿度条件下では硬度を測定することが不可能であった。そこで硬度については、各条件にて保存した製剤を減圧乾燥したのち測定を行った。その結果、概ね温度45°C以上、湿度55%RH以上の条件で硬度が増大しており、吸湿軟化した製剤を減圧乾燥させることにより硬度が増大することが認められた (Table 2 and Fig. 3)。この硬度が増大した製剤の断面を観察すると半透明の粒子塊が観察された (Fig. 4)。これは吸湿後乾燥させたことにより、主薬の結晶形が変化し製剤添加物と架橋構造を形成したことによると考えられるが、この点については今後詳細な検討が必要である。DSC測定において55%RH以上の湿度条件下で保存された製剤では、アリスキレンの吸熱ピークが消失したこと (Fig. 7)、粉末X線回折においても55%RH以上の湿度条件下で保存された製剤では、回折ピークが変化しブロードな回折パターンとなったこと (Fig. 8) から、吸湿した製剤中においてアリスキレンの結晶形が非晶質へと変化したことが示唆された。また溶出試験において、ADT並びにMDTの値は湿度依存的に減少し、製剤の吸湿によりアリスキレンの溶出が早くなっていることが認められた (Figs. 5 and 6)。一般的に薬物は、非晶質になることによって溶解性が高まることが知られており、<sup>6)</sup> この現象は製剤中のアリスキレンが吸湿により非晶質へと変化する、製剤からの溶出性が高まった可能性が示唆される。また一般的に、25°CでCRHが50%RH以下の物質が吸湿性物質と見なされている。<sup>4)</sup> 本製剤の30°CにおけるCRHは36.1%RHであったこと (Fig. 10) から、ラジレス錠は極めて吸湿性の高い製剤であることが確認された。

本研究よりラジレス錠の吸湿は、単に製剤の外観や硬度が変化するだけでなく、主薬の結晶形や製剤

の溶出性も変化させることから、アリスキレンの吸収速度や血中濃度にも影響を与えると考えられる。したがって本製剤を薬剤師が調剤する際には、温度や湿度による影響を十分に考慮した取り扱いが必要であることはもとより、他の医療従事者や患者に対して製剤学的観点に基づいた本製剤の取り扱い、特に薬剤の保管方法について十分なアドバイスを行うことも肝要と考える。また高齢者にとって多種類の製剤を一包化することは、アドヒアランスの向上にもつながる重要なサービスと言える。今後はラジレス錠の一包化における調剤条件や保管方法について、検討していくことが必要と考える。

吸湿性が高いといわれる製剤が多く上市されているが、その特性値に関する詳細な情報は、一般的にインタビューフォームには記載されていない。本研究のように製剤の吸湿に伴う物理薬学的性質の変化について報告を行うことは、臨床現場の薬剤師が科学的知識に基づいて製剤を取り扱う際の重要な情報源となり得る。

## REFERENCES

- 1) Rasilez® Tablets 150 mg, Interview Form, Novartis Pharma K.K., April 2011.
- 2) Takayama K., Nagai T., *Int. J. Pharm.*, **74**, 115–126 (1991).
- 3) Iwata M., Shirotake S., Huang C.-C., Machida Y., Nagai T., *J. Nippon Hosp. Pharm. Assoc.*, **20**, 273–278 (1994).
- 4) Teraoka R., Matsuda Y., Sugimoto I., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **28**, 521–529 (2002).
- 5) Yamaoka K., “Maikonniyori Yakubutsu Tainai Dotai Kaisekiho,” Nankodo Co., Ltd., Tokyo, 1984, pp. 145–184.
- 6) Terada K., Takayama K., “Seizaika no Science,” Neomedical Co. Ltd., Kanagawa, 2013, p. 35.