

簡易懸濁法における製剤からの薬物溶出性に関する研究

平成 27 年度

北海道医療大学大学院研究科

櫻 田 渉



## SUMMARY

**Objectives:** The Simple Suspension Method (SSM) is a method for administering oral solid formulations via feeding or gastrostomy tube to those who have difficulty swallowing. The SSM promotes the disintegration and dissolution of drugs and changes their solubility. However, pharmaceutical companies have not issued test results on the solubility and dissolution of suspended drugs prepared according to the SSM. This study examines the dissolution behavior of such drugs.

**Methods:** The SSM was employed in accordance with an ordinary method as follows: A drug was immersed in 20 mL of purified water at 55°C. The solution was then left at room temperature for 10 min before being mixed by inverting the syringe 15 times. Quantitation for the dissolved drug was carried out by HPLC. Information on the dissolution characteristics of medicines issued by pharmaceutical companies was gathered from *The Japanese Orange Book*.

**Results:** Three poorly water-soluble drugs (phenytoin, pranlukast and ibuprofen) were treated using the SSM. The concentrations of phenytoin and pranlukast in the suspensions were found to decrease with time, but that of ibuprofen was found to increase. The solubility of these drugs depends on changes in the temperature of their suspensions, and the solubility of generic products differs from that of proprietary products. The dissolution test was conducted for 13 drugs listed in *The Japanese Orange Book* to compare the dissolution behaviors of each drug with vs. without SSM treatment. Dissolution was classified into three rates: rapid, moderate and slow. The initial dissolution rates of moderately rapidly dissolving drugs were much higher when the SSM was used. The dissolution behaviors of two drugs not listed in *The Japanese Orange Book* and those of generic products were also compared with different dosage/administration forms of those drugs listed in the book. A sustained-release formulation, EBRANTIL® Capsule, is allowed to be administered by SSM to patients with gastrostomy tubes. However, the initial dissolution rate of urapidil was markedly greater with SSM. Therefore, it was thought better not to use SSM when administering EBRANTIL® Capsules.

**Conclusion:** This study revealed that the dissolution behaviors of some drugs were changed by treatment with SSM. It seems useful for pharmacists to have access to data on how drugs dissolve when administered by SSM.



## 略語集

dec : decomposition, 分解

HPLC : high performance liquid chromatography, 高速液体クロマトグラフィー

ODS : octadecylsilyl, オクタデシルシリル

PEPT1 : peptide transporter 1, ペプチドトランスポーター1

PDF : portable document format, ポータブル・ドキュメント・フォーマット

QOL : quality of life, クオリティオブライフ (生活の質)

rpm : rotation per minute, 毎分回転数

SD : standard deviation, 標準偏差

SSM : simple suspension method, 簡易懸濁法

$T_{\max}$  : time to peak concentration, 最高血中濃度到達時間

UV-VIS : ultra violet / visible, 紫外光 / 可視光

## 目 次

序論.....	1
第 1 章 難溶性薬物の簡易懸濁法施行時における薬物の溶解性の比較.....	5
第 1 節 緒言.....	5
第 2 節 実験方法.....	6
第 1 項 試薬.....	6
第 2 項 簡易懸濁法施行時の薬物の溶解量，液温ならびに pH の測定.....	6
第 3 項 飽和溶解量の測定.....	7
第 4 項 HPLC 分析.....	7
第 5 項 統計解析.....	7
第 3 節 結果.....	8
第 1 項 簡易懸濁法施行後の液温ならびに薬物の飽和濃度の変化.....	8
第 2 項 簡易懸濁法施行時の溶解性.....	9
第 3 項 簡易懸濁法施行時の懸濁液の pH の変化.....	12
第 4 項 簡易懸濁法施行時の溶解量と飽和溶解量.....	13
第 4 節 考察.....	14
第 2 章 既存の薬物溶出試験情報を活用した簡易懸濁法施行後の医薬品溶出性の予測.....	17
第 1 節 緒言.....	17
第 2 節 実験方法.....	19
第 1 項 試薬.....	19
第 2 項 オレンジブックからの情報収集.....	20
第 3 項 簡易懸濁法.....	20
第 4 項 溶出試験.....	20
第 5 項 HPLC 分析.....	21
第 6 項 崩壊試験.....	22
第 7 項 データ解析.....	22

第3節	結果	23
第1項	オレンジブックに掲載されている各医薬品の溶出挙動	23
第2項	簡易懸濁法施行による溶出挙動の変化	25
第3項	崩壊試験	38
第4項	各医薬品の経口投与後の吸収に関する情報	39
第5項	オレンジブックに溶出試験結果の掲載されていない製剤	40
第6項	簡易懸濁法施行による先発医薬品と後発医薬品の溶出挙動の比較	43
第4節	考察	49
第3章	ウラピジル徐放性カプセルの簡易懸濁法施行による溶出変化	56
第1節	緒言	56
第2節	実験方法	57
第1項	試薬	57
第2項	簡易懸濁法	57
第3項	溶出試験	57
第4項	HPLC 分析	57
第5項	走査型電子顕微鏡法	57
第6項	データ解析	58
第3節	結果	59
第1項	簡易懸濁法施行によるウラピジルの溶出	59
第2項	電子顕微鏡による顆粒表面の観察	61
第4節	考察	62
	総括	65
	謝辞	67
	引用文献	68



## 序 論

現在日本では、高齢化社会からさらに進展した超高齢化社会を迎え、患者の嚥下能力の低下や嚥下困難に対するケアが、病院はもちろんのこと、在宅医療においても問題となっている。<sup>1,2)</sup> また高齢者に限らず、脳の障害や若年性認知症、あるいは一部の神経筋疾患のある患者においては、自分で食事や医薬品を摂取・服用することが困難となる。軽度の嚥下障害の場合、処方されている医薬品を、よりサイズの小さい後発医薬品や投与回数の少ない同種同効薬に変更したり、あるいは口腔内崩壊錠や経口ゼリー剤などの嚥下能力の低下した患者に適した剤形に変更するなどの対処法がある。また、散剤や顆粒剤、あるいは錠剤を粉砕したり脱カプセルした製剤を、ゼリーやプリンなどのゲル状の食品に包んだり、粥などと一緒に食事中に服用するなどの方法も臨床においては繁用される。<sup>3-6)</sup> しかしながら、このような方法を用いても誤嚥は完全には防ぐことはできず、ときに誤嚥性肺炎を引き起こす原因となり、患者のQOLを著しく低下させる危険性が高まる。<sup>7)</sup> また、嚥下がより困難な患者にはまったく適用できない。

したがって、従来より嚥下困難な患者に対しては、経鼻チューブを挿管し、経腸栄養剤や散剤等の医薬品が経管的に投与されてきた。しかしながら、経鼻チューブを挿管することは意識のある患者にとっては不快なことであり、意識的あるいは無意識に患者が抜去してしまうこともある。このような背景から、近年では患者に外科的に胃ろうを造設して、栄養剤や医薬品を経管的に投与する方法が普及している。胃ろうからの投与は、経鼻チューブを挿管するよりも身体的・精神的負担が少なく、また経鼻チューブよりも内径が大きいチューブを用いることができるため、医薬品等が詰まりにくいなどの利点がある。<sup>8)</sup>

2001年に倉田らは、胃ろうを介して医薬品を投与する方法として簡易懸濁法 (Simple Suspension Method : SSM) を開発した。<sup>9-11)</sup> 嚥下困難により経口的に栄養を摂取できない患者に対して、現在日本では経皮内視鏡的手術により胃に穴を開けて腹部表面にカテーテルを固定した胃ろう (Fig. 1) を造設して、経管的に栄養剤を投与する治療が繁用されている。簡易懸濁法とは、胃ろうを造設した患者のチューブより医薬品を懸濁状態として投与する方法であり、特別な手

技や設備を必要としないため、多くの医療機関や患者居宅で実施されている。その手法は、錠剤やカプセル剤を粉砕あるいは脱カプセルせずに、そのまま温湯（約 55℃）20 mL に入れ 10 分ほど放置し（Fig. 2 左）、体温付近まで冷却させた後に崩壊・懸濁させて経管投与する（Fig. 2 右）。<sup>12)</sup>

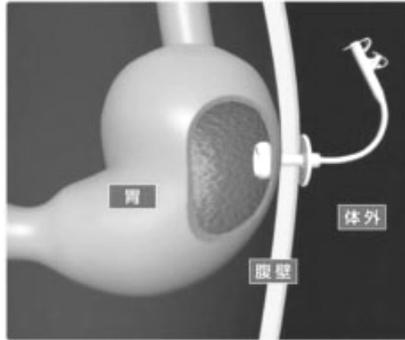


Fig. 1. Schematic Diagram of Gastrostomy<sup>13)</sup>



Fig. 2. Preparation (left) and Administration of Drugs Using Simple Suspension Method (right)<sup>14)</sup>

簡易懸濁法の利点は、まず、薬剤師による固形製剤の粉砕調剤を必要とせず、粉砕時の医薬品のロスを防ぐことができる。また、複数の散剤を配合した際に、しばしば生じる配合変化のリスクの減少や、外観の区別のつきにくい散剤と比べて投与直前まで錠剤等をチェックすることができるため、投薬ミスを防ぐことができるなどの利点も示されている。<sup>1,12)</sup> 一方、錠剤やカプセルを 55℃の温湯で懸濁させることは、その製剤設計意図を損なう可能性がある。すなわち、医

薬品開発においては原薬の 37°C 条件での溶解度や溶解性、安定性についての検討はされているが、55°C 条件ではこれらの検討を行うことが規定されておらず、情報は乏しい。また、簡易懸濁法に関する学会発表や教科書などは数多く報告・出版されているが、その内容のほとんどは、それぞれの医薬品について、胃ろうチューブを通過するかどうかの確認試験結果<sup>15,16)</sup> や、複数の薬剤を懸濁した場合の配合性の確認<sup>17,18)</sup> であり、簡易懸濁法施行後の製剤の薬物溶出性についての論文<sup>19)</sup> や報告はほとんどないのが現状である。さらに、近年、後発医薬品の使用が促進されているが、37°C 条件における溶出試験結果については先発品と同等であることが担保されていても、55°C 条件での溶解・崩壊性についての情報がないのが現状である。

また、簡易懸濁法により医薬品を投与する場合には、経口投与した時と比べて薬剤の胃内での崩壊過程が省略され、さらに薬物の溶解も進行するため薬物動態に影響を与えることが予想される。宮崎らは<sup>20)</sup> 簡易懸濁されたテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合カプセル (ティーエスワン<sup>®</sup>配合カプセル) を患者に投与した際のテガフルの血中濃度を測定した。彼らの結果は、Hirata ら<sup>21)</sup> の報告したカプセル剤を経口投与した場合の血中動態と比べて吸収が速く、最高血中濃度も高くなることを報告している。薬物の吸収が速まることにより、有効性の変化や予期せぬ副作用の発現をもたらす危険性があるが、簡易懸濁法により医薬品を投与した際の薬物動態変動についての報告は極めて少ないのが現状である。

したがって、薬剤師自らが簡易懸濁法施行時の薬物溶出性変化等について検討し、医薬品情報として構築する必要があると考えた。これにより、病棟において患者に対して簡易懸濁法により医薬品が投与される際に、薬剤師が製剤学的な薬物溶出性情報や、そこから予想される薬物動態学的な影響を医療スタッフに提供することで、安心・安全な簡易懸濁法の実施が可能になると考えられる。そこで筆者は、錠剤やカプセル剤を一般的に服用した場合と、簡易懸濁法を施行して投与した場合の同等性を比較するための基礎的な知見を得る目的で、まずはじめに簡易懸濁法施行時の薬物溶解性について検討した。なお、水に溶解性の高い薬物の場合、簡易懸濁法を施行しなくても胃内で速やかに溶けることが予想されるため、本研究では水に溶けにくい難水溶性薬物をモデル薬物と

して選択した。そして、いくつかの医薬品について簡易懸濁法施行時と非施行における溶出挙動を検討し、その特徴を評価した。現在日本においては、非常に多くの経口製剤が市販されており、これらすべてについて簡易懸濁法施行による溶出挙動を検討することは極めて困難である。したがって、既存の医薬品情報源であるオレンジブックやインタビューフォームより得られる溶出試験結果を活用し、簡易懸濁法施行による薬物の溶出性に対する影響の予測を試みた。加えて、先発医薬品と後発医薬品の簡易懸濁法施行後の溶出挙動についても検討した。さらに、徐放性製剤や腸溶性製剤などの製剤学的工夫がなされている特殊製剤の多くは、簡易懸濁法の適用は不可とされているが、一部の製剤については適用可能とされている。<sup>1)</sup> しかしながら、適用可能とする根拠は胃ろうチューブを容易に通過することが確認された情報のみであり、簡易懸濁法施行時の薬物溶出性については全く検討されていない。簡易懸濁法の施行により薬物溶出性が速まった場合、降圧薬や血糖降下薬等の薬理作用を有する医薬品であれば、吸収速度の促進により過度の血圧低下や血糖値の低下を引き起こすおそれがある。そこで、簡易懸濁法が適用可能とされ、高血圧治療に用いられるウラピジルを用いて、薬物溶出性に対する簡易懸濁法施行の影響について検討した。

本論文では、第1章 難水溶性薬物の簡易懸濁法施行時における薬物の溶解性の比較、第2章 既存の薬物溶出試験情報を活用した簡易懸濁法施行後の医薬品溶出性の予測、第3章 ウラピジル徐放性カプセルの簡易懸濁法実施による溶出変化 について順に論述する。

## 第1章 難溶性薬物の簡易懸濁法施行時における薬物の溶解性の比較

### 第1節 緒言

簡易懸濁法は、特別な手技や設備を必要とせずに、投与量のロスを低減し、投与時に経管栄養チューブの閉塞を回避できるなどの点でメリットがあることから多くの施設で実施され、有用とされている。<sup>1,22)</sup> 簡易懸濁法施行時の崩壊性は経管投与におけるもっとも大きな問題となるが、倉田らのグループにより非常に多くの薬剤について検討され、成書としてまとめられている。<sup>1)</sup> その一方で、簡易懸濁法施行時の主薬の溶解量等の情報は一部の医薬品について報告されているだけである。<sup>23)</sup> また、先発医薬品と後発医薬品の比較についてはプラバスタチンナトリウムをモデルとした詳細な検討が行われているが、<sup>24)</sup> プラバスタチンナトリウムは溶解性の高い薬物であるため、簡易懸濁時にはそのほとんどが溶質として存在している。これに対し、水に難溶である薬物（以下、難溶性薬物）の簡易懸濁時には、製薬企業により添加剤が異なるなどの理由から主薬の溶解量に差が出るのが考えられるものの、55°Cにおける薬物の溶解に関する検討は製剤開発において一般には行われていない。また、簡易懸濁法施行時において、難溶性薬物の溶解量の違いは投与後初期の消化管吸収に影響し、血中濃度の予期せぬ上昇を招くおそれがある。しかしながら、薬物の水に対する溶解性に着目して簡易懸濁法施行時の薬物の溶解量等について検討した報告はない。

そこで、臨床で繁用されており、かつ「水にほとんど溶けない」と規定されている難溶性薬物を主成分とする3種類のモデル薬物（Fig. 3）を対象とし、製造している企業の違い、あるいは剤形の違いによる溶解性の違いについて検討した。また、一般的に臨床では懸濁後5分ないし10分にて投与することとなっているが、<sup>1)</sup> 業務状況によってはそれ以上の時間放置される場合もあることから、懸濁液を3時間放置した場合の主薬の溶解性についても検討した。<sup>25)</sup>

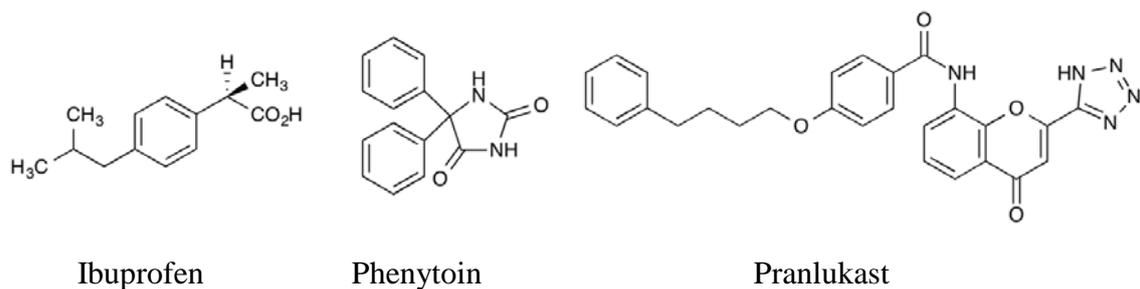


Fig. 3. Chemical Structures of Used Drugs

## 第2節 実験方法

### 第1項 試薬

フェニトイン製剤は、アレビアチン<sup>®</sup>錠 100 mg (大日本住友製薬株・大阪) 及びヒダントール<sup>®</sup>錠 100 mg (藤永製薬株・東京) を用いた。プラシルカスト水和物製剤は、オノン<sup>®</sup>カプセル 112.5 mg (小野薬品工業・大阪), プラシルカストカプセル 112.5 mg 「科研」 (科研製薬株・東京) (以下 A カプセル), プラシルカスト錠 112.5 mg 「EK」 (小林化工株・福井) (以下 B 錠), プラシルカスト錠 112.5 mg 「AFP」 (アルフレッサ ファーマ株・大阪) (以下 C 錠) を用いた。イブプロフェン製剤は、ブルフェン<sup>®</sup>錠 100 mg 及び顆粒 20% (科研製薬株・東京), イブプロフェン錠 100 mg 「タツミ」 および顆粒 20% 「タツミ」 (辰巳化学株・金沢) (以下 D 錠, E 顆粒) を用いた。標品としてのフェニトイン及びイブプロフェンは和光純薬より, プラシルカスト水和物は Cayman Chemical Co. (Ann Arbor, MI, USA) より購入した。その他の試薬はいずれも特級もしくは HPLC 用を用いた。

### 第2項 簡易懸濁法施行時の薬物の溶解量, 液温ならびに pH の測定

簡易懸濁法の常法<sup>1)</sup> に準拠した。シリンジ (テルモシリンジ<sup>®</sup> 50 mL, テルモ) に 55°C の精製水 20 mL を入れ, これに各製剤を 1 錠 (カプセル剤は 1 カプセルの中の散剤, イブプロフェン 20% 顆粒は製剤量として 0.5 g) 入れ, 室温にて 5 分もしくは 10 分放置した後, 15 回往復転倒攪拌した。

3時間放置する条件では、製剤を55°Cの精製水に入れてから5分後に15回往復転倒攪拌した後、室温に放置し、3時間後に再び攪拌した。得られた懸濁液はメンブランフィルター（Millex-LH 0.45  $\mu\text{m}$ , Merck Millipore Co., Darmstadt, Germany）でろ過し、精製水で10倍に希釈した後にHPLCにより薬物濃度を定量した。また、実験時の懸濁液の液温はアルコール温度計により、懸濁液のpHはpHメータ（HM-25R, 東亜ディーケーケー(株), 東京）で測定した。

### 第3項 飽和溶解量の測定

各薬物の原末10 mg（プラシルカスト水和物は2 mg）を入れた試験管に55°Cの精製水20 mLを加え、55°Cの水槽中で4時間以上振とうした。次いで室温に静置後、5分ないし3時間後にメンブランフィルター（Millex-LH 0.45  $\mu\text{m}$ ）でろ過し、適宜精製水で希釈した後に薬物濃度をHPLCにより測定した。

### 第4項 HPLC分析

日立ハイテクノロジー社のHPLCシステム（ポンプ：L-2130, カラムオーブン：L-2300, UV-VIS検出器：L-2420, インテグレータ：D-2500）を用いた。カラムはInertsil C8-3（4.6mm $\times$ 150 mm, 5  $\mu\text{m}$ , ジーエルサイエンス(株)）を用い、検出波長はフェニトイン260 nm, プラシルカスト220 nm, イブプロフェン225 nmに設定した。流速は1.2 mL/min, カラム温度は55°Cに設定した。移動相はアセトニトリル：20 mMリン酸二水素カリウム=1：1を用いた。なお、定量は内部標準を用いない絶対検量線法により行い、HPLCへの注入量は20  $\mu\text{L}$ とした。

### 第5項 統計解析

得られた結果は平均値 $\pm$ 標準偏差（SD）で示した。また、各データの統計解析はunpaired *t*-検定により行った。

### 第3節 結果

#### 第1項 簡易懸濁法施行後の液温ならびに薬物の飽和濃度の変化

22~27°Cにコントロールされた実験室において、簡易懸濁法施行時の懸濁液の温度は開始直後の55°Cから経時的に低下し、5分後には47.1°C、10分後には42.5°Cとなり、2時間後にはほぼ室温となった。また、イブプロフェンならびにフェニトイン原末を55°Cにて飽和溶解させた後に室温放置したところ、5分後に比べ3時間後の溶解量は減少した (Fig. 4)。

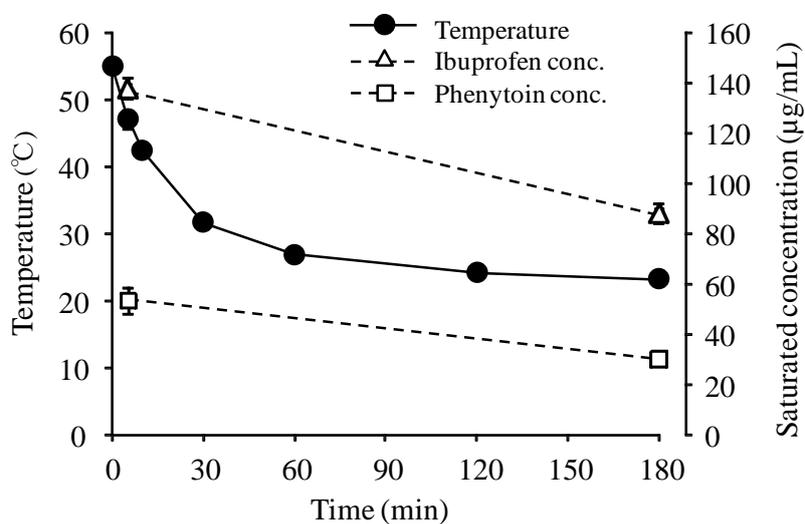


Fig. 4. Time-Profile of Temperature of Suspension in Simple Suspension Method, and Saturated Concentration of Ibuprofen and Phenytoin at 5 and 180 Minutes.

Each point represents the mean  $\pm$  SD of 4 determinations. Some error bars are hidden behind symbols.

## 第2項 簡易懸濁法施行時の溶解性

### 1. フェニトイン錠における溶解性

アレビアチン<sup>®</sup>錠及びヒダントール<sup>®</sup>錠から溶解するフェニトイン量は、5分、10分ならび3時間後まで、いずれの時間においてもほぼ等しかった。また、各時間における溶解量は時間とともに低下する傾向を示し、懸濁開始5分でフェニトインは1%程度であったが、3時間後では0.6%と減少した (Fig. 5)。

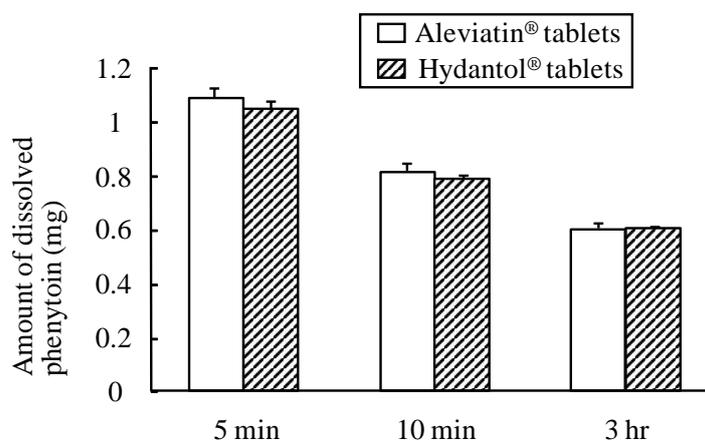


Fig. 5. Amounts of Dissolved Phenytoin in Two Kinds of Tablets (100 mg) in Simple Suspension Method.

Each column represents the mean with SD of 4 determinations.

### 2. プランルカスト製剤における溶解性

プランルカスト製剤の溶解量は、5分および10分では先発医薬品であるオノン<sup>®</sup>カプセルが他の製剤に比べて2倍程度高く、先発医薬品と後発医薬品において溶解性が異なることが認められた。プランルカストの溶解量は1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以下 (25°C) とされており、<sup>26)</sup> 5分における製剤からの溶解量は0.1%程度と低いものであった。3時間後では有意な差は認められたもののその程度は小さくなった (Fig. 6)。また、時間とともに溶解量が低下する傾向は、フェニトイン製剤と同様であった。

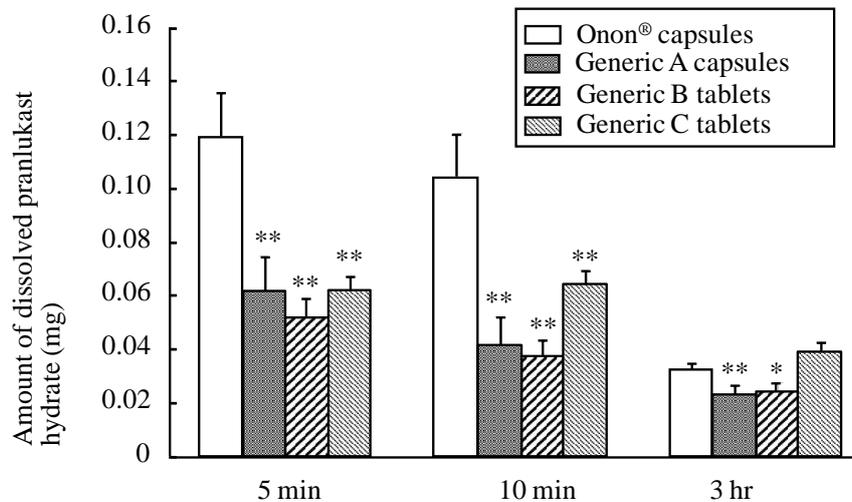


Fig. 6. Amounts of Dissolved Pranlukast Hydrate in Four Kinds of Formulations (112.5 mg Tablets and Capsules) in Simple Suspension Method.

Each column represents the mean with SD of 4 determinations. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ : Significantly different from Onon® capsules.

### 3. イブプロフェン製剤の溶解性

イブプロフェン顆粒剤の溶解量も、フェニトインやプラナルカスト製剤と同様に、時間とともに低下する傾向を示し、その溶解量はブルフェン®顆粒および後発医薬品の E 顆粒との間で大きな差はなかった。これに対してイブプロフェン錠の場合、ブルフェン®錠および D 錠の溶解性は時間とともに増加する傾向を示し、その溶解量は先発医薬品と後発医薬品で違いを認めた (Fig. 7)。

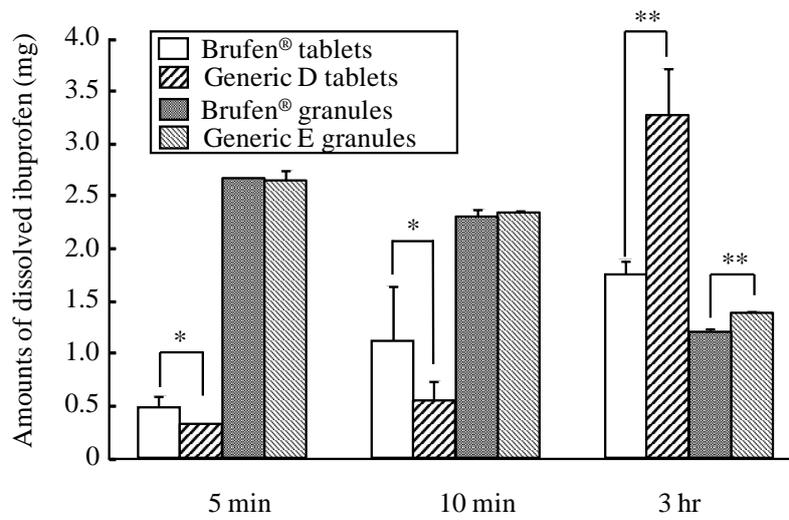


Fig. 7. Amounts of Dissolved Ibuprofen in Four Kinds of Formulations (100 mg Tablets and 20% Granules, 100 mg as Ibuprofen) in Simple Suspension Method.

Each column represents the mean with SD of 4-6 determinations. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ : Significantly different from Brufen® tablets or granules.

### 第3項 簡易懸濁法施行時の懸濁液の pH の変化

今回検討した薬物は、中性付近においてフェニトイン ( $pK_a=8.3$ ) は分子形であるが、プラナルカスト ( $pK_a=3.4$ ) およびイブプロフェン ( $pK_a=4.5$ ) はイオン形を呈するため、各製剤の添加物等により懸濁液の pH が異なることで溶解性の違いが生じることが考えられる。そこで、懸濁後 5 分、10 分ならびに 3 時間における各懸濁液の pH を測定した。Table 1 に示したように、いずれの製剤も時間の経過とともに pH は低下する傾向を示した。フェニトイン製剤では、両製剤間で pH に大きな違いは認められなかった。また、プラナルカスト製剤では、錠剤に比べカプセル剤の懸濁液の pH は若干高い傾向を示した。一方、イブプロフェン製剤では、D 錠の pH が最も高く、顆粒剤は低い傾向を示した。

Table 1. pHs of Suspensions in Simple Suspension Method.

Drug	pH		
	5 min	10 min	3 hr
Aleviatin <sup>®</sup> tablets	7.70 ± 0.01	7.76 ± 0.14	7.33 ± 0.11
Hydantol <sup>®</sup> tablets	7.37 ± 0.07	7.48 ± 0.06	7.07 ± 0.13
Onon <sup>®</sup> capsules	7.40 ± 0.17	7.53 ± 0.04	6.90 ± 0.01
Pranlukast A capsules	7.37 ± 0.06	7.37 ± 0.15	6.78 ± 0.09
Pranlukast B tablets	6.90 ± 0.01	6.94 ± 0.05	6.56 ± 0.01
Pranlukast C tablets	6.95 ± 0.00	7.07 ± 0.09	6.79 ± 0.17
Brufen <sup>®</sup> tablets	5.42 ± 0.05	5.30 ± 0.37	4.53 ± 0.01
Ibuprofen D tablets	6.21 ± 0.13	6.09 ± 0.70	5.06 ± 0.05
Brufen <sup>®</sup> granules	4.65 ± 0.02	4.64 ± 0.03	4.19 ± 0.04
Ibuprofen E granules	4.81 ± 0.00	4.82 ± 0.03	4.45 ± 0.06

Each value represents the mean ± SD of 3 determinations.

#### 第4項 簡易懸濁法施行時の溶解量と飽和溶解量

あらかじめ 55°Cにて 4 時間かけて各薬物の原末を溶解した溶液を室温に 5 分ないし 3 時間放置した際の溶解量（飽和溶解量）と、各製剤の簡易懸濁時の溶解量を比較した。フェニトイン製剤においては、5 分ならびに 3 時間後の簡易懸濁液のフェニトイン濃度は、フェニトイン原末の飽和溶液の濃度とほぼ一致した（Table 2）。また、プラニルカスト製剤では、簡易懸濁時の濃度は原末の飽和溶液の濃度より高かった。イブプロフェン製剤では、顆粒剤の簡易懸濁時の濃度は 5 分後と 3 時間後のいずれにおいても飽和溶液の濃度とほぼ一致したが、錠剤懸濁液の 5 分後の濃度は飽和溶液に比べ低く、また 3 時間後の濃度においてブルフェン<sup>®</sup>錠はほぼ飽和溶液と同じ濃度であったが D 錠は約 2 倍の濃度を示した。

Table 2. Comparison of Concentration of Drugs Between Simple Suspension Method and Saturated Solution.

Drug	Concentration ( $\mu\text{g/mL}$ )	
	5 min	3 hr
Aleviatin <sup>®</sup> tablets	54.3 $\pm$ 2.0	30.2 $\pm$ 0.9
Hydantol <sup>®</sup> tablets	52.3 $\pm$ 1.7	30.1 $\pm$ 0.3
Saturated solution	53.6 $\pm$ 5.1	30.4 $\pm$ 0.5
Onon <sup>®</sup> capsules	5.96 $\pm$ 0.84	1.61 $\pm$ 0.16
Pranlukast A capsules	3.05 $\pm$ 0.69	1.15 $\pm$ 0.17
Pranlukast B tablets	2.58 $\pm$ 0.37	1.21 $\pm$ 0.17
Pranlukast C tablets	3.10 $\pm$ 0.28	1.94 $\pm$ 0.19
Saturated solution	0.63 $\pm$ 0.12	0.06 $\pm$ 0.01
Brufen <sup>®</sup> tablets	24.3 $\pm$ 5.4	86.7 $\pm$ 8.1
Ibuprofen D tablets	15.4 $\pm$ 1.0	163 $\pm$ 23
Brufen <sup>®</sup> granules	132 $\pm$ 1	59.1 $\pm$ 2.4
Ibuprofen E granules	131 $\pm$ 5	68.5 $\pm$ 1.3
Saturated solution	138 $\pm$ 5	88.4 $\pm$ 3.8

Each value represents the mean  $\pm$  SD of 4 determinations.

#### 第4節 考察

簡易懸濁法は、胃ろうを造設した患者のチューブより医薬品を懸濁状態として投与する方法であり、特別な手技や設備を必要としないため、多くの医療機関や患者居宅で実施されている。<sup>27)</sup> しかしながら、調製方法としての55°Cの温湯に懸濁させる条件は、製薬企業における承認申請の際の溶出試験や崩壊試験では設定されていないため、溶解性や安定性の情報はほとんどないのが現状である。また、先発医薬品と後発医薬品に関しては、37°C条件における溶出試験結果は同等であることが証明されているものの、55°C条件での溶解性に関する情報は乏しい。さらに、水溶性の低い医薬品については、生体内の温度以上の条件において溶解性が増し、胃内での溶出挙動に変化を与えることも予想される。そこで今回、難溶性薬物モデルとしてフェニトイン、プラナルカスト水和物ならびにイブプロフェンを選択して検討することとした。

55°Cに調整された懸濁液は、室温(22~27°C)に放置することで徐々に液温は低下し、2時間後にはほぼ室温まで低下した(Fig. 4)。したがって、水に難溶性な薬物の場合、55°Cの条件において溶解した薬物の一部は、液温の低下とともに析出することが示唆された。

次に各薬物について、先発医薬品と後発医薬品の簡易懸濁法施行時の溶解量について測定した。フェニトイン製剤はいずれも、5分後ならびに3時間後ともに溶解量はほぼ等しく(Fig. 5)、またその値はフェニトイン原末の飽和溶解量とほぼ一致した(Table 2)。したがって、アレビアチン<sup>®</sup>錠とヒダントール<sup>®</sup>錠は、簡易懸濁法施行により投与しても胃内での溶解性は同等であると考えられた。

プラナルカスト製剤では、各時間における懸濁液中のプラナルカスト水和物濃度は全て飽和溶液の濃度より高い値を示した。各医薬品の溶解量は製剤化により改善されているものと推察される。また、各製剤の溶解量を比較した場合、先発医薬品であるオノン<sup>®</sup>カプセルの溶解量が最も大きかった。プラナルカストは弱酸性物質であることから、懸濁液のpHの違いが溶解量に影響を及ぼすことが考えられるが、オノン<sup>®</sup>カプセルの懸濁液はAカプセルとほぼ同じpHを示し(Table 1)、また5分ないし10分においてほぼ同じ溶解量を示したAカプセルとB、C錠のpHは0.4~0.5異なっていたが、プラナルカストのpKaが3.4であることを考えると、懸濁液のpHの違いの影響は小さいものと思われる。

イブプロフェン製剤の各時間における溶解量は、顆粒剤の場合には飽和懸濁液とほぼ同じであったが、錠剤の溶解量は時間と共に増加した (Fig. 7, Table 2) . 簡易懸濁法施行時におけるイブプロフェン錠は完全に崩壊しなかったことから、錠剤と顆粒剤の崩壊速度の違いや、製造方法の違いによるイブプロフェンの結晶状態の違いが溶解速度に影響を与えている可能性が考えられるが、詳細は不明である。一方 D 錠では、3 時間における溶解量が原末の飽和濃度の約 2 倍となった。この理由として、懸濁液の pH が他の製剤とは異なりイブプロフェンの pKa (4.5) 以上である pH 5.06 に保持されていたことがその一因であると考えられる。すなわち、ヘンダーソン-ハッセルバルヒ式から導かれるイブプロフェンの分子形とイオン形の比は、ブルフェン<sup>®</sup>錠の懸濁液の pH 4.53 では約 1 : 1 であるのに対し、D 錠の懸濁液では約 1 : 3.6 となり、ブルフェン<sup>®</sup>錠に比べ D 錠の溶解量がおよそ 2 倍に高まったものと推察された。このことは、先発あるいは後発医薬品の添加物組成の違いによる懸濁液の pH の違いが難溶性薬物の簡易懸濁法施行時の溶解性に影響を与える可能性を示唆しており、今後さらなる調査・検討が必要と思われる。

今回の検討から、同じ主成分の製剤でも剤形や製薬企業の違いにより、溶解量や溶解速度に差のあることが示された。また、イブプロフェン錠以外の薬剤は、55°C の温湯に懸濁した段階で速やかに飽和濃度まで溶解し、時間とともに懸濁液の温度が低下するのに伴って析出していることが示唆された。簡易懸濁法が実施される場合には、55°C の温湯で 10 分間放置することとされているが、臨床においては正確に 55°C よりも高温あるいは低温の温湯を用いている場合や、10 分間の放置が適切に守られずに数時間放置されるケースも少なくない。そのような場合には、溶解性や結晶の析出状態が変化することが十分に予想される。さらに、いったん溶解した薬物が再結晶する際には結晶多形が生じる薬物もあり、再溶解性やそれに伴う薬物吸収性に影響を与えることが知られている。<sup>28)</sup> したがって、55°C の温湯で懸濁して 10 分間放置することを臨床においても厳密に守ることが重要であると思われる。

また、錠剤やカプセル剤などの固形製剤の経口投与後の体内動態を考慮すると、胃内における崩壊、次いで溶解が進行し、多くは小腸に移行してから本格的な消化管吸収が開始される。簡易懸濁法は製剤の崩壊過程を強制的に体外で

行った後、速やかに溶解する薬物は飽和溶液状態となって胃内に注入されることから、固形製剤を内服した場合に比べて薬物の吸収速度が速まることが予想される。固形製剤を内服した場合と比べると、胃内での製剤の崩壊と初期の溶解を省略した簡易懸濁法を施行した場合には、程度の差はあれ消化管吸収挙動に影響を与えると思われる。一方、小容量のシリンジ内で崩壊・溶解した薬物が、比較的容量が大きくかつ強酸性である胃内へ投与された後の挙動については、今回の検討のみでは明確な考察をすることができないため、第 2 章では簡易懸濁法の施行の有無による製剤の日本薬局方溶出試験結果に与える影響について詳細な検討を行うこととした。

## 第2章 既存の薬物溶出試験情報を活用した簡易懸濁法施行後の医薬品溶出性の予測

### 第1節 緒言

錠剤やカプセル剤などの固形製剤の経口投与後の体内動態を考慮すると、胃内における崩壊、次いで溶解が進行し、多くは小腸に移行してから本格的な消化管吸収が開始される。簡易懸濁法の施行により、製剤の崩壊過程を強制的に体外で行った後、崩壊が速く、かつ速やかに溶解する薬物は高濃度の溶液状態となる。<sup>29)</sup> 一般に、薬物の消化管からの吸収は、シロップ剤やエリキシル剤等の経口液剤からの吸収は速く、ついで散剤や顆粒剤が続き、錠剤やカプセル剤等の固形製剤は崩壊過程が律速になることから吸収が遅れることが知られている。<sup>30)</sup> したがって、簡易懸濁法により一部が溶解した薬物懸濁液が胃内に注入されることにより、固形製剤を内服した場合に比べ、薬物の吸収速度が速まることが予想される。

第1章における検討から、簡易懸濁法の施行により、程度の差はあれ、医薬品は崩壊し、一部の薬剤は飽和溶液状態まで溶解することが示された。このことは、簡易懸濁法施行により薬物の溶出挙動にも影響を及ぼすことが考えられ、臨床において吸収促進による予期せぬ副作用を回避するためには、各医薬品について溶出挙動の変化を観察する必要がある。しかしながら、すべての医薬品について一つ一つ簡易懸濁法による影響を検討することは大変困難である。そこで、既存の医薬品情報である溶出試験結果の特徴から簡易懸濁法施行後の溶出性について予測が可能かどうかを確認する目的で、本章では Fig. 8 に示した多くの医薬品の溶出試験結果を収集し、その特徴付けを行うとともに、それぞれの医薬品の簡易懸濁法施行による溶出挙動への影響を評価した。

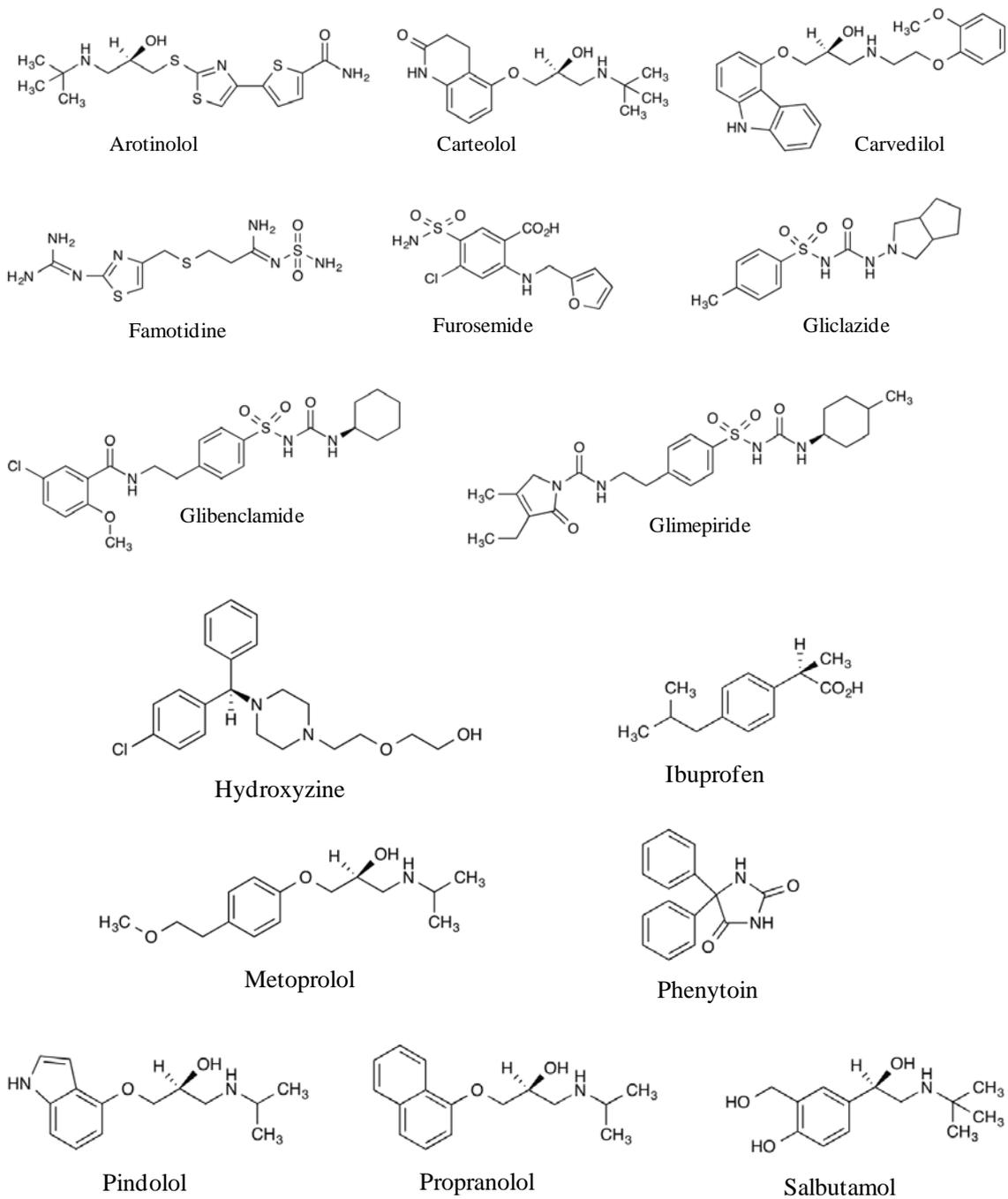


Fig. 8. Chemical Structures of Used Drugs

## 第2節 実験方法

### 第1項 試薬

使用した医薬品は Table 3 に示した.

Table 3. Used Medicines and Their Suppliers

Medicine	Supplier
Glimicron <sup>®</sup> -HA tablets 20 mg (Gliclazide)	Sumitomo Dainippon Pharma(Osaka)
Aleviatin <sup>®</sup> tablets 100 mg (Phenytoin)	same as the above
Arotinolol hydrochloride tablets 10 mg 「DSP」	same as the above
Hydantol <sup>®</sup> tablets 100 mg (Phenytoin)	Fujinaga Pharm (Tokyo)
Gaster <sup>®</sup> tablets 10 mg (Famotidine)	Astellas Pharma (Tokyo)
Inderal <sup>®</sup> tablets 10 mg (Propranolol hydrochloride)	Astrazeneca (Osaka)
Seloken <sup>®</sup> tablets 20 mg (Metoprolol tartarate)	same as the above
Amaryl <sup>®</sup> tablets 1 mg (Glimepiride)	Sanofi (Tokyo)
Daonil <sup>®</sup> tablets 1.25 mg (Glibenclamide)	same as the above
Carvisken <sup>®</sup> tablets 5 mg (Pindolol)	Alfresa Pharma (Osaka)
Lasix <sup>®</sup> tablets 20 mg (Furosemide)	Nichi-Iko Pharmaceutical (Toyama)
Burfen <sup>®</sup> tablets 100 mg (Ibuprofen)	Kaken Pharmaceutical (Tokyo)
Mikelan <sup>®</sup> tablets 5 mg (Carteolol hydrochloride)	Otsuka Pharmaceutical (Tokyo)
Artist <sup>®</sup> tablets 10 mg (Carvedilol)	Daiichi Sankyo (Tokyo)
Venetlin <sup>®</sup> tablets 2 mg (Salbutamol sulfate)	GlaxoSmithKline (Tokyo)
Atarax <sup>®</sup> -P capsules 25 mg (Hydroxydine Pamoate)	Pfizer Japan (Tokyo)
Gliclazide tablets 20 mg 「Towa」	Towa Pharmaceutical (Osaka)
Glimepiride tablets 1 mg 「Chemiphar」	Nippon Chemiphar (Tokyo)
Glimepiride tablets 1 mg 「Sandoz」	Sandoz (Tokyo)
Damsel <sup>®</sup> tablets 1.25 mg (Glibenclamide)	Sanwa Kagaku Kenkyusho (Nagoya)
Pamilcon <sup>®</sup> tablets 1.25 mg (Glibenclamide)	Taisho Pharm (Shiga)
Glibenclamide tablets 1.25 mg 「EMEC」	Elmed Eisai (Tokyo)
Furosemide tablets 20 mg 「JG」	Nihon Generic (Tokyo)
Furosemide tablets 20 mg 「Taiyo」	Teva Pharma Japan (Nagoya)

薬物標品として、ファモチジンは(株)エムピーバイオジャパン（東京）より、アロチノロール塩酸塩錠、カルテオロール塩酸塩、カルベジロール、グリベンクラミド、サルブタモール硫酸塩、*dl*-プロプラノロール塩酸塩、ピンドロール、グリクラジド、グリメピリド、及びフェニトインは和光純薬工業（大阪）より、メトプロロール酒石酸塩は LKT Laboratories, Inc. (St. Paul, MC, USA) より、フロセミド及びイブプロフェンナトリウム塩はシグマアルドリッチジャパン（東京）より、ヒドロキシジンパモ酸塩は Alfa Aesar (Heysham, UK) より、それぞれ購入した。その他の全ての試薬は特級もしくは HPLC 用を用いた。

## 第 2 項 オレンジブックからの情報収集

オレンジブック総合版ホームページ<sup>31)</sup>より、各薬剤の溶出試験結果の PDF ファイルをダウンロードし、溶出試験開始後、5, 10, 15, 30, 45, 及び 60 分における溶出率を目測で読み取った。

## 第 3 項 簡易懸濁法

簡易懸濁法の常法<sup>1)</sup>に準拠した。シリンジ (SS-50ESZ, テルモシリンジ<sup>®</sup> 50 mL, テルモ) に 55°C の精製水 20 mL を入れ、これに各製剤を 1 錠あるいは 1 カプセル剤入れ、室温で 10 分静置後、15 回往復転倒攪拌した。

## 第 4 項 溶出試験

第 16 改正日本薬局方溶出試験法のパドル法 (DT600, Erweka GmbH, Heusenstamm, Germany) に準拠し、37.0±0.5°C、パドル回転速度 50 rpm で行った。日本薬局方溶出試験第 1 液 (pH 1.2. 以下第 1 液) 900 mL 中に簡易懸濁法で得られた懸濁液 20 mL を投入し、5, 10, 15, 30, 45, 及び 60 分後に試験液 1.0 mL を採取し、同量の第 1 液を加えた。得られた試験液はフィルター (Millex<sup>®</sup>-LH 0.45 μm) でろ過して、精製水あるいは日本薬局方溶出試験第 2 液 (pH 6.8. 以下、第 2 液) で 10 倍に希釈し、HPLC により薬物濃度を定量した。なお、簡易懸濁法非施行群については、試験開始時に 55°C の精製水 20 mL を室温で 10 分静置したものを溶出試験液に加えて実験を行った。

## 第5項 HPLC 分析

島津 HPLC システム（島津製作所，京都）により，ポンプ（LC-20AD），UV 検出器（SPD-20A），オートサンプラー（SIL-20A），カラムオーブン（CTO-20A），デガッサー（DGU-20A<sub>3</sub>），及びクロマトパック（C-R8A）より構成されるシステムを用いて行った．カラムは Inertsil<sup>®</sup> ODS（4.6 mm×150 mm, 5 μm, ジーエルサイエンス株）及び Inertsil<sup>®</sup> C8-4（4.6 mm×150 mm, 5 μm, ジーエルサイエンス株）を用いた．流速は 0.8～1.0 mL/min とし，カラム温度は 55°C を維持した．各薬物の測定における検出波長，移動相，及び使用カラムは Table 3 に示した．アロチノロールは，分光光度計（UV-1800, 島津製作所）を用いて 315 nm と 380 nm における吸光度の差より定量した．なお，定量は内部標準を用いない絶対検量線法により行い，HPLC への注入量は 20 μL とした．

Table 4. HPLC Conditions

Drug	Wave length (nm)	Mobile phase	Column
Carteolol	252	50 mM KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> (pH 6.0) : CH <sub>3</sub> CN=85 : 15	ODS
Carvedilol	240	50 mM KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> (pH 6.0) : CH <sub>3</sub> CN=40 : 60	ODS
Famotidine	254	10 mM 1-pentansulfonate sodium salt/acetic acid (pH 3.0) : CH <sub>3</sub> CN : CH <sub>3</sub> OH=780 : 190 : 30	ODS
Furosemide	229	50 mM KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> (pH 6.0) : CH <sub>3</sub> CN=80 : 20	ODS
Glibenclamide	230	50 mM KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> (pH 6.0) : CH <sub>3</sub> CN=50 : 50	C8
Gliclazide	228	50 mM KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> (pH 6.0) : CH <sub>3</sub> CN=40 : 60	ODS
Glimepiride	228	50 mM KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> (pH 6.0) : CH <sub>3</sub> CN=40 : 60	C8
Hydroxydine	231	50 mM KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> (pH 6.0) : CH <sub>3</sub> CN=50 : 50	C8
Ibuprofen	225	50 mM KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> (pH 6.0) : CH <sub>3</sub> CN=70 : 30	C8
Metoprolol	222	50 mM KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> (pH 6.0) : CH <sub>3</sub> CN=80 : 20	ODS
Phenytoin	260	50 mM KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> (pH 6.0) : CH <sub>3</sub> CN=30 : 70	C8
Pindolol	215	50 mM KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> (pH 6.0) : CH <sub>3</sub> CN=85 : 15	ODS
Propranolol	289	50 mM KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> (pH 6.0) : CH <sub>3</sub> CN=70 : 30	ODS
Salbutamol	277	50 mM KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> (pH 6.0) : CH <sub>3</sub> CN=5 : 95	ODS

## 第 6 項 崩壊試験

第 16 改正日本薬局方崩壊試験法に準拠し、試験液・水（超純水）を崩壊試験器（HM-11E，宮本理研工業，大阪）のビーカーに入れ，1 分間 29～32 往復，振幅 53～57 mm で滑らかに上下運動を行うように調整した．試験器が最も下がったとき，下の網面がビーカーの底から 25 mm 以上になるようにし，ビーカーに入れる試験液の量は，試験液が最も下がったとき，試験液の上面が液の表面に一致するようにした．錠剤，カプセル剤について，試験器の 6 本のガラス管にそれぞれに試料 1 個ずつ入れ， $37.0 \pm 2.0^\circ\text{C}$  で試験液を作動させた．判定基準は，試料の残留物をガラス管内に全く認めないか，又は認めても明らかに原形をとどめていない軟質の物質であるとき，あるいは不溶性の剤皮又はカプセル皮膜の断片であるとき，試料は崩壊したものとし，試験を行った．

## 第 7 項 データ解析

全てのデータは平均値±標準偏差（SD）で示した．簡易懸濁法の実施時と非実施時による溶出率については，Student's *t*-test により  $p < 0.05$  を以て有意とした．

### 第3節 結果

#### 第1項 オレンジブックに掲載されている各医薬品の溶出挙動

オレンジブックに溶出試験結果が掲載されている13種の医薬品について、オレンジブック総合版ホームページに掲載されている各薬剤の第1液における経時的な溶出率を目測で読み取った。Table 5に示すように、医薬品によってその溶出パターンはさまざまであったが、概ね3つのグループに分けられることが示された。すなわち、溶出試験開始10分程度で80%程度が溶出する「速やかに溶出する医薬品 (Rapid group, R群)」、試験開始後10分では溶出率は50%未満であるものの、1時間後にはほぼ完全に溶出する「穏やかに溶出する医薬品 (Moderate group, M群)」、ならびに試験開始から溶出率が低く、1時間後でも50%未満の「非常に溶出が遅い医薬品 (Slow group, S群)」の3群に分類することができた。なお、カルベジロール錠は10分における溶出率は約69%であったが、5分における溶出率は50%近くまであることからR群に属することとした。

Table 5. Cumulated Dissolution Ratio (%) of Drugs Covered in Japanese Orange Book

Group	Medicine	Elution time (min)					
		5	10	15	30	45	60
R	Gliclazide tablet 20 mg	68	88	96	98	>99	>99
	Famotidine tablet 10 mg	52	81	89	96	98	>99
	Salbutamol sulfate tablet 2 mg	98	>99	>99	>99	>99	>99
	Carteolol hydrochloride tablet 5 mg	95	>99	>99	>99	>99	>99
	Carvedilol tablet 10 mg	46	69	75	82	86	88
M	Propranolol hydrochloride tablet 10 mg	28	43	54	84	98	98
	Pindolol tablet 5 mg	18	31	42	67	84	94
	Metoprolol tartarate tablet 20 mg	10	28	45	94	97	>99
	Arotinolol hydrochloride tablet 10 mg	0	1	16	79	92	95
S	Ibuprofen tablet 100 mg	0	0	2	12	18	23
	Furosemide tablet 20 mg	5	15	19	30	34	39
	Glimepiride tablet 1 mg	0	0	0	1	2	3
	Glibenclamide tablet 1.25 mg	0	1	1	2	2	3

また、Table 6 には、それぞれの薬物の物理化学的性質（融点、 $pK_a$ 、溶解度）をまとめた。各薬物の性質はさまざまであり、S 群の薬物の溶解度はいずれも低いものの、R 群や M 群に属する薬物の特徴としては明確なものはいだせなかった。

Table 6. Physicochemical Properties of Drugs in Japanese Orange Book

Group	Drug	Melting point (°C)	$pK_a$	Solubility (mg/mL) at 37°C	
				pH 1.2	Water
R	Gliclazide	165-169	1.8, 5.8	0.22	0.044
	Famotidine	164 (dec.)	7.06	29.0	1.9
	Salbutamol sulfate	>350	9.3, 10.3	Not found	0.26 (20°C)
	Carteolol hydrochloride	277 (dec.)	9.74	49	61
	Carvedilol	114-119	7.8	>344	0.0224
M	Propranolol hydrochloride	163-166	9.45	40	100
	Pindolol	169-173	8.8	14	<0.05 (20°C)
	Metoprolol tartarate	120-124	9.7	>1000	>1000
	Arotinolol hydrochloride	235 (dec.)	9.4	0.70	5.94 (25°C)
S	Ibuprofen	75-77	4.5	0.053	0.077
	Furosemide	205 (dec.)	3.9	0.016	0.049
	Glimepiride	202 (dec)	6.2	$7.0 \times 10^{-6}$	0.00027
	Glibenclamide	169-174	6.8	0.0	0.003

## 第2項 簡易懸濁法施行による溶出挙動の変化

### 1. R群

オレンジブックに掲載されている溶出試験結果より、速やかに溶出するR群に属するグリクラジド錠、ファモチジン錠、サルブタモール硫酸塩錠、カルテオロール塩酸塩錠、カルベジロール錠について、簡易懸濁法施行による影響について比較した。

#### (1) グリクラジド錠 (グリミクロン<sup>®</sup>HA錠 20 mg)

経口糖尿病用薬であるグリクラジド錠は、簡易懸濁法施行により、溶出試験開始初期 (5, 10, 15分) において、有意な溶出率の上昇が認められたが、その程度は小さいものであった。また、15分以降で累積溶出率は頭打ちとなり、その後徐々に減少した (Fig. 9)。

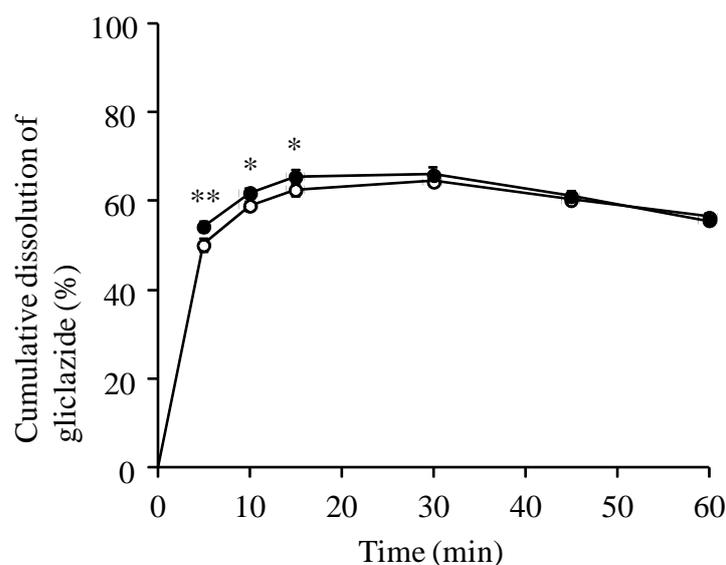


Fig. 9. Dissolution Profiles of Gliclazide in Glimicron<sup>®</sup>-HA Tablets 20 mg

Closed (●) and open (○) circles represent the data obtained with or without SSM, respectively. Each point represents the mean  $\pm$  SD ( $n = 4$ ). Most error bars are not shown when the SD values fall within the symbols. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ : Significantly different compared to SSM untreated.

## (2) ファモチジン錠 (ガスター<sup>®</sup>錠 10 mg)

ヒスタミン H<sub>2</sub>受容体拮抗薬であるファモチジンは、簡易懸濁法の施行により、溶出試験開始 5-10 分後における溶出率は有意に増大し、5 分でほぼ 100%に達した。また、試験開始 10 分以降では、簡易懸濁法の実施の有無による溶出率の差はほとんど認められなかった。さらに、グリクラジド錠と同様に、時間の経過とともに溶出率は徐々に低下した (Fig. 10)。

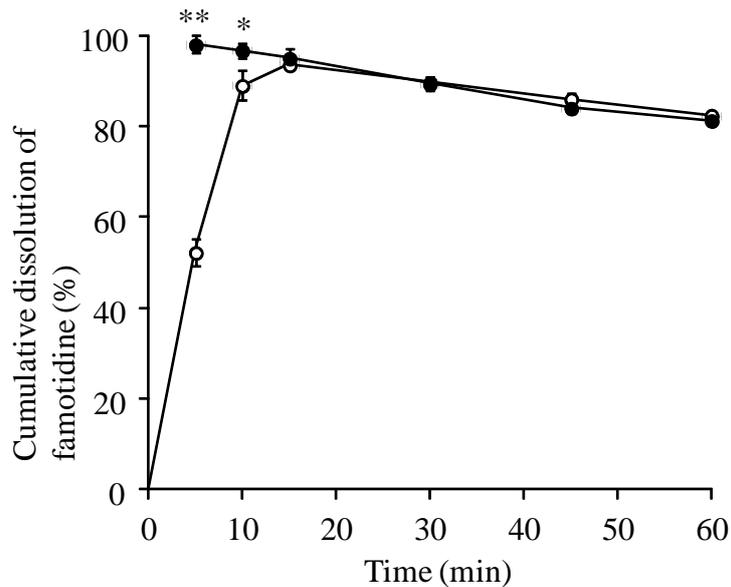


Fig. 10. Dissolution Profiles of Famotidine in Gaster<sup>®</sup> Tablets 10 mg

Closed (●) and open (○) circles represent the data obtained with or without SSM, respectively. Each point represents the mean  $\pm$  SD ( $n = 4$ ). Most error bars are not shown when the SD values fall within the symbols. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ : Significantly different compared to SSM untreated.

### (3) サルブタモール硫酸塩錠 (ベネトリン<sup>®</sup>錠 2 mg)

気管支喘息の治療に用いられる $\beta_2$ 受容体刺激薬であるサルブタモール硫酸塩錠は、簡易懸濁法の施行により、試験開始5分における溶出率はほぼ100%に達し、非施行時に比べて有意な差が認められた。一方、簡易懸濁法非施行時においても、試験開始10分でほぼ完全に溶出したため、10分以降は溶出率に有意な差は認められなかった (Fig. 11)。

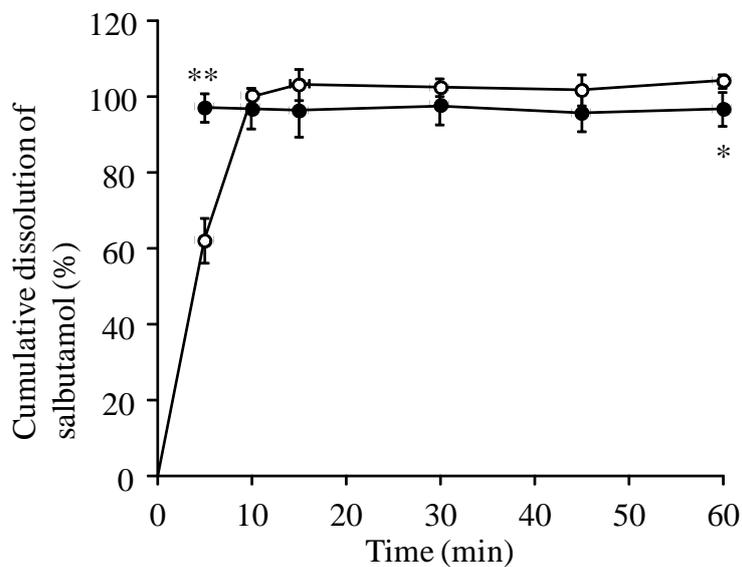


Fig. 11. Dissolution Profiles of Salbutamol in Venetlin<sup>®</sup> Tablets 2 mg

Closed (●) and open (○) circles represent the data obtained with or without SSM, respectively. Each point represents the mean  $\pm$  SD ( $n = 4$ ). Some error bars are not shown when the SD values fall within the symbols. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ : Significantly different compared to SSM untreated.

#### (4) カルテオロール塩酸塩錠 (ミケラン<sup>®</sup>錠 5 mg)

高血圧症の治療に用いられる  $\beta$  受容体遮断薬であるカルテオロール塩酸塩錠は、簡易懸濁法施行の有無に関わらず、非常に速やかに、かつ溶出試験開始 5 分においてほぼ完全に溶出した。簡易懸濁法施行により溶出試験開始 5 分における溶出率のみが有意な差が認められたがその差はわずかなものであった (Fig. 12).

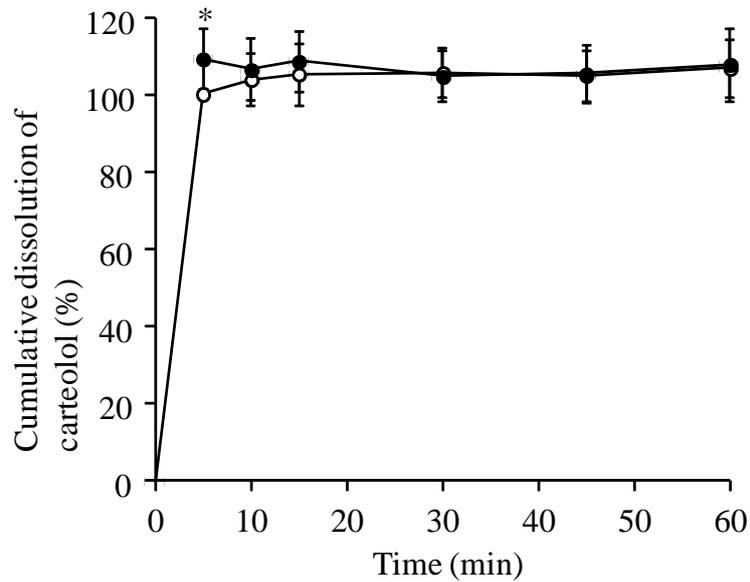


Fig. 12. Dissolution Profiles of Carteolol in Mikelan<sup>®</sup> Tablets 5 mg

Closed (●) and open (○) circles represent the data obtained with or without SSM, respectively. Each point represents the mean  $\pm$  SD ( $n = 4$ ). Some error bars are not shown when the SD values fall within the symbols. \* $p < 0.05$ : Significantly different compared to SSM untreated.

### (5) カルベジロール錠 (アーチスト<sup>®</sup>錠 10 mg)

カルテオロール塩酸塩錠と同様に、高血圧症の治療に用いられる  $\beta$  受容体遮断薬であるカルベジロールは、簡易懸濁法を施行した場合、溶出試験開始 5 分において、非施行時に比べて3倍近い溶出率の増大が認められた(Fig. 13)。一方、10 分では有意な差はあるもののその程度は非常に小さく、15 分以降では有意な差は認められず、また溶出率はほぼ一定となった。

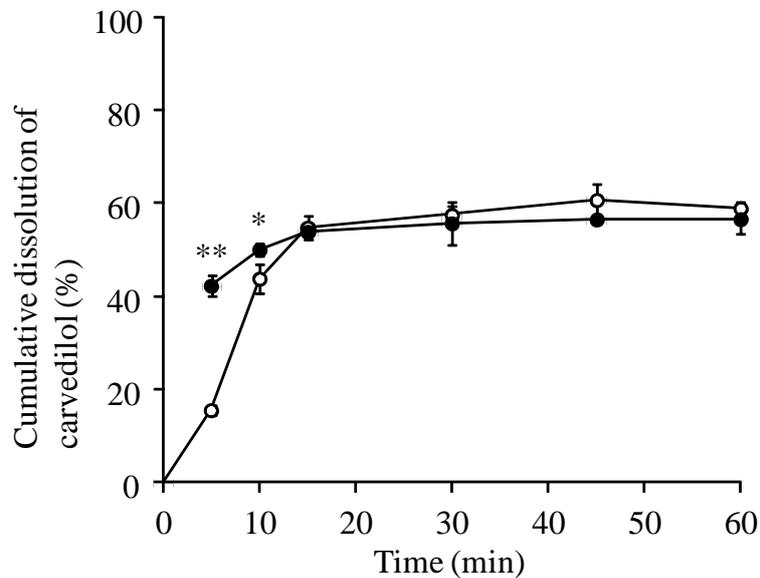


Fig. 13. Dissolution Profiles of Carvedilol in Artist<sup>®</sup> Tablets 10 mg

Closed (●) and open (○) circles represent the data obtained with or without SSM, respectively. Each point represents the mean  $\pm$  SD ( $n = 4$ ). Some error bars are not shown when the SD values fall within the symbols. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ : Significantly different compared to SSM untreated.

以上の結果より、R 群に属する医薬品に対して簡易懸濁法施行した場合、溶出試験開始初期 (5~15 分) において溶出率の増大が認められ、特に 5 分における溶出率は著しく増大する医薬品があるものの、10 分以降の溶出率の増大する程度は非常に小さく、また 15 分以降ではほぼ完全に溶出する傾向がみられた。

## 2. M 群

次に、オレンジブックに掲載されている溶出試験結果 (Table 5) より、穏やかに溶出するものの、最終的にはほぼ完全に溶出する M 群に属するプロプラノロール塩酸塩錠、ピンドロール錠、メトプロロール酒石酸塩錠、アロチノロール塩酸塩錠について、簡易懸濁法施行による影響について比較した。

### (1) プロプラノロール塩酸塩錠 (インデラル<sup>®</sup>錠 10 mg)

高血圧症に用いられる  $\beta$  受容体遮断薬であるプロプラノロール塩酸塩錠は、簡易懸濁法非施行時では、溶出率はゆるやかに増大し、45 分でほぼ一定になった。これに対して簡易懸濁法の施行により、試験開始 5 分後から 15 分後にかけて溶出率は有意かつ著しく増大し、試験開始 15 分以降で溶出率はほぼ一定になった。一方、試験開始 30 分以降では、簡易懸濁法の施行および非施行のいずれの条件も、ほぼ同じ溶出率を示した (Fig. 14)。

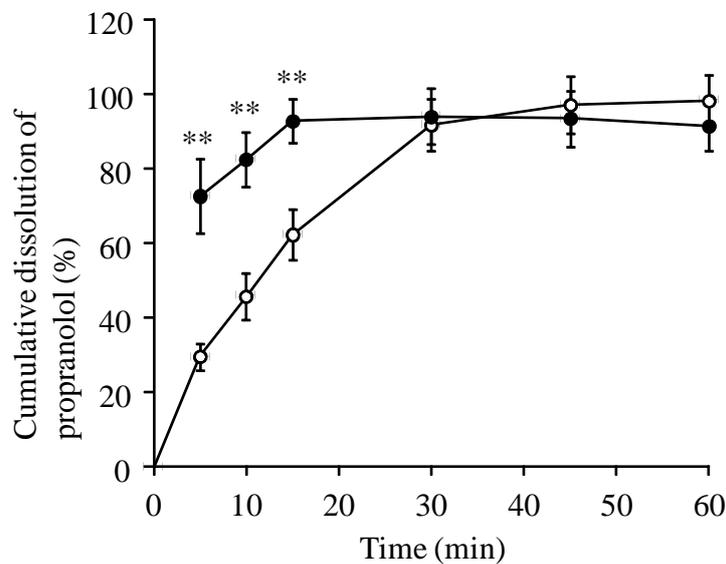


Fig. 14. Dissolution Profiles of Propranolol in Inderal<sup>®</sup> Tablets 10 mg

Closed (●) and open (○) circles represent the data obtained with or without SSM, respectively. Each point represents the mean  $\pm$  SD ( $n = 4$ ). \*\* $p < 0.01$ : Significantly different compared to SSM untreated.

## (2) ピンドロール (カルビスケン<sup>®</sup>錠 5mg)

プロプラノロール塩酸塩錠と同様に  $\beta$  受容体遮断薬であるピンドロール錠もまた、簡易懸濁法非施行時では溶出率は 60 分までゆるやかに上昇した。一方、簡易懸濁法施行時では試験開始 5 分において著しい溶出促進が認められ、その後は 45 分にかけて溶出率は終始有意に増大し、それ以降の溶出率はほぼ一定になった (Fig. 15)。

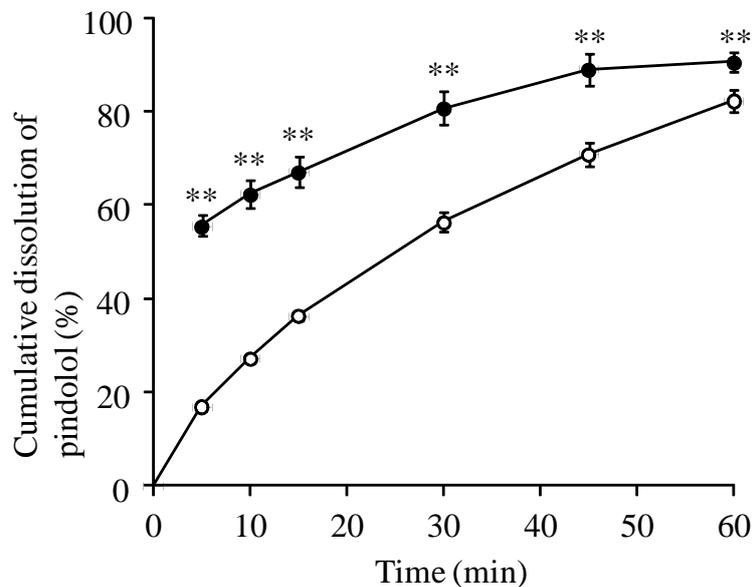


Fig. 15. Dissolution Profiles of Pindolol in Carvisken<sup>®</sup> Tablets 5 mg

Closed (●) and open (○) circles represent the data obtained with or without SSM, respectively. Each point represents the mean  $\pm$  SD ( $n = 4$ ). Some error bars are not shown when the SD values fall within the symbols. \*\* $p < 0.01$ : Significantly different compared to SSM untreated.

### (3) メトプロロール酒石酸塩錠 (セロケン<sup>®</sup>錠 20 mg)

$\beta$  受容体遮断薬であるメトプロロールは、今回検討した  $\beta$  受容体遮断薬の中でも非常に高い水溶性を示す (Table 6) が、オレンジブックに記載されている溶出試験結果 (Table 5) では、完全な溶出に 30 分を要し、R 群の医薬品に比べて溶出速度が遅いことが示されている。本試験においても、簡易懸濁法非施行時では、溶出率は時間とともに直線的に増大し、30 分でほぼ完全に溶出した (Fig. 16)。これに対して簡易懸濁法施行時では試験開始 5 分において溶出率は 80% 以上に達し、著しい溶出促進が認められ、30 分以降では有意な差は認められなくなった。

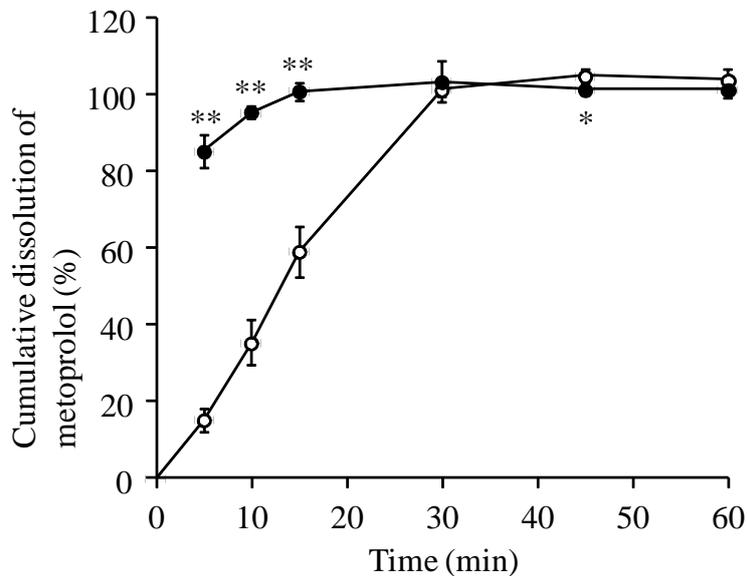


Fig. 16. Dissolution Profiles of Metoprolol in Seloken<sup>®</sup> Tablets 20 mg

Closed (●) and open (○) circles represent the data obtained with or without SSM, respectively. Each point represents the mean  $\pm$  SD ( $n = 4$ ). Some error bars are not shown when the SD values fall within the symbols. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ : Significantly different compared to SSM untreated.

#### (4) アロチノロール塩酸塩

(アロチノロール塩酸塩錠 10 mg 「DSP」 ; 旧アルマール<sup>®</sup>錠)

$\beta$  受容体遮断薬であるアロチノロール錠は、オレンジブックに掲載されている溶出試験結果 (Table 5) では試験開始 10 分まではほとんど溶出が認められないが、15 分以降に急激に溶出率が增大し、30 分後にはほぼ完全に溶出する。この医薬品に対して簡易懸濁法を施行すると、5~15 分にかけて有意な溶出促進が認められ、30 分以降はほぼ完全に溶出するため有意な差は認められなくなった (Fig. 17) .

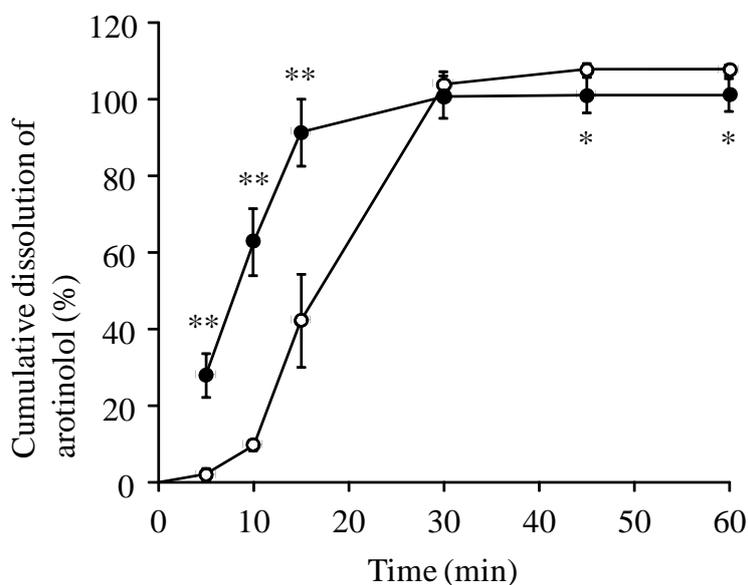


Fig. 17. Dissolution Profiles of Arotinolol in Arotinolol Hydrochloride Tablets 10 mg 「DSP」

Closed (●) and open (○) circles represent the data obtained with or without SSM, respectively. Each point represents the mean  $\pm$  SD (n = 4). Some error bars are not shown when the SD values fall within the symbols. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ : Significantly different compared to SSM untreated.

以上の結果から、M 群に属する医薬品は簡易懸濁法施行により、溶出率の有意な上昇が 30 分まで続くことが認められた。

### 3. S群

オレンジブックに掲載されている溶出試験結果より、溶出が遅い S 群に属するイブプロフェン錠、フロセミド錠、グリメピリド錠、及びグリベンクラミド錠について、簡易懸濁法施行による影響について比較した。

#### (1) イブプロフェン (ブルフェン<sup>®</sup>錠 100 mg)

第 1 章の結果より、ブルフェン<sup>®</sup>錠は簡易懸濁法の施行により、飽和濃度までは溶解しないものの一部は溶解することが明らかとなった (Fig. 7)。一方、オレンジブックに掲載されている溶出試験結果 (Table 5) では、試験開始 15 分までは溶出がほとんど認められていない。したがって、簡易懸濁法を施行することにより初期において溶出促進が認められることが予想された。

本試験では、簡易懸濁法非施行では、試験開始 10 分まではイブプロフェンは検出されなかったが、簡易懸濁法を施行したところ、試験開始直後から溶出が観測された。しかし、試験開始 5 分以降では、簡易懸濁法施行時では非施行時に比べて有意に高い溶出率を示したものの、その差は小さく、簡易懸濁法施行の有無にかかわらず、同程度の遅い溶出速度を示した (Fig. 18)。

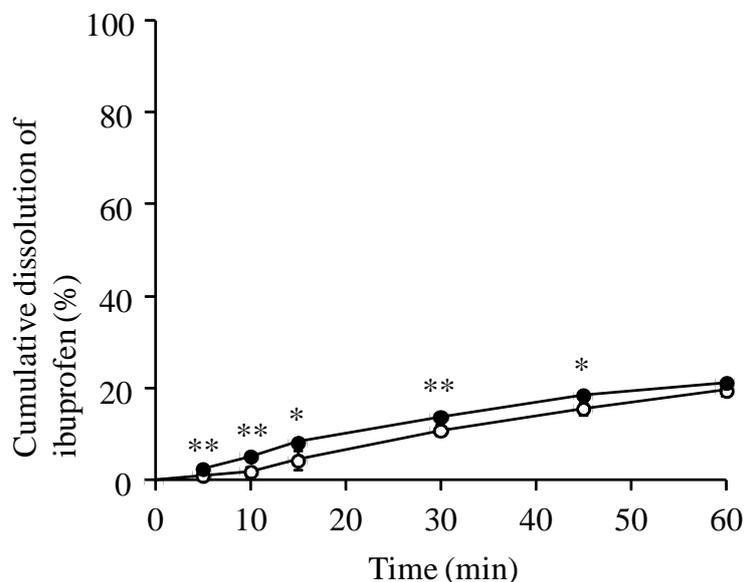


Fig. 18. Dissolution Profiles of Ibuprofen in Burfen<sup>®</sup> Tablets 100 mg

Closed (●) and open (○) circles represent the data obtained with or without SSM, respectively. Each point represents the mean  $\pm$  SD ( $n = 4$ ). Most error bars are not shown when the SD values fall within the symbols. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ : Significantly different compared to SSM untreated.

## (2) フロセミド錠 (ラシックス<sup>®</sup>錠 20 mg)

ループ利尿薬であるフロセミド錠は、簡易懸濁法施行時における試験開始 5 分における溶出率は約 20%に過ぎなかったが、非施行時に比べて 2 倍以上の溶出率を示した。また、施行時と非施行時の溶出率は常に 10%程度の差を保って 60 分まで推移した (Fig. 19)。

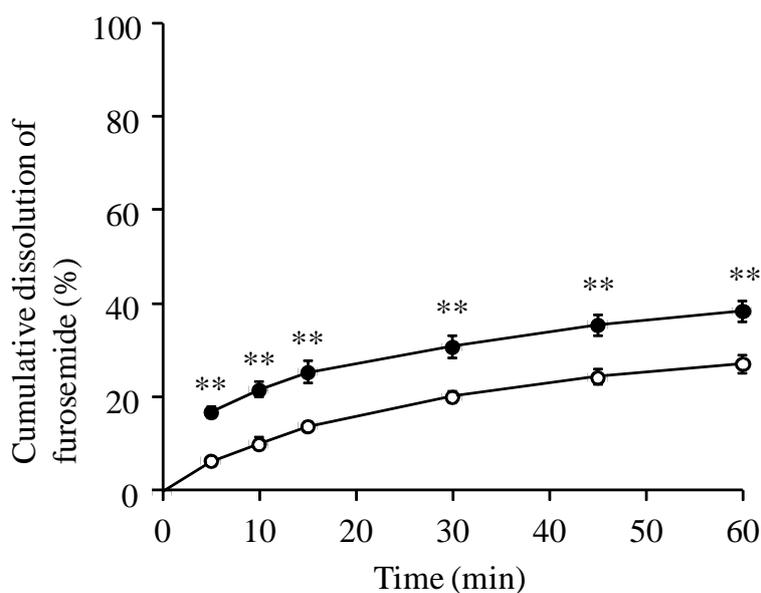


Fig. 19. Dissolution Profiles of Furosemide in Lasix<sup>®</sup> Tablets 20 mg

Closed (●) and open (○) circles represent the data obtained with or without SSM, respectively. Each point represents the mean  $\pm$  SD ( $n = 4$ ). Most error bars are not shown when the SD values fall within the symbols. \*\* $p < 0.01$ : Significantly different compared to SSM untreated.

### (3) グリメピリド (アマリール<sup>®</sup>錠 1 mg)

スルホニル尿素系糖尿病治療薬であるグリメピリドは、簡易懸濁法施行により、試験開始初期の溶出率に有意な増大が認められたものの、全体的な溶出率は極めて小さく、試験開始 30 分で溶出率約 5% でほぼ一定となった (Fig. 20)。

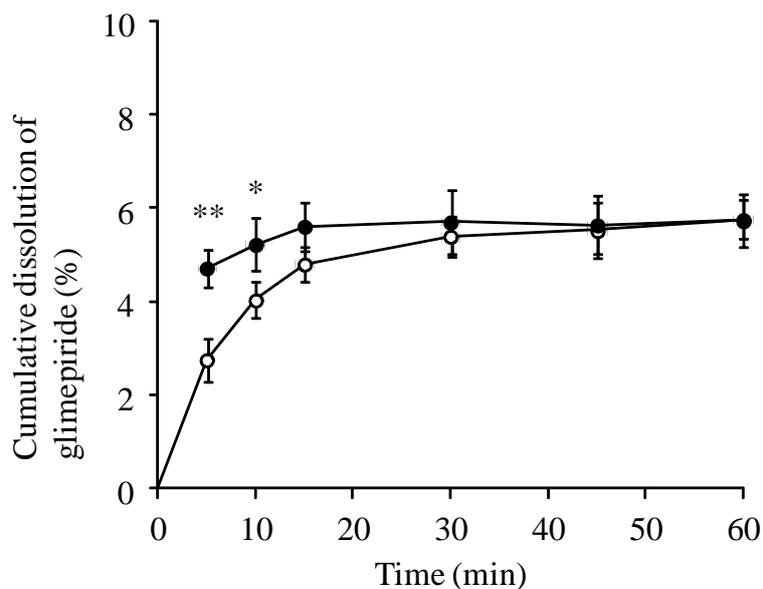


Fig. 20. Dissolution Profiles of of Glimepiride in Amaryl<sup>®</sup> Tablets 1 mg

Closed (●) and open (○) circles represent the data obtained with or without SSM, respectively. Each point represents the mean  $\pm$  SD ( $n = 4$ ). \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ : Significantly different compared to SSM untreated.

#### (4) グリベンクラミド錠 (ダオニール<sup>®</sup>錠 1.25 mg)

グリメピリドと同じくスルホニル尿素系糖尿病用薬であるグリベンクラミドは、pH 1.2 における溶解度が認められないほど低いが、<sup>32)</sup> 簡易懸濁法施行の有無にかかわらず、溶出試験初期よりグリベンクラミドの溶出が認められた。また、簡易懸濁法施行時では、非施行時に比べて 5~15 分においておよそ 2 倍高い溶出率を示し、それ以降も有意に高かった。しかしながら、試験開始 60 分における溶出率は含量の 0.5%程度と極めて低いものであった (Fig. 21)。

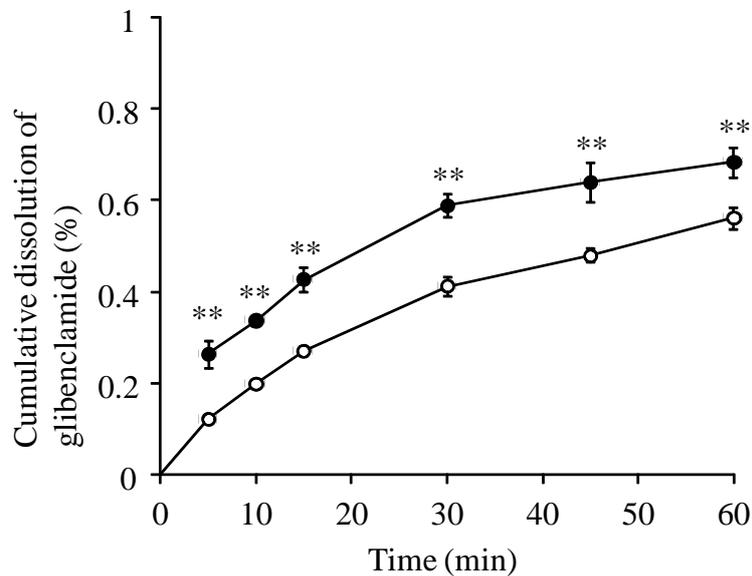


Fig. 21. Dissolution Profiles of Glibenclamide in Daonil<sup>®</sup> Tablets 1.25 mg

Closed (●) and open (○) circles represent the data obtained with or without SSM, respectively. Each point represents the mean  $\pm$  SD ( $n = 4$ ). Some error bars are not shown when the SD values fall within the symbols. \*\* $p < 0.01$ : Significantly different compared to SSM untreated.

### 第3項 崩壊試験

これまで検討した13種類の医薬品について、簡易懸濁法を施行する条件である精製水を試験液として、日本薬局方崩壊試験を行った。Table 7に示すように、R群に属する医薬品はアーチスト<sup>®</sup>錠（カルベジロール）を除きおおむね2～3分で崩壊した。また、M群に属する医薬品は、完全に崩壊するまで5～10分の時間を要することが示された。一方、S群に属する医薬品は、ブルフェン<sup>®</sup>錠（イブプロフェン）は6分以上を要したが、それ以外のものは1分程度で速やかに崩壊することが示された。

Table 7. Disintegration Time of Drugs

Group	Medicine	Disintegration time (min)
R	Glimicron <sup>®</sup> -HA tablets 20 mg (Gliclazide)	1.7 ± 0.1
	Gaster <sup>®</sup> tablets 10 mg (Famotidine)	2.2 ± 0.1
	Venetlin <sup>®</sup> tablets 2 mg (Salbutamol sulfate)	3.6 ± 0.7
	Mikelan <sup>®</sup> tablets 5 mg (Carteolol hydrochloride)	2.0 ± 0.4
	Artist <sup>®</sup> tablets 10 mg (Carvedilol)	8.5 ± 0.6
M	Inderal <sup>®</sup> tablets 10 mg (Propranolol hydrochloride)	4.6 ± 0.1
	Carvisken <sup>®</sup> tablets 5 mg (Pindolol)	8.8 ± 0.2
	Seloken <sup>®</sup> tablets 20 mg (Metoprolol tartarate)	9.6 ± 0.9
	Arotinolol hydrochloride tablets 10 mg 「DSP」	11.5 ± 2.4
S	Burfen <sup>®</sup> tablets 100 mg (Ibuprofen)	6.7 ± 1.9
	Lasix <sup>®</sup> tablets 20 mg (Furosemide)	0.7 ± 0.1
	Amaryl <sup>®</sup> tablets 1 mg (Glimepiride)	1.2 ± 0.0
	Daonil <sup>®</sup> tablets 1.25 mg (Glibenclamide)	0.8 ± 0.1

Each data represents the mean ± SD (n = 6)

#### 第4項 各医薬品の経口投与後の吸収に関する情報

今回検討した医薬品のインタビューフォーム<sup>32-44)</sup>より、経口投与した際の最高血中濃度到達時間 ( $T_{max}$ ) を調査した。Table 8 に示すように、最も速やかに  $T_{max}$  達するのはアーチスト<sup>®</sup>錠 (カルベジロール) の0.8時間、最も遅いのはグリミクロン<sup>®</sup>HA錠 (グリクラジド) であったが、多くは1~2時間であり、比較的吸収は速いことが示された。

Table 8. Time to Peak Concentration ( $T_{max}$ ) of Medicine on Orally Administration to Human in Their Interview Forms

Group	Medicine	$T_{max}$ (hr)
R	Glimicron <sup>®</sup> -HA tablets 20 mg (Gliclazide)	ca. 4
	Gaster <sup>®</sup> tablets 10 mg (Famotidine)	2—3
	Venetlin <sup>®</sup> tablets 2 mg (Salbutamol sulfate)	1—3
	Mikelan <sup>®</sup> tablets 5 mg (Carteolol hydrochloride)	1.2 ± 0.4
	Artist <sup>®</sup> tablets 10 mg (Carvedilol)	0.8 ± 0.3
M	Inderal <sup>®</sup> tablets 10 mg (Propranolol hydrochloride)	1.5
	Carvisken <sup>®</sup> tablets 5 mg (Pindolol)	1.33
	Seloken <sup>®</sup> tablets 20 mg (Metoprolol tartarate)	1.9
	Arotinolol hydrochloride tablets 10 mg 「DSP」	ca. 2
S	Burfen <sup>®</sup> tablets 100 mg (Ibuprofen)	2.1 ± 0.2
	Lasix <sup>®</sup> tablets 20 mg (Furosemide)	1—2
	Amaryl <sup>®</sup> tablets 1 mg (Glimepiride)	1.33 ± 0.37
	Daonil <sup>®</sup> tablets 1.25 mg (Glibenclamide)	ca. 1.5

## 第5項 オレンジブックに溶出試験結果の掲載されていない製剤

オレンジブックホームページには、経口投与される医薬品の主成分 688 種類についての溶出試験結果が公表されているが、一部の薬剤についてはその溶出試験結果は掲載されていない (2015 年 1 月 1 日現在)。例えば、ヒドロキシジン製剤については、錠剤 (ヒドロキシジンパモ酸塩錠や塩酸塩錠) は掲載されているものの、カプセル剤 (ヒドロキシジンパモ酸塩カプセル) の情報はない。また、フェニトイン錠については、フェノバルビタールとの合剤の溶出試験結果については掲載があるものの、単独成分では掲載されていない。そこで、オレンジブックに掲載されていない医薬品として、フェニトイン及びヒドロキシジンパモ酸塩製剤について検討し、オレンジブックに掲載されている関連製剤の溶出挙動との比較を行った。また、Table 9 には、それぞれの薬物の物理化学的性質 (融点,  $pK_a$ , 溶解度) をまとめた。

Table 9. Physicochemical Properties of Drugs in Japanese Orange Book

Drug	Melting point (°C)	$pK_a$	Solubility (mg/mL) at 37°C	
			pH 1.2	Water
Phenytoin	296 (dec.)	8.3	0.0273	0.0293
Hydroxyzine pamoate	196-204 (dec.)	2.13, 7.13	0.53*	0.016

\* : measured as hydroxydine hydrochloride, because hydroxydine pamoate is precipitated at pH 1.2.

### (1) ヒドロキシジンパモ酸塩 (アタラックス®-P カプセル 25 mg)

ヒドロキシジンパモ酸塩は、古くから痒み止めや精神安定剤として用いられる。オレンジブックに掲載されているヒドロキシジンパモ酸塩錠の溶出試験結果では、溶出試験開始 15 分まではほとんど溶けないが、それ以降は穏やかに溶出し、60 分後には含量の約 44% が溶出しており、非常に溶出の遅い医薬品 (S 群) に該当する製剤である (Fig. 22, 破線)。一方、ヒドロキシジンパモ酸塩カプセルであるアタラックス®-P カプセルは、簡易懸濁法非施行時においても試験開始時から穏やかに溶出し、60 分で溶出率はほぼ 100% に達することから M 群に相当すると考えられ、塩 (パモ酸塩と塩酸塩など) や剤形の違いにより溶出挙動が大きく異なることが示された。

また、アタラックス<sup>®</sup>-P カプセルに簡易懸濁法を施行したところ、試験開始直後から溶出速度は急激に増大し、10分で溶出はほぼ完了した。この挙動は、「穏やかに溶出する医薬品 (M群)」の特徴と一致するものであった。

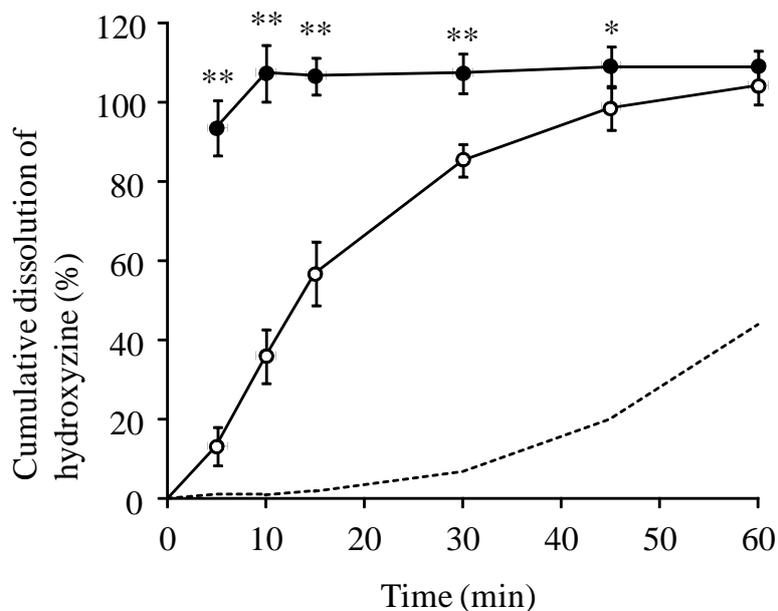


Fig. 22. Dissolution Profiles of Hydroxyzine in Atarax<sup>®</sup>-P Capsules 25 mg

Closed (●) and open (○) circles represent the data obtained with or without SSM, respectively. Each point represents the mean  $\pm$  SD ( $n = 4$ ). Dashed lines indicate the dissolution profiles of hydroxyzine pamoate tablets 25 mg in the Japanese Orange Book. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ : Significantly different compared to SSM untreated.

## (2) フェニトイン (アレビアチン<sup>®</sup>錠 100 mg)

オレンジブックの溶出試験結果におけるフェニトイン 67 mg とフェノバルビタール 33 mg の配合剤の溶出は、フェニトイン錠 100 mg に比べて非常に速いことが示された。一方、簡易懸濁法の施行の有無では、試験開始初期に簡易懸濁法を施行した場合に 15 分後までの溶出率は有意に高かったが、その程度は小さいものであった。フェニトインは溶解度が低く、溶出率は約 20% に留まったものの、その溶出挙動は非常に溶出の遅い医薬品 (S 群) あるいは穏やかに溶出する医薬品 (M 群) に分類できるものと考えられた (Fig. 23)。

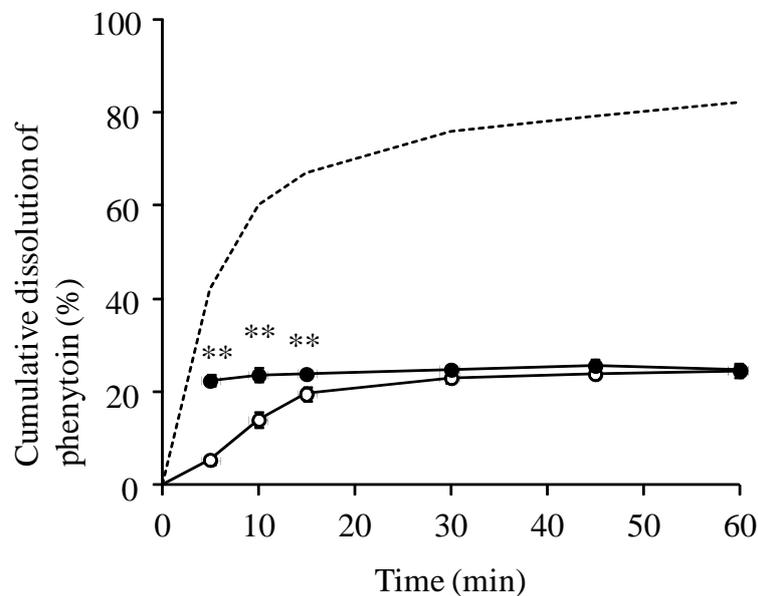


Fig. 23. Dissolution Profiles of Phenytoin in Aleviatin<sup>®</sup> Tablets 100 mg

Closed (●) and open (○) circles represent the data obtained with or without SSM, respectively. Dashed lines indicate the dissolution profiles of phenytoin in phenytoin (67 mg) / phenobarbital (33 mg) combination tablets. Each point represents the mean  $\pm$  SD ( $n = 4$ ). Most error bars are not shown when the SD values fall within the symbols.  $**p < 0.01$ : Significantly different compared to SSM untreated.

## 第 6 項 簡易懸濁法施行による先発医薬品と後発医薬品の溶出挙動の比較

近年、国による医療費削減の政策により、後発医薬品の使用促進が進められている。<sup>45, 46)</sup> 病院においても、院内採用医薬品を可能な限り後発医薬品に変更することが一般化している。<sup>47, 48)</sup> 後発医薬品は先発医薬品と生物学的同等性が認められていることから、溶出試験結果や経口投与後の体内動態に大きな差はないとされている。<sup>49-52)</sup> 一方、簡易懸濁法は医薬品の承認申請には必要のない「55℃の水で 10 分間懸濁する」という作業を行うことから、簡易懸濁法を施行した場合には先発医薬品と後発医薬品でその溶解や溶出挙動が変化する可能性もある。そこで、これまで検討してきたいくつかの医薬品を対象に、その後発医薬品に対しても簡易懸濁法を施行した場合の溶出挙動を比較した。

### (1) フロセミド錠

先発医薬品及び 2 種の後発医薬品について検討したところ、簡易懸濁法非施行時における溶出挙動はほぼ一致したが、簡易懸濁法施行時では、後発医薬品であるフロセミド錠「JG」(B 錠) の溶出率が先発医薬品であるラシックス<sup>®</sup>錠や後発医薬品であるフロセミド錠「タイヨー」(A 錠) に比べて若干大きくなる傾向がみられた (Fig. 24)。

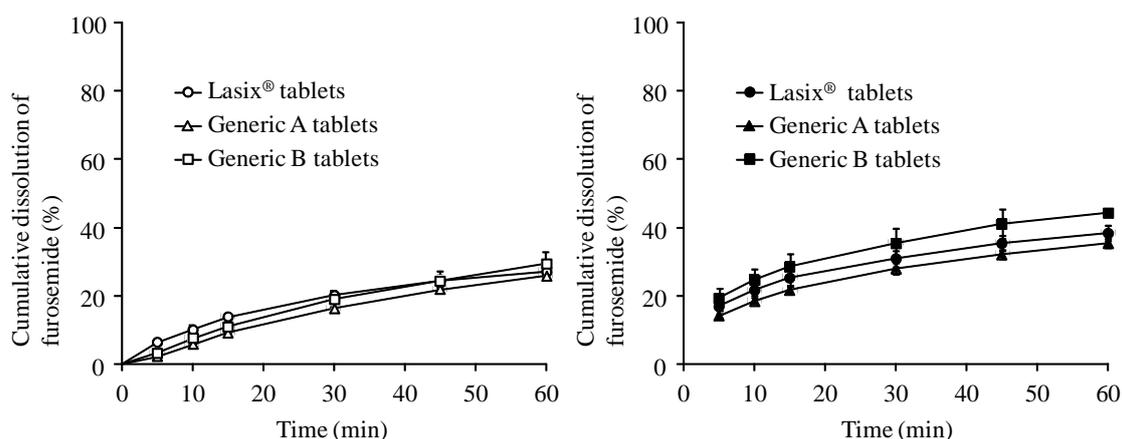


Fig. 24. Dissolution Profiles of Furosemide in Lasix<sup>®</sup> and Generic Tablets (20 mg) Untreated (left) or Treated (right) with Simple Suspension Method

Open (○, △, □) and closed (●, ▲, ■) symbols represent the data obtained with or without SSM, respectively. Each point represents the mean ± SD ( $n = 4$ ). Most error bars are not shown when the SD values fall within the symbols.

## (2) グリベンクラミド錠

先発医薬品及び 3 種の後発医薬品について比較した。グリベンクラミドは溶解度が非常に低いため溶出量が 1%未満と非常に少なく、先発医薬品のダオニール<sup>®</sup>錠と、後発医薬品であるパミルコン錠 (A 錠), グリベンクラミド錠「EMEC」 (B 錠) ならびにダムゼール錠 (C 錠) の溶出挙動は、簡易懸濁法を施行しても大きな差は生じないことが示された (Fig. 25)。

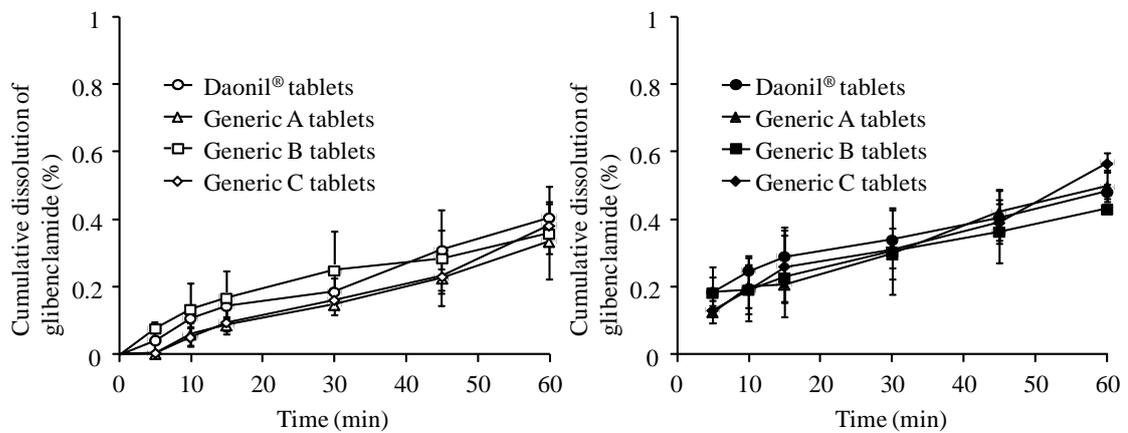


Fig. 25. Dissolution Profiles of Glibenclamide in Daonil<sup>®</sup> and Generic Tablets (1.25 mg) Untreated (left) or Treated (right) with Simple Suspension Method

Open (○, △, □, ◇) and closed (●, ▲, ■, ◆) symbols represent the data obtained with or without SSM, respectively. Each point represents the mean ± SD ( $n = 4$ ).

### (3) グリクラジド錠

簡易懸濁法を施行しない場合、グリクラジド錠の先発医薬品であるグリミクロン<sup>®</sup>HA錠と後発医薬品であるグリクラジド錠 20 mg「トーワ」(A錠)の溶出挙動に有意な差は認められなかった。一方、簡易懸濁法を施行することで後発医薬品の試験開始初期の溶出は先発医薬品に比べて有意に促進されが、その程度は小さいものであった (Fig. 26)。

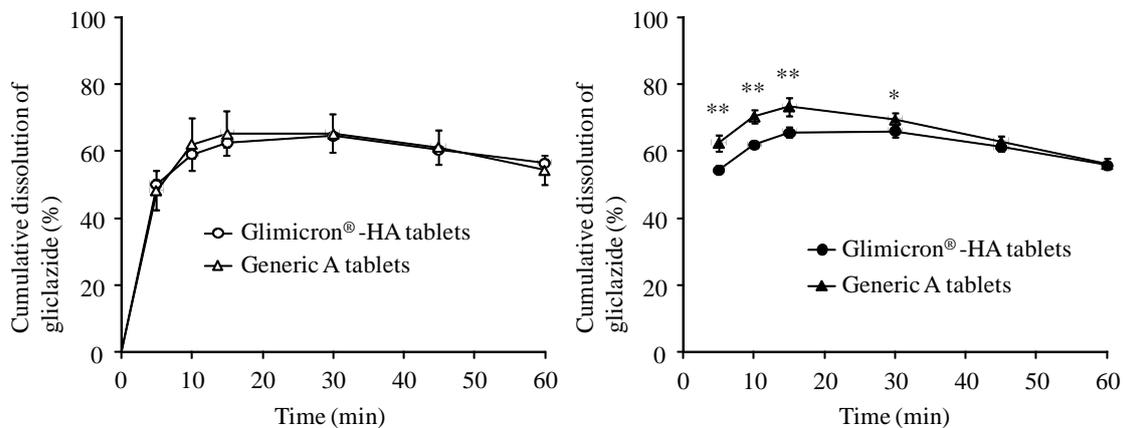


Fig. 26. Dissolution Profiles of Gliclazide in Glimicron<sup>®</sup> HA and Generic Tablets (20 mg) Untreated (left) or Treated (right) with Simple Suspension Method

Open (○, △) and closed (●, ▲) symbols represent the data obtained with or without SSM, respectively. Each point represents the mean  $\pm$  SD (n = 4). Some error bars are not shown when the SD values fall within the symbols. \* $p$  < 0.05, \*\* $p$  < 0.01: Significantly different compared to Glimicron<sup>®</sup>-HA.

#### (4) グリメピリド錠

簡易懸濁法を施行しない場合、グリメピリド錠では、後発医薬品であるグリメピリド錠「ケミファ」(A錠)は先発医薬品であるアマリール<sup>®</sup>錠とほぼ同じ溶出挙動を示したが、後発医薬品であるグリメピリド錠「サンド」(B錠)はやや溶出の遅いことが認められた。一方、簡易懸濁法施行により、各医薬品からのグリメピリドの溶出に差は認められなくなった (Fig. 27)。

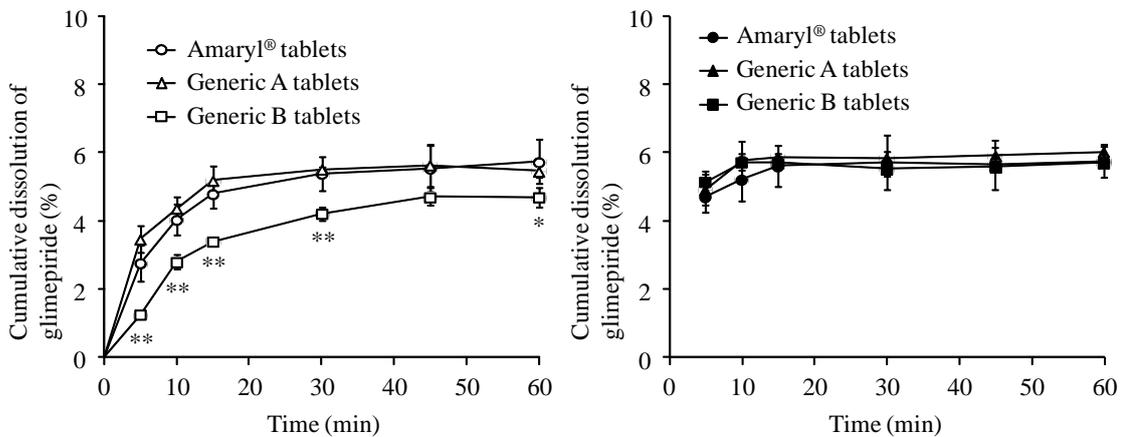


Fig. 27. Dissolution Profiles of Glimepiride in Amaryl<sup>®</sup> and Generic Tablets (1 mg) Untreated (left) or Treated (right) with Simple Suspension Method

Open (○, △, □) and closed (●, ▲, ■) symbols represent the data obtained with or without SSM, respectively. Each point represents the mean  $\pm$  SD ( $n = 4$ ). Some error bars are not shown when the SD values fall within the symbols. means untreated and treated with the SSM, respectively. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ : Significantly different compared to Amaryl<sup>®</sup>.

### (5) フェニトイン錠

フェニトインを単独で配合する医薬品としては、アレビアチン<sup>®</sup>錠とヒダントール<sup>®</sup>錠が市販されており、いずれも先発医薬品として扱われている。これらの医薬品について、簡易懸濁法を施行しない場合のフェニトインの溶出を比較したところ、アレビアチン<sup>®</sup>錠からの溶出が有意に高いことが示されたがその程度は極めて小さかった。また、簡易懸濁法を施行した後の溶出挙動についても、アレビアチン<sup>®</sup>錠からの溶出が有意に高いものの、非施行時と同様にその差は極めて小さいものであった (Fig. 28)。

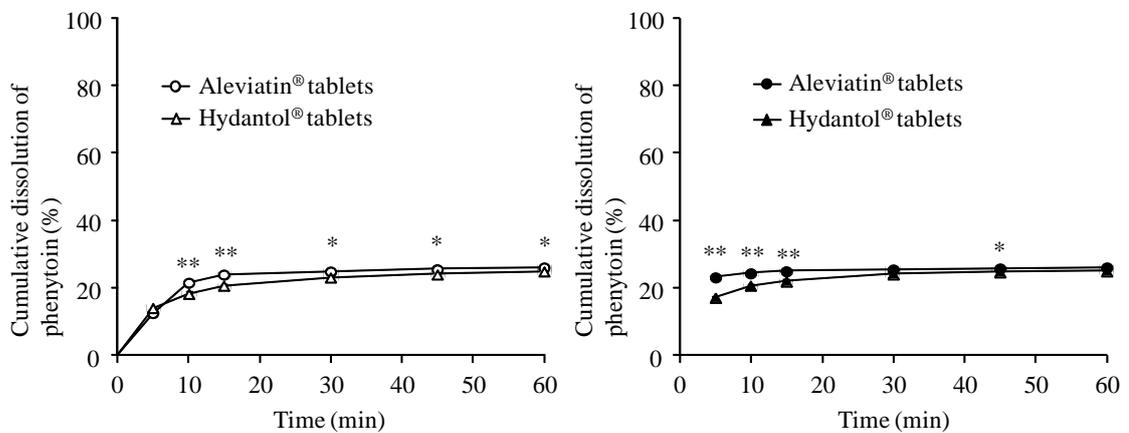


Fig. 28. Dissolution Profiles of Phenytoin in Aleviatin<sup>®</sup> and Hydantol<sup>®</sup> Tablets (100 mg) Untreated (left) or Treated (right) with Simple Suspension Method

Open (○, △) and closed (●, ▲) symbols represent the data obtained with or without SSM, respectively. Each point represents the mean ± SD ( $n = 4$ ). Most error bars are not shown when the SD values fall within the symbols. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ : Significantly different compared to Hydantol<sup>®</sup>.

## (6) イブプロフェン錠

簡易懸濁法を施行しなかった場合、イブプロフェン錠の後発医薬品であるイブプロフェン錠「タツミ」(A錠)は先発医薬品であるブルフェン<sup>®</sup>錠に対して、溶出試験開始 45 分及び 60 分における溶出率が有意に高かったが、その程度は極めて小さいものであった。また、簡易懸濁法を施行した後の溶出については、両群間でいずれの時間においても有意な差は認められなかった (Fig. 29)。

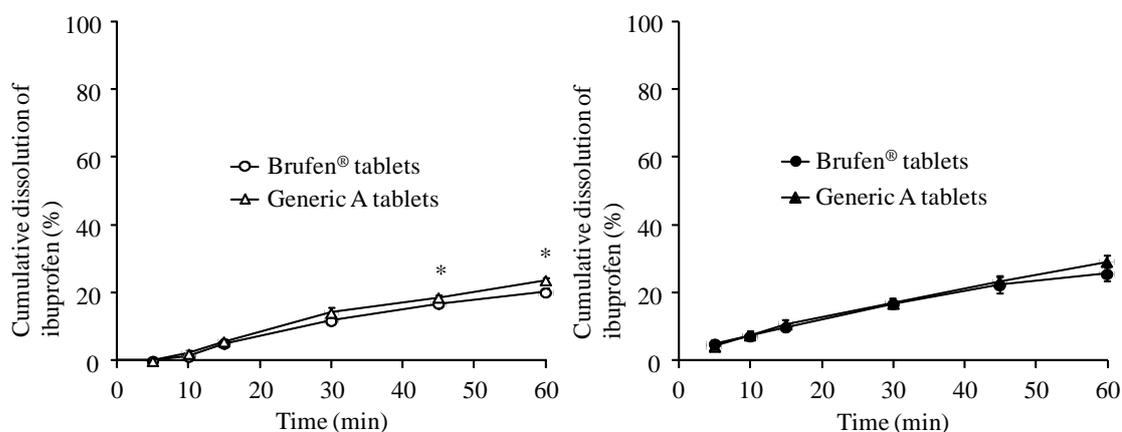


Fig. 29. Dissolution Profiles of Ibuprofen in Brufen<sup>®</sup> and Generic Tablet (100 mg) Untreated (left) or Treated (right) with Simple Suspension Method

Open (○, △) and closed (●, ▲) symbols represent the data obtained with or without SSM, respectively. Each point represents the mean  $\pm$  SD ( $n = 4$ ). Most error bars are not shown when the SD values fall within the symbols. \* $p < 0.05$  : Significantly different compared to Brufen<sup>®</sup>.

#### 第4節 考察

著者は、第1章において、水に難溶解性の薬物の簡易懸濁法施行時の溶解度について検討し、フェニトインやプラニルカストは簡易懸濁液中では、原末の飽和溶解度以上に溶解していることを明らかにした。<sup>29)</sup> このことは、これらの薬物を簡易懸濁法により投与した場合、錠剤やカプセル剤を服用した場合とは異なり初期の胃内薬物濃度が高まり、吸収性に違いの生じる可能性を示唆した。しかしながら、簡易懸濁法を施行した後の薬物の溶出挙動については不明であった。現在までに、簡易懸濁法を施行した後の薬物の溶出挙動に関する報告は非常に少なく、<sup>53-56)</sup> 簡易懸濁法施行による医薬品からの薬物の溶出に対する影響はほとんど明らかにされていない。薬剤師は、臨床において簡易懸濁法の実施の可否を決定する上で、各医薬品の簡易懸濁法施行時の崩壊性や経管投与に用いるチューブの通過性などを、ガイドブック等から調査しているが、その溶出性についてまで検討されることはほとんどない。このことは、過度の溶出促進により薬物の体内動態、特に消化管吸収速度の亢進とそれに伴う血中濃度の上昇をきたすおそれがあり、医薬品を安全に使用することに注意を払うべき薬剤師の職能を十分に活かしきれていないと言え難い。

一方、現在市販されている1万種類以上の医薬品について、それぞれ簡易懸濁法施行の有無による溶出挙動への影響を検討することは非現実的である。この問題を解決するために、既存の医薬品情報の活用が重要となる。日本版オレンジブック研究会では、医療用医薬品の品質再評価の実施に伴い、製剤の溶出性等に係る品質情報の提供のため、医薬品の溶出試験結果等を「医療用医薬品品質情報集（オレンジブック）」として取りまとめている。オレンジブックは書物として年4回発行されるとともに、オレンジブック総合版ホームページ<sup>31)</sup>においてもその情報が公開されている。また、後発医薬品については、医薬品インタビューフォームにて先発医薬品との生物学的同等性に関する情報が掲載されており、その中には先発医薬品（標準医薬品）と当該後発医薬品の溶出試験結果の比較が掲載されている。したがって、これらの情報を薬剤師が活用することで、簡易懸濁法施行による溶出挙動への影響を推測できれば、数多くの医薬品についてそれぞれ簡易懸濁法を施行した際の溶出試験を行わなくても、臨床において施行の妥当性や注意すべき情報を他の医療スタッフに提供できると

考えられる。

そこで、13種類の医薬品を対象として、オレンジブック等で公開されている既存情報である溶出試験結果を用いて、溶出挙動の分類を行い、さらにそれぞれの医薬品について簡易懸濁法施行による溶出試験を行い、簡易懸濁法施行による薬物溶出への影響を推測可能かどうか検討した。

まずはじめに、13種類の医薬品の第1液、パドル回転数 50 rpm における溶出試験結果をオレンジブックより入手し、経時的な溶出率を目測で得た。その結果、Table 5 に示すように、速やかに溶出する医薬品 (R 群) と非常に溶出が遅い医薬品 (S 群)、ならびにその中間となる医薬品 (M 群) の概ね 3 つに分類することができた。そこで、各群に属する医薬品について、簡易懸濁法施行による溶出試験結果への影響について検討することとした。

速やかに溶出する R 群に属する医薬品のうち、ファモチジン錠とカルベジロール錠については溶出試験開始 5 分において 50% 程度の溶出率であったが、その後は非常に高い溶出率を示した (Table 5)。これらの医薬品について、それぞれ簡易懸濁法を施行した場合の溶出挙動への影響を確認したところ、5 分においていずれも高い溶出を示し、いずれの医薬品も有意な溶出促進を示した。一方、その程度は 5 分における溶出率が比較的低かったファモチジン錠やカルベジロール錠では顕著であったが、それ以外の R 群に属する薬物では非施行時の溶出率が高いため、溶出促進の程度は大きなものではなかった。

また今回の検討では、グリクラジド錠とファモチジン錠において、溶出率が頭打ちとなった後、徐々に減少するという現象が認められた (Figs. 9 and 10)。これらの薬物は、酸性条件下での安定性が悪いことが知られている。<sup>31)</sup> すなわち、グリクラジドは、pH 1.2, 37°C の条件下において、1 時間で 33%、2 時間で 58% 分解するとされており、またファモチジンは pH 1.2, 37°C の条件下、24 時間で 86.5% 分解されるとされている。本実験では経時的に試料を採取した後に溶出試験第 2 液 (pH 6.8) を用いて 10 倍希釈を行っているため、HPLC による測定までの間は分解を防いでいるが、溶出試験器のベッセル内で経時的に分解が進んだためと考えられる。したがって、これら医薬品からグリクラジドあるいはファモチジンが完全に溶出した後に、徐々に累積溶出率が減少したのと考えられた。

次に、比較的穏やかに溶出する M 群の医薬品について検討した。M 群に属する医薬品の溶出試験結果は、プロプラノロール塩酸塩錠 (Fig.14)、ピンドロール錠 (Fig. 15)、メトプロロール酒石酸塩錠 (Fig. 16) のように 30~60 分にかけてほぼ直線的に溶出が進み、やがて完全に溶出が完了する挙動を示すものと、アロチノロール塩酸塩のように 5~10 分まではほとんど溶出せず、その後急激に溶出が進み、30 分においてほぼ完全に溶出が完了する挙動 (Fig. 17) を示すものがあった。いずれの薬物に関しても、pH 1.2 条件における溶解度は比較的大きいため、薬物自身が溶解しやすい。一方、錠剤やカプセル剤の溶出には製剤の崩壊過程と薬物の溶解過程が並行する、今回検討した 4 種の M 群に属する医薬品は、製剤の崩壊過程が律速となることで溶出は遅延したものと考えられる。したがって、このような医薬品の場合には簡易懸濁法の施行により製剤の崩壊を強制的に行うと、それに伴って薬物の溶解は進むために、簡易懸濁法の施行・非施行における溶出挙動の差が大きく現れたものと考えられた。これに対し、先に示した R 群に属する医薬品の場合、いずれの薬物も崩壊過程が速やかであるため、簡易懸濁法を施行しても大きな差として現れなかったものと考えられた。これらの仮説に対して、R 群と M 群の医薬品について、簡易懸濁法を施行している条件である水における日本薬局方崩壊試験を行ったところ、R 群に属する医薬品はカルベジロール錠を除き、いずれも 1.7~3.6 分で完全に崩壊したのに対し、M 群に属する医薬品では、プロプラノロール塩酸塩が最も速かったものの 4.6 分、最も遅かったアロチノロールでは 11.5 分を要した (Table 7)。これらの結果は先の仮説を裏付けるものと考えられる。なお、カルベジロール錠は今回の検討では、簡易懸濁法を施行しない場合には 5 分で 20% 以下、10 分でも 40% 程度の溶出率であり、比較的溶出は遅かった。

最後に、S 群に属する医薬品について、簡易懸濁法の施行による溶出挙動への影響を評価した。これらの医薬品は、簡易懸濁法の施行により、初期の溶出は促進されるが、その後は簡易懸濁法を施行しなかった場合とほぼ同じ溶出速度で推移するもの (フロセミド錠、イブプロフェン錠、グリベンクラミド錠) と、R 群や M 群に属する医薬品と同様に、初期の 10 分程度までは有意な溶出促進が認められるものの、その後溶出が頭打ちとなるもの (グリメピリド錠) に分けられた。簡易懸濁法施行後も溶出速度が非施行時とほぼ同じに推移する医薬品

であっても、その程度は最も大きいフロセミド錠でも 10%程度であり、M 群で認められたような大きな差としては現れなかった。また、初期の溶出のみが促進されたグリメピリド錠においても、その程度は数%程度の増加であり、また挙動としても S 群に類似したものであった。以上のことから、S 群に属する医薬品は、簡易懸濁法施行により溶出試験開始時に若干の溶出促進が認められるものの、その程度は小さいことが示された。

また、先に示した各医薬品の崩壊時間の比較では、S 群に属する医薬品ではイブプロフェン錠を除いたフロセミド錠、グリメピリド錠ならびにグリベンクラミド錠は 100 秒以内に崩壊したことから、崩壊過程が律速段階ではないことが示唆された。イブプロフェン錠は崩壊が 6.7 分と比較的遅いことから、溶出の遅延には崩壊過程が関わっていることが考えられるが、それ以外の医薬品に関しては、薬物からの溶解速度が遅いことが原因と考えられる。しかしながら、各医薬品の調製方法については情報を入手することが極めて困難であることから、その原因を明らかにすることはできなかった。今後は、同じ成分の薬物を含む製剤であっても、結晶を打錠したものと固体分散体等の溶解速度を増加させる製剤学的工夫を施した錠剤をそれぞれ調製し、簡易懸濁法を施行した際の溶出挙動の変化を観察する等の検討を行う必要があると考えられた。

ここまでの検討より、簡易懸濁法を施行することによって、いずれの医薬品も初期の溶出促進が認められた。特に、M 群に属する医薬品は、初期から溶出が数倍増加し、また 30 分ないし 60 分までも有意な溶出促進が認められた。一方、R 群や S 群に属する医薬品からの薬物の溶出促進の程度は小さく、有意な差はあっても溶出試験結果も大きな差は認められなかった。一般に、固形製剤として投与するよりも溶液状態や懸濁状態で投与する方が薬物の消化管吸収は速まることが知られている。また、薬物の消化管からの吸収については、各薬物の脂溶性に依存した単純拡散により吸収される場合や、PEPT1 のような吸収方向に働くトランスポーターによって速やかに吸収されるもの、あるいは P-糖タンパク質のような分泌方向に働くトランスポーターによって吸収が抑制・遅延するものが存在する。<sup>57)</sup> 臨床的には、医薬品を経口投与した後の最高血中濃度到達時間 ( $T_{max}$ ) が吸収の速さの一つの指標となる。今回検討した医薬品について、それぞれの  $T_{max}$  を調査した結果 (Table 8), R 群に属するグリクラジドは  $T_{max}$

が約 4 時間と遅いことが明らかとなった。グリクラジドは簡易懸濁法を施行した場合に初期の溶出が速くなるがその程度は小さく、また 30 分以降は非実施の場合ともにほぼ完全に溶出した。したがって、吸収の比較的遅いグリクラジドは簡易懸濁法を施行してもその血中濃度推移はほとんど影響がないと考えられる。また、今回数多く検討した  $\beta$  受容体遮断薬は、いずれも  $T_{max}$  は 1.5 時間以内と比較的速いことが示された。したがって、特に M 群に属する医薬品の場合には、吸収が速まって血中濃度が上昇する可能性が考えられる。一方、S 群に属する医薬品の中ではグリメピリド錠の  $T_{max}$  は 1.33 時間と最も早かったが、その溶出量は非常に低かったことから、臨床的には影響はほとんどないと考えられる。

これまでに、簡易懸濁法施行時の薬物の血中濃度推移に関する報告は非常に少ない。序論で示したように、宮崎ら<sup>20)</sup>はテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合カプセル(ティーエスワン<sup>®</sup>配合カプセル)を簡易懸濁法により投与することにより、吸収が速まることを報告している。ティーエスワン配合カプセルの溶出試験結果については、オレンジブックホームページには掲載されていないが、ジェネリック医薬品であるエスエーワン<sup>®</sup>カプセルなどのインタビューフォーム<sup>58)</sup>には掲載されている。ティーエスワンカプセル 25 mg ならびにエスエーワンカプセル 25 mg からのテガフルの溶出挙動は、pH 1.2, 50 rpm の条件において、5 分で約 80%、10 分で約 90%が溶出し、15 分ではほぼ完全に溶出した。また、ギメラシルやオテラシルカリウムの溶出挙動もほぼ同じであった。したがって、ティーエスワンカプセルは R 群に属する薬剤であった。テガフルの水に対する溶解度は 1.68 g/100 mL (20°C)<sup>59)</sup>とされており、ティーエスワンカプセルを簡易懸濁した場合にはテガフルはほぼ完全に溶解するものと考えられ、グリクラジドの結果 (Fig. 8) と同じよう結果が得られることが推測される。したがって、R 群に属する薬物であっても、溶出試験開始 5~10 分における溶出促進が血中濃度の上昇に影響を与える可能性は否定できないことから、このことを常に念頭に置いて臨床適用すべきと考える。また、S 群に属する医薬品に関しても血中濃度変化に関する報告はないことから、今後さらなる情報が構築されることが期待される。

今回の検討はあくまでも溶出試験結果の比較であり、この結果から薬物の吸収性や副作用の発現について断定するのは困難である。しかしながら、簡易懸

濁法により薬物投与が新たに開始される患者に薬剤師が対応する場合，その医薬品の溶出挙動や血中濃度推移，薬理作用等をオレンジブックやインタビューフォーム等から収集し，比較的穏やかに溶出するものでかつ  $T_{max}$  が速い薬物については，薬理作用を鑑みながら投与直後の副作用モニタリングを行う必要があると考えられる。

現在，オレンジブックホームページには 688 成分の医薬品に関する溶出試験結果が公表されている（2015 年 1 月 10 日現在）。一成分当たり複数の規格（含量や剤形の違い）があるため，製品としては数千品目が公表されているが，新薬や一部の製品については溶出試験結果が掲載されていない。古くより臨床において用いられているヒドロキシジンプモ酸塩製剤については，錠剤とドライシロップ剤の溶出試験結果については公開されているものの，カプセル剤については掲載されていない。また，抗てんかん薬であるフェニトインについては，フェニトインを単独成分として含む製剤の溶出試験結果は掲載されておらず，フェニトインとフェノバルビタールの合剤，あるいはフェニトイン，フェノバルビタールおよび安息香酸ナトリウムカフェインの合剤の結果のみが公開されている。ヒドロキシジンプモ酸塩錠の溶出挙動は，溶出試験開始 30 分後まではほとんど溶出しないが，その後緩やかに溶出することから，今回の分類では S 群に属する。しかし，今回検討したヒドロキシジンプモ酸塩カプセルでは，簡易懸濁法非施行時でも溶出試験開始 10 分後では約 40% の溶出率であったが，60 分後ではほぼ 100% 溶出するため M 群に分類された（Fig. 22）。さらに，簡易懸濁法施行によってヒドロキシジンプモ酸塩の溶出は非常に速やかとなり，溶出試験開始 15 分までは 2 倍以上の溶出率の差が生じ，また試験開始 45 分後までは有意な溶出率の増加が認められた。

またフェニトイン製剤については，フェノバルビタールとの合剤の溶出性は今回検討したフェニトイン単独錠に比べて溶出は早く，また溶出率も高かった（Fig. 23）。この理由として，合剤の溶出試験では可溶化剤として 0.3% のポリソルベート 80 が溶出試験液に添加されており，このことが溶出率の増大を示したものと考えられた。したがって，オレンジブックにはその規格（錠，カプセル，合剤など）の製剤が掲載されていない場合，あるいは溶出試験結果に可溶化剤が添加されている場合には，第 1 液における溶出挙動と一致しない場合がある

ため、類似製剤の情報を利用はすべきではなく、可能であれば溶出試験を行う等の検討が必要と考えられた。

近年、日本においては後発医薬品の使用促進が進められている。<sup>45,46)</sup> このような背景から、簡易懸濁法を施行している患者においても先発医薬品から後発医薬品への変更が行われるケースも少なくないと考えられる。後発医薬品は、先発医薬品と生物学的に同等であることが担保されることで新薬開発において必要な多くの臨床試験等を省略して発売することができる。一方、生物学的同等性はあくまでも通常の経口投与を想定しているため、55℃の水で懸濁するという簡易懸濁法の施行は全く考慮されていない。後発医薬品の主成分は先発医薬品と同じであるが、添加物等が異なるため、簡易懸濁法を施行した場合には溶出性が変化する可能性がある。そこで今回、いくつかの医薬品について先発医薬品と後発医薬品を用いて簡易懸濁法を施行した際の溶出挙動についても検討した。Fig. 24-29 に示すように、一部の後発医薬品については先発医薬品よりも簡易懸濁法を施行した場合には溶出性が速まるもの（グリクラジド錠）も見受けられたがその程度は小さく、またそれ以外の後発医薬品についても大きな溶出性の変化は認められなかった。したがって、今回検討した後発医薬品に関しては、先発医薬品から変更しても臨床上は全く問題ないと考えられる。しかしながら、現在市販されている後発医薬品からみればごく一部の検討でしかないため、今後さらなる検討が必要であると考えられる。

### 第3章 ウラピジル徐放性カプセルの簡易懸濁法実施による溶出変化

#### 第1節 緒言

第2章において、オレンジブックや医療用医薬品インタビューフォーム等に公表されている医薬品の溶出試験結果より、簡易懸濁法を施行した際の薬物の溶出性への影響をある程度予測できることを報告した。<sup>60)</sup> すなわち、溶出試験において10分までの溶出率は50%以下であるが、60分以降ではほぼ完全に溶出するような「穏やかに溶出する医薬品」は、簡易懸濁法施行により初期の薬物溶出が著しく上昇することを見出した。また、10分においてほとんど溶出が完了する「速やかに溶出する医薬品」や、特殊な製剤学的工夫を施していないにも関わらず非常に溶出の遅い医薬品については、簡易懸濁法施行により溶出率は有意に増加するものの、その程度は小さいことを明らかにした。

一方、簡易懸濁法施行の可否についてのデータベース<sup>1)</sup>では、即放性製剤のみならず、徐放性製剤や腸溶性製剤の簡易懸濁法施行の可否についてもまとめられている。多くの徐放性・腸溶性製剤に関しては、簡易懸濁法不可とされているが、一部の医薬品については可能とされているものもある。本態性高血圧や前立腺肥大に伴う排尿障害治療薬であるエブランチル<sup>®</sup>カプセルは、 $\alpha_1$ 受容体遮断薬であるウラピジル (Fig. 30) を徐放性顆粒として充てんしたカプセル剤であるが、55°Cの温湯で10分間懸濁することで胃ろうチューブを通過することから、簡易懸濁法の適用可とされている。<sup>1)</sup> しかしながら、エブランチル<sup>®</sup>カプセルの簡易懸濁法施行の可否の判断に、実際の溶出試験を行って考察されていない。

そこで、エブランチル<sup>®</sup>カプセルの簡易懸濁法施行による薬物溶出性への影響を明らかにするとともに、顆粒表面の変化を電子顕微鏡にて測定することで、本剤の簡易懸濁法施行の適切性について考察した。

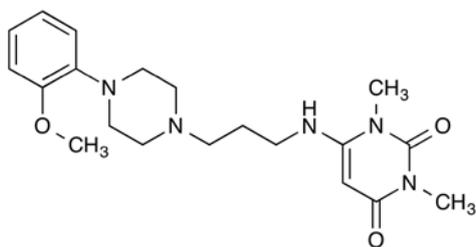


Fig. 30. Chemical Structure of Urapidil

## 第2節 実験方法

### 第1項 試薬

ウラピジル徐放性カプセル (エブランチル<sup>®</sup>カプセル 15 mg) は科研製薬 (Lot. H45680) から購入した。薬物標品としてのウラピジルは LKT Laboratories, Inc. (St. Paul, MC, USA) より購入した。その他の試薬類はすべて特級若しくは HPLC 用を用いた。

### 第2項 簡易懸濁法

第2章第3項と同様に行った。なお、55°Cの温湯に代えて、55°Cの第1液、及び37°Cの精製水ならびに第1液による簡易懸濁法を行った。

### 第3項 溶出試験

第2章第4項と同様に行った。試験液はメンブランフィルター (Millex<sup>®</sup>-LH 0.45  $\mu\text{m}$ ) を通して採取し、第2液 (pH 6.8) で10倍に希釈した後、HPLCで測定した。

### 第4項 HPLC 分析

第2章第5項と同様に行った。また、ウラピジルの検出波長は269 nm、移動相は  $\text{CH}_3\text{CN} : 50 \text{ mM } \text{KH}_2\text{PO}_4$  (pH 6.0) = 80 : 20 とした。薬物の定量は内部標準を用いない絶対検量線法で行い、HPLCへの注入量は20  $\mu\text{L}$  とした。

### 第5項 走査型電子顕微鏡法

簡易懸濁法により調製した懸濁液を液体窒素で瞬間凍結し、粉砕して顆粒残渣を取り出し、真空ポンプ (RV8, Edwards, West Sussex, England) を用いて24時間凍結乾燥した。その後、イオンコーター (IB-3, エイコー, 東京) を用いて6 mAで3.5分間、金イオンコーティングしたものを走査型電子顕微鏡 (S-3500N, 日立ハイテクノロジーズ, 東京) で観察した。

## 第 6 項 データ解析

全てのデータは、平均±標準偏差で示した。各条件における各時間の溶出率の違いについては Tukey-Kramer 検定を行い、 $p<0.05$  をもって有意な差とした。統計ソフトには、エクセル統計 2008（株社会情報サービス，東京）を用いた。

### 第3節 結果

#### 第1項 簡易懸濁法施行によるウラピジルの溶出

##### 1. 精製水を用いて簡易懸濁法を施行した場合

Fig. 31 に、エبرانチル<sup>®</sup>カプセルを用いて簡易懸濁法を施行後のウラピジルの溶出挙動を示した。簡易懸濁法非施行時のウラピジルの溶出は遅く、溶出率は10分で $4.4 \pm 1.0\%$ 、30分で $15.2 \pm 2.7\%$ 、60分で $28.3 \pm 1.1\%$ であった。一方、 $55^\circ\text{C}$ の精製水を用いて簡易懸濁法を施行した際の溶出率は、10分で $52.0 \pm 4.5$ 、30分で $90.4 \pm 6.4\%$ と著しい溶出促進が認められ、45分以降はほぼ100%が溶出した。

この溶出促進の原因が、簡易懸濁開始時の精製水の温度に起因するものかどうかを明らかにするために、 $37^\circ\text{C}$ の精製水から簡易懸濁法を開始した場合との比較を行った。その結果、 $37^\circ\text{C}$ の精製水を用いて簡易懸濁法を施行した場合、10分で $20.5 \pm 4.9\%$ 、30分で $45.1 \pm 7.9\%$ 、60分では $66.1 \pm 7.6\%$ と、 $55^\circ\text{C}$ の条件に比べ溶出率は低下したものの、簡易懸濁法非施行時に比べて溶出率は有意に増大した。また、 $55^\circ\text{C}$ の精製水を用いた場合の簡易懸濁法完了時の懸濁液のpHは $5.92 \pm 0.16$ 、 $37^\circ\text{C}$ 条件では $5.97 \pm 0.02$ と、ほとんど違いは認められなかった。

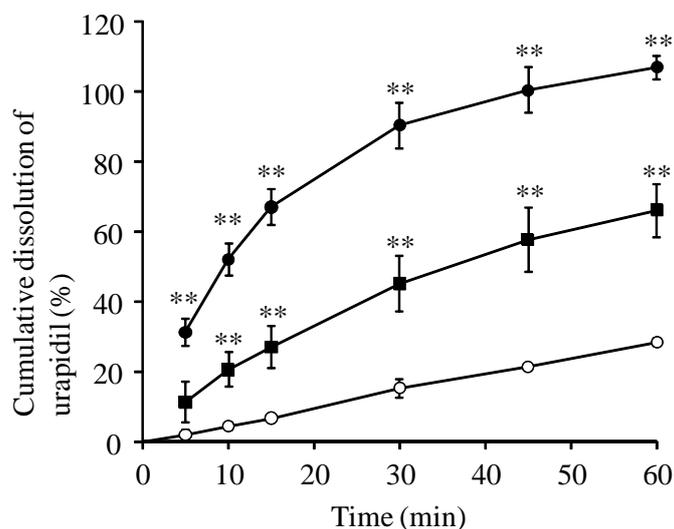


Fig. 31. Dissolution Profiles of Urapidil in Ebrantil<sup>®</sup> Capsules 15 mg

Closed (●) and open (○) circles represent the data obtained with or without SSM, respectively. Closed square (■) means treated with the SSM started at  $37^\circ\text{C}$ . Each point represents the mean  $\pm$  SD ( $n = 4$ ). Some error bars are not shown when the SD values fall within the symbols.  $**p < 0.01$ : Significantly different compared to SSM untreated.

## 2. 溶出試験第1液を用いて簡易懸濁法を施行した場合

エبرانチル<sup>®</sup>カプセル内の顆粒は、腸溶性ポリマーが添加されていることから、およそ pH 6 の懸濁液中ではこの高分子が溶解するために溶出が促進された可能性がある。そこで次に、55°Cあるいは37°Cの第1液を用いて簡易懸濁法を施行し、ウラピジルの溶出挙動を測定した。その結果、Fig. 32 に示すように溶出試験開始5~15分における溶出率は55°Cならびに37°C条件ともに非施行時に比べて有意な溶出率の上昇が認められたが、その程度は非常に小さいものであった。また、30分以降の溶出率は3群間で有意な差は認められなかった。

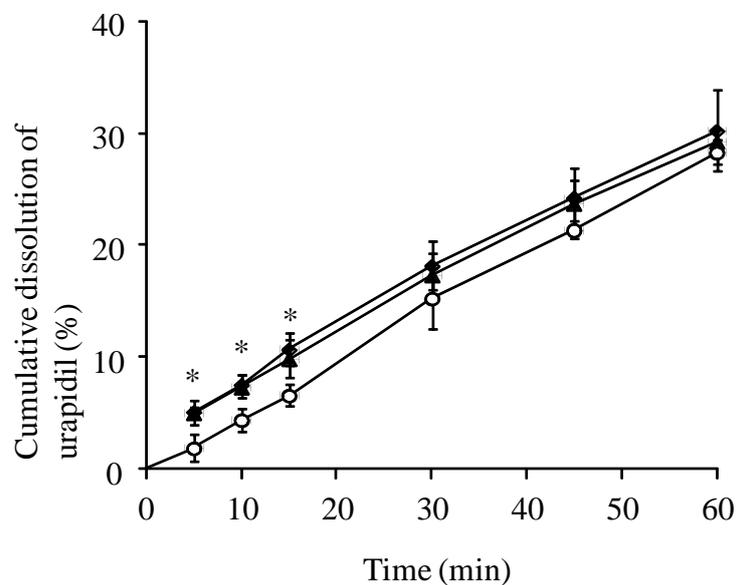


Fig. 32. Dissolution Profiles of Urapidil in Ebrantil<sup>®</sup> Capsules 15 mg

Open circle (○) means untreated with the SSM. Close rhombus (◆) and triangle (▲) means treated with the SSM started from JP-XVI 1<sup>st</sup> fluid at 55°C and 37°C, respectively. Each point represents the mean  $\pm$  SD ( $n = 4$ ). \* $p < 0.05$  : Significantly different compared to SSM untreated.

## 第2項 電子顕微鏡による顆粒表面の観察

次に、55°Cの精製水あるいは第1液を用いて簡易懸濁法を施行した際の、顆粒表面の状態を電子顕微鏡で観察した。Fig. 33Aに示すように、簡易懸濁法を施行していない乾燥した顆粒の表面は、比較的滑らかな状態であった。一方、精製水を用いて簡易懸濁法を施行した場合には、表面の一部に腸溶性高分子の溶解によって形成したと考えられる細孔が観察された (Fig. 33B)。これに対し、第1液を用いて簡易懸濁法を施行した場合には、顆粒の表面に細孔は観察されなかった (Fig. 33C)。

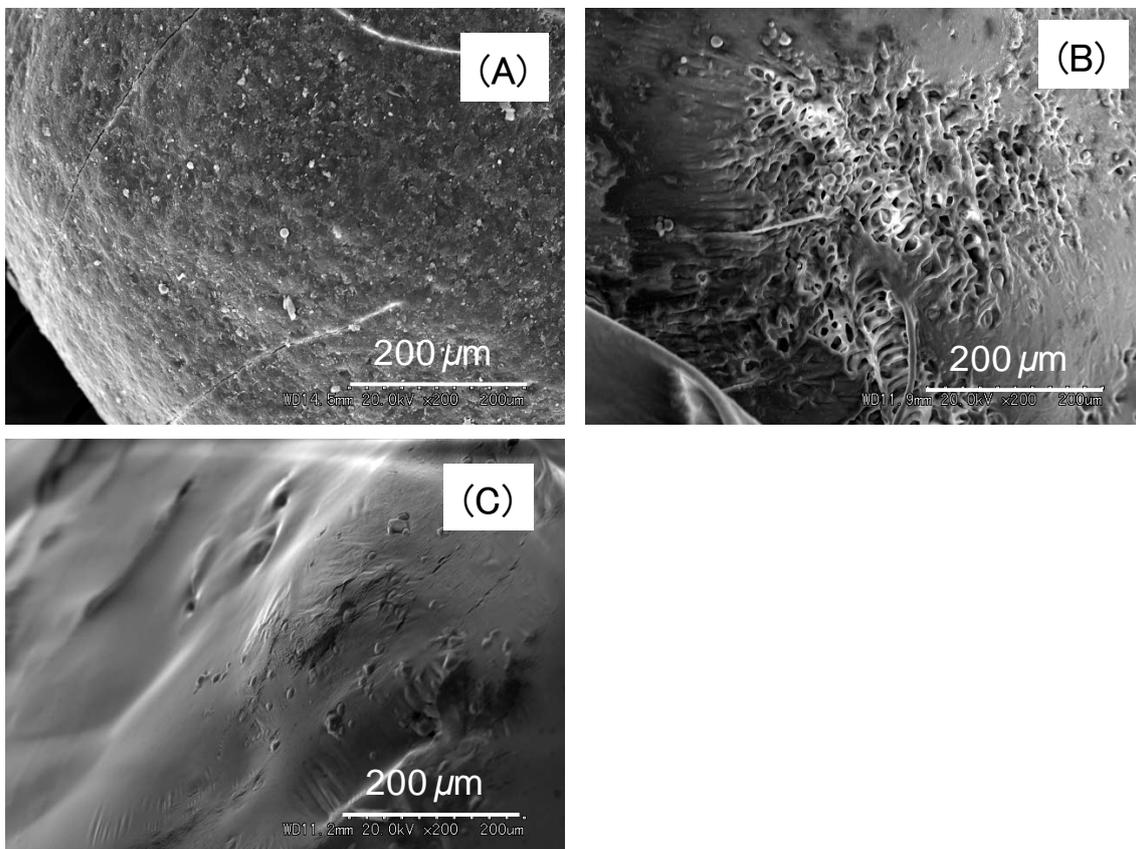


Fig. 33. Electronmicroscopic Photographs of the Surface of Ebrantil<sup>®</sup> Granules Untreated with Simple Suspension Method (A), Treated with Simple Suspension Method Started from Water (B) or JP-XVI 1<sup>st</sup> Fluid (C) at 55°C.

#### 第4節 考察

第2章までに、数多くの医薬品の簡易懸濁法施行による薬物の溶出挙動に対する影響について検討してきた。これまでに用いた医薬品はいずれも即放錠あるいはカプセルであり、放出制御等の製剤学的な工夫はなされていない。一方、腸溶性製剤や徐放性製剤のように、製剤学的工夫により薬物の放出が制御されている医薬品については、その多くが簡易懸濁法の実施が不可とされている。<sup>1)</sup> 例えば、ロンタブ型のニフェジピン徐放錠（アダラート<sup>®</sup>CR錠）は体内動態の変動の観点から簡易懸濁法の施行は不可とされている。しかしながら、一部の放出制御型製剤に関しては簡易懸濁法の施行が可能とされているものもある。テオフィリンの徐放錠であるテオロング<sup>®</sup>錠は、50 mg錠は適用可とされているが、100 mgや200 mg錠は不適とされ、また同じテオフィリン徐放性製剤であるテオドール<sup>®</sup>やユニフィル<sup>®</sup>は不適とされている。<sup>61)</sup> タムスロシンの腸溶性顆粒を口腔内崩壊錠として製したハルナール<sup>®</sup>Dは、簡易懸濁時間を5分間とすることで適用可とされている。このような適用が可能とされている放出制御型製剤に関して、その根拠は胃ろうを介して投与するチューブの通過性によるものであり、溶出試験や体内動態試験の結果は乏しい。そこで今回、簡易懸濁法の実施が可能とされているエブランチル<sup>®</sup>カプセルに着目し、その溶出性に対する影響について検討した。

エブランチル<sup>®</sup>カプセルは、 $\alpha_1$ 受容体遮断薬であるウラピジルを水不溶性ポリマーとアルカリ溶解性ポリマー（腸溶性ポリマー）によりコーティングした徐放性顆粒を、カプセルに充てんした製剤である。<sup>62)</sup> エブランチル<sup>®</sup>カプセルのインタビューフォーム<sup>63)</sup>に記載されている添加物は、精製白糖、トウモロコシデンプン、ポビドン、ステアリン酸、ヒプロメロースフタル酸エステル、エチルセルロース、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウムであり、水不溶性ポリマーとしてエチルセルロースが、腸溶性ポリマーとしてヒプロメロースフタル酸エステルが使用されていると考えられる。ヒプロメロースフタル酸エステルは製品によって異なるが、概ねpH 5.5以上になると水に溶解するとされている。これらを配合することで、胃内の酸性条件下ではほとんど顆粒は溶けず、小腸へ移行してpHが5.0～5.5以上になると、ヒプロメロースフタル酸エステルの溶解性が高まることで徐放性が維持されている。

しかしながら、臨床において簡易懸濁法を実施する際には 55℃の水道水を用いる場合がほとんどであり、このような条件においては腸溶性ポリマーが溶解することが予測される。

本研究ではまず初めに、55℃の精製水を用いて簡易懸濁法を実施し、エブランチル<sup>®</sup>カプセルからのウラピジルの溶出を測定した。簡易懸濁法を実施しない場合にはウラピジルの製剤からの溶出は制御されており、60分においても溶出率は30%未満であった (Fig. 31)。一方、簡易懸濁法を施行した場合には著しく溶出性が促進された。この時の懸濁液の pH はヒプロメロースフタル酸エステルが溶解できる pH 5.5 以上であった。また、55℃の第1液を用いて簡易懸濁法を施行した場合には、ウラピジルの溶出は開始15分間までは有意な溶出促進が認められたものの、その程度は小さかった (Fig. 32)。さらに、電子顕微鏡による観察より、精製水を用いて簡易懸濁法を施行した場合には顆粒表面が溶解しているのに対し (Fig. 33B)、第1液を用いた場合には変化が認められなかった (Fig. 33C)。したがって、精製水を用いて簡易懸濁法を施行している10分の間に、顆粒の一部が溶解してウラピジルの放出が高まったものと考えられた。また、55℃よりも温度の低い37℃の精製水を開始液として簡易懸濁法を施行した場合にも、55℃の条件よりは溶出率が低いものの、簡易懸濁法非施行の場合と比べてウラピジルの溶出の有意な増大が認められた (Fig. 31)。

カプセル剤を服用するのが困難なため脱カプセルして服用することは臨床において散見される事例ではあるが、エブランチル<sup>®</sup>カプセルはカプセル自体には腸溶性や徐放性の特性はないことから、脱カプセルによる服用は可能となっている。この場合、ウラピジル徐放性顆粒を水と共に服用するため、速やかに胃内の酸性状態にさらされ、カプセル剤として服用した場合とほぼ同じ溶出挙動を示すものと考えられる。しかしながら、55℃の水道水を用いて簡易懸濁法を行った場合には、簡易懸濁中に腸溶性ポリマーが溶解し、投与した後の胃内における溶出性が著しく上昇することが示唆された。これを回避するためには、第1液のような酸性溶液を用いて簡易懸濁法を施行することが必要となるが、臨床においてそのような作業は現実的ではない。

今回の検討では服用後のウラピジルの血中濃度推移を検討していないが、徐放性製剤の放出制御システムを崩壊させることは、薬物の吸収速度を促進させ、

$\alpha_1$ 受容体遮断薬の特性から予期せぬ血圧低下を引き起こすおそれがあるため、  
本剤の簡易懸濁は不適とすべきであると考える。

## 総 括

以下に、本研究より得られた結果をまとめる。

1. 第1章より、55°C、20 mLの温湯に錠剤等の固形製剤を添加して簡易懸濁法を施行することにより、難溶性薬物であるフェニトインやプラニルカストは速やかに溶解し、ほぼ飽和溶液となることが示された。また、放置時間が長くなるにつれて溶解度は減少し、結晶が析出していることが示唆された。一方、崩壊性の悪いイブプロフェン錠に対して簡易懸濁法を施行すると、経時的に溶解量が増大することが示された。

また、それぞれの薬物について先発医薬品と後発医薬品の溶解性について比較したところ、フェニトイン製剤ではほとんど変化が認められなかったが、プラニルカスト製剤やイブプロフェン製剤では有意な差が認められた。

これらの結果は、臨床において、簡易懸濁法を施行する際に温湯の温度や放置時間の違い、あるいは先発品医薬品から後発医薬品に変更する際など、薬物の溶解性に変化が生じるおそれを示唆するものであった。

2. 第2章において、13種類のさまざまな医薬品を用いて簡易懸濁法施行後の薬物の溶出試験を行い、非施行時との溶出挙動との比較を行った。その結果、比較的穏やかに溶出する医薬品（M群）では、溶出試験開始初期に著しい溶出促進が認められ、その差は30～60分まで持続した。一方、速やかに溶出する医薬品（R群）や非常に溶出の遅い医薬品（S群）では、簡易懸濁法施行により溶出試験初期における薬物の溶出は促進されるもののその程度は小さいものであった。これらの現象を推測するために、オレンジブックやインタビューフォームに掲載されている薬物の溶出試験結果は有益であることが示唆された。

M群に属する医薬品のうち、 $\beta$ 受容体遮断薬のように通常の経口投与時の吸収挙動が比較的速やか（最高血中濃度到達時間が速い）で、かつ血中濃度の上昇と副作用との関連性が強い医薬品では、簡易懸濁法施行の際には投与初期の副作用モニタリングなどの薬学的ケアが必要な場合があると考えられた。また、R群に属すると考えられるフルオロウラシル製剤において簡易懸濁法により投与

した際に血中濃度が上昇することが報告されており、S群に関しても詳細な体内動態の変動に関する報告はないことから、簡易懸濁法により初めて薬物を投与する際には副作用モニタリングを行う等の注意が必要である。

また、今回検討した一部の医薬品については、先発医薬品と後発医薬品とで簡易懸濁法施行による溶出性に変化が認められるかどうか検討したが、いずれも臨床的に影響を及ぼすような大きな差は認められなかったが、今後さらなる検討が必要と考えられた。

さらに、ヒドロキシジンパモ酸塩カプセルやフェニトイン錠についてはオレンジブックに掲載されていない。一方、剤形の異なるヒドロキシジンパモ酸塩錠や、フェニトイン/フェノバルビタール配合剤の溶出試験結果は掲載されている。しかしながら、これらの製剤の溶出挙動は今回の検討とは大きく異なっていた。したがって、簡易懸濁法施行後の溶出変化の予測において、類似製剤の結果を利用することは慎重を要することが示唆された。

**3. 腸溶性と難水溶性の高分子により徐放性顆粒として製されているエブランチル<sup>®</sup>カプセル（ウラピジル）は、簡易懸濁法の適用可能とされているが、第3章における検討より 55°Cの水においては顆粒表面が溶解するため溶出が著しく速まることが示された。したがって、本剤は簡易懸濁法を適用すべきでないと考えられる。**

簡易懸濁法施行後の溶出率に関する情報は非常に乏しく、臨床において、手探りの状態で行われているのが現状である。また、簡易懸濁法の普及とともに、その危険性についての意識が薄れていることも問題であると考えられる。

今回の研究を踏まえ、薬剤師として、簡易懸濁法を適切に運用していくために、利便性のみを追求することなく、製剤学的、薬物動態学的ならびに、薬理学的な情報を集め、総合的に判断することが必要と思われる。

## 謝辞

本研究は、北海道医療大学大学院薬学研究科博士課程において行われたものであり、終始御懇篤なご指導ならびに御鞭撻を賜りました北海道医療大学大学院薬学研究科臨床薬学系 小林道也教授に心から感謝致します。

また、本研究に関して、親切丁寧な指導と御教授を頂きました北海道医療大学大学院薬学研究科臨床薬学系 伊藤邦彦准教授，並びに北海道医療大学薬学部薬剤学講座臨床薬剤学 下山哲哉助教に深く感謝致します。

さらに、本論文の主査として御審査賜り，また発表の際の座長として，御助言を賜り，さらに有益な御教示と御指導を頂きました北海道医療大学大学院薬学研究科臨床薬学系 齊藤浩司教授に厚く感謝申し上げます。

加えて，本論文の副査として御審査賜り，終始御教授を頂きました北海道医療大学大学院薬学研究科基盤薬学系 吉村 昭毅教授，並びに北海道医療大学大学院薬学研究科基盤薬学系 村井 毅教授に厚く感謝申し上げます。

本研究の実施にあたり，種々の検討に御協力戴きました百瀬祥人学士，三橋健介学士，菅野亮太学士，佐藤大世学士，芦崎拓也氏，斎藤友里子氏の各氏に心から感謝致します。

最後となりましたが，本研究に対してご支援を賜りました北海道医療大学大学院薬学研究科臨床薬学系 唯野貢司教授，並びに実務薬学講座の諸先生に謹んで御礼申し上げます。

本研究はこのように非常に多くの方々のご指導，ご教授のもとに完成されたものであり，諸氏に改めて厚く御礼申し上げます。

平成 28 年 3 月

櫻田 涉

## 引用文献

- 1) 倉田なおみ, “内服薬経管投与ハンドブックー簡易懸濁法可能医薬品一覧ー,” 第3版, 藤島一郎監修, じほう, 東京, 2014.
- 2) Leopold N. A., Kagel M. C., Swallowing, ingestion and dysphagia: a reappraisal, *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, **64**(8), 371–373 (1983).
- 3) 寺本信嗣, 嚥下障害に対する対応ーよい誤嚥と悪い誤嚥ー, *Jpn. J. Rehabil. Med.*, **45**(7), 413–416 (2008).
- 4) 大沢愛子, 前島伸一郎, 脳卒中患者の摂食・嚥下障害について, *脳と循環*, **19**(1), 49–54 (2014).
- 5) 浅田美江, 脳卒中患者の摂食・嚥下障害に対する支援の基本的な考え方, *ブレインナーシング*, **27**(2), 178–183 (2011).
- 6) 富田隆, 後藤英和, 住谷賢治, 中西利恵, 小島千賀子, 米島美穂子, 吉田正, 田中勝也, 幸田幸直, とろみ調整食品がドネペジル塩酸塩口腔内崩壊錠の崩壊に及ぼす影響, *医学のあゆみ*, **253**(8), 677–678 (2015).
- 7) 倉田なおみ, 嚥下障害患者における薬の剤形と服薬時の工夫, *臨床栄養*, **125**(1), 12–13 (2014).
- 8) 阿部かずみ, 在宅での PEG 管理上の問題点とその解決法, *静脈経腸栄養*, **23**(2), 243–247 (2008).
- 9) 倉田なおみ, 簡易懸濁法の誕生から現在まで, *薬事新報*, **2393**, 9–13 (2005).
- 10) 倉田なおみ, 倉田式経管投与方法の誕生まで, *薬事新報*, **2397**, 9–14 (2005).
- 11) 藤島一郎, “ナースのための摂食・嚥下障害ガイドブック,” 中央法規出版, 東京, 2005, pp. 206–212.
- 12) 倉田なおみ, “簡易懸濁法 Q&A Part1 基礎編 第2版,” じほう, 東京, 2009.
- 13) NPO 法人 PEG ドクターズネットワークホームページ:  
〈<http://www.peg.or.jp/eiyou/peg/about.htm>〉.
- 14) 塩山市民病院ホームページ: 〈<http://www.kosei.jp/enzan/others/pharmacy/writing/山梨県薬剤師会誌 創刊号 2011-10.html>〉.

- 15) 渡邊めぐみ, 日比聡, 中西敏博, 河合優, 井口光孝, 武内有城, 経管栄養におけるチューブ閉塞軽減への試みー簡易懸濁法導入ー, *日病薬誌*, **42**(5), 637-640 (2006).
- 16) 沼田美幸, 佐藤美奈子, 依田育子, 経皮内視鏡的胃ろう造設術 (PEG) とケアの実際 事例にみる看護の実際 チューブがつまり注入困難となった事例, *臨床看護*, **29**(5), 615-620 (2003).
- 17) 湯月翔太, 峯垣哲也, 伯井理恵子, 藤井尚子, 濱田美輝, 若林未稀, 坂東季布子, 宮西良佳, 靱井佳奈, 辻本雅之, 西口工司, アムロジピンベシル酸塩製剤と酸化マグネシウム製剤の同時簡易懸濁による主薬量の変動, *医療薬学*, **40**(4), 252-257 (2014).
- 18) 杉山清, 矢野勝子, 五十嵐信智, 伊藤清美, 落合和, 折井孝男, 簡易懸濁で複数の薬剤を同時に懸濁しても大丈夫なの?, *薬局*, **60**(8), 2922-2924 (2009).
- 19) 新木智映子, 井口光孝, 中西敏博, 壁谷めぐみ, 井上博貴, 田尻千晴, 田所史江, 梅村聡美, 武内有城, 経鼻胃管の口径およびランソプラゾールロ腔内崩壊錠投与とチューブ閉塞との関連性について, *日病薬誌*, **49**(3), 279-282 (2013).
- 20) 宮崎安弘, 今村博司, 古河洋, 龍田眞行, 安井友佳子, 阿南節子, 安井裕之, 切除不能進行残胃癌症例に対する TS-1 経腸瘻投与における薬物動態の検討, *日消外会誌*, **43**(2), 214-219 (2013).
- 21) Hirata K, Horikoshi N, Aiba K, Okazaki M, Denno R, Sasaki K, Nakano Y, Ishizuka H, Yamada Y, Uno S, Taguchi T, Shirasaka T, Pharmacokinetic study of S-1, a novel oral fluorouracil antitumor drug, *Clin. Cancer Res.*, **5**(8), 2000-2005 (1999).
- 22) 西園憲郎, 我妻仁, 佐々木吉幸, 稲瀬實, 賀勢泰子, 安藤哲信, 倉田なおみ, 日赤薬剤師会「簡易懸濁法に関するアンケート調査」集計結果 H18.1 と H19.6 との比較, *静脈経腸栄養*, **24**(2), 595-598 (2009).
- 23) 矢野勝子, 竹澤崇, 望月俊秀, 五十嵐信智, 伊藤清美, 折井孝男, 倉田なおみ, 杉山清, 簡易懸濁法による薬剤経管投与時の主薬の安定性の検討, *医療薬学*, **32**(11), 1094-1099 (2006).

- 24) 矢野勝子, 五十嵐信智, 伊藤清美, 折井孝男, 倉田なおみ, 飯田純一, 杉山清, 簡易懸濁法におけるプラバスタチン製剤の先発医薬品と後発医薬品の比較検討, *医療薬学*, **34**(7), 699-704 (2008).
- 25) 向日悠子, 看護師の理解と協力を得るためには?, *薬局*, **60**(8), 2873-2876 (2009).
- 26) オノン<sup>®</sup>カプセル医薬品インタビューフォーム, 第 16 版, 小野薬品工業株式会社, 2015 年 3 月.
- 27) 山本吉章, 井上裕貴, 堀部千治, 三島信行, 簡易懸濁法を円滑に運用する上での薬剤師の役割, *医薬品情報学*, **12**(3), 117-122 (2011).
- 28) 三島基弘, 内田享弘, 平井正巳, 川寄博文, “臨床製剤学 (改訂第 3 版)”, 南江堂, 東京, 2012.
- 29) 小林道也, 高倉みなみ, 野田久美子, 櫻田渉, 唯野貢司, 難水溶性薬物の簡易懸濁法施行時における先発品と後発品の溶解性の比較, *薬剤学*, **74**(1), 93-98 (2014).
- 30) 栄田敏之, 灘井雅行, 山崎浩史, 柴崎正勝, 赤池昭紀, “薬物動態学,” 橋田充監修, 廣川書店, 東京, 2010.
- 31) オレンジブック総合版ホームページ:  
〈<http://www.jp-orangebook.gr.jp/index.html>〉.
- 32) ダオニール<sup>®</sup>錠 1.25 mg インタビューフォーム, 第 5 版, サノフィ株式会社, 2014 年 9 月.
- 33) グリミクロン<sup>®</sup>HA 錠 20 mg インタビューフォーム, 改訂第 17 版, 大日本住友製薬株式会社, 2010 年 7 月.
- 34) ガスター<sup>®</sup>錠 10 mg インタビューフォーム, 改訂第 13 版, アステラス製薬株式会社, 2014 年 4 月.
- 35) ベネトリン錠<sup>®</sup>2 mg インタビューフォーム, 第 4 版, グラクソ・スミスクライン株式会社, 2015 年 5 月.
- 36) ミケラン<sup>®</sup>錠 5 mg インタビューフォーム, 改訂第 9 版, 大塚製薬株式会社, 2015 年 1 月.
- 37) アーチスト<sup>®</sup>錠 10 mg インタビューフォーム, 第 14 版, 第一三共株式会社, 2015 年 8 月.

- 38) インデラル錠<sup>®</sup>10 mg インタビューフォーム, 第 14 版, アストラゼネカ株式会社, 2015 年 1 月.
- 39) カルビスケン<sup>®</sup>錠 5 mg インタビューフォーム, 改訂 8 版, アルフレッサ ファーマ株式会社, 2012 年 1 月.
- 40) セロケン錠<sup>®</sup>20 mg インタビューフォーム, 第 10 版, アストラゼネカ株式会社, 2015 年 4 月.
- 41) アロチノロール塩酸塩錠 10 mg 「DSP」 インタビューフォーム, 第 7 版, 大日本住友製薬株式会社, 2015 年 9 月.
- 42) ブルフェン<sup>®</sup>錠 100 mg 顆粒 20% インタビューフォーム, 第 7 版, 科研製薬株式会社, 2012 年 5 月.
- 43) ラシックス<sup>®</sup>錠 20 mg インタビューフォーム, 第 8 版, サノフィ株式会社, 2014 年 10 月.
- 44) アマリール<sup>®</sup>錠 1 mg インタビューフォーム, 第 21 版, サノフィ株式会社, 2014 年 9 月.
- 45) 一木裕子, 小林大介, 窪田敏夫, 島添隆雄, 採用医薬品数の削減と後発医薬品の採用促進の取り組みとその評価-削除薬アンケートと薬剤師主導による 1 増 2 減システムについて-, *日病薬誌*, **50**(4), 479-484(2014).
- 46) 赤木圭太, 岩村瞳, 本郷知世, 関口昌利, 山口正和, 加藤一郎, 杉浦信之, 増田政久, 後発医薬品採用促進への取り組みとその評価, *日病薬誌*, **55**(7), 845-849 (2015).
- 47) 宮本悦子, 川口文子, 濱口直美, 大嶋耐之, 毎田千恵子, 斉藤和幸, 脇屋義文, 武藤浩司, 金森和夫, 経口後発医薬品の溶出試験と簡易懸濁法の適否に関する検討, *医療薬学*, **33**(11), 942-947 (2007).
- 48) 鳴戸 郁江, 岡本 佳菜美, 西方 真弓, 松山 賢治, ファモチジン錠およびファモチジン注射剤の後発医薬品に関する品質評価, *医療薬学*, **32**(6), 523-530 (2006).
- 49) 小熊公枝, 高井透, 酒井洋, 溶出試験による医療用後発医薬品の品質調査, *新潟県保健環境科学研究所年報*, **17**, 106-111 (2002).
- 50) 高井透, 樋口玲輔, 小熊公枝, 酒井洋, 溶出試験による医療用後発医薬品の品質調査 (第 2 報), *新潟県保健環境科学研究所年報*, **18**, 97-103 (2003).

- 51) 渡邊美奈子, 小林美穂子, 坂本敏市, 酒井洋, 溶出試験による医療用後発医薬品の品質調査 (第3報), *新潟県保健環境科学研究所年報*, **20**, 67–75 (2005).
- 52) 滝川泰弘, 渡邊美奈子, 青柳由美子, 酒井洋, 溶出試験による医療用後発医薬品の品質調査 (第4報), *新潟県保健環境科学研究所年報*, **22**, 62–67 (2007).
- 53) 石田志朗, 本池慶, 岡本育子, 山川和宣, 渡辺智康, 安藤哲信, 鈴江朋子, 岡野善郎, アミティーザ<sup>®</sup>カプセルの簡易懸濁法による経鼻経管チューブを介した投与, *医療薬学*, **40**(5), 285–290 (2014).
- 54) 比知屋寛之, 尾花真子, 夏目敬子, 春山謙斗, 埴岡伸光, フルボキサミンマレイン酸塩の後発医薬品の簡易懸濁適正評価, *治療*, **96**(5), 907–911 (2014).
- 55) 高田哲也, 池見泰明, 福土将秀, 杉本充弘, 石橋直哉, 小林政彦, 矢野育子, 金永学, 三嶋理晃, 芦原英司, 松原和夫, 非小細胞肺癌患者に対する簡易懸濁法を用いたエルロチニブ投与に関する検討, *医療薬学*, **39**(9), 565–570 (2013).
- 56) 横山雄一, 羽田和弘, 宮崎雅之, 矢野亨治, 山田清文, 簡易懸濁法を用いたモルヒネ塩酸塩錠投与法の検討, *医療薬学*, **40**(3), 160–164 (2014).
- 57) 楠原洋之, 杉山雄一, 医薬品開発における薬物トランスポーター寄与率評価の重要性: 特異的阻害剤を用いたアプローチ, *薬物動態*, **16**, S106–S107 (2001).
- 58) エスエーワン<sup>®</sup>カプセルインタビューフォーム, 第4版, 沢井製薬株式会社, 2015年6月.
- 59) ティーエスワン<sup>®</sup>カプセルインタビューフォーム, 改訂第22版, 大鵬薬品工業株式会社, 2015年7月.
- 60) Sakurada W., Shimoyama T., Itoh K., Kobayashi M., Solubility estimation for drugs treated with the simple suspension method using available dissolution test profiles, *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **41**(8), 540–549 (2015).
- 61) 毎田千恵子, 宮本悦子, 各薬剤での適用(3) テオフィリン徐放性錠剤での適用はできる?, *薬局*, **60**(8), 2961–2964 (2009).

- 62) 科研製薬エブランチル情報サイト：〈<http://ebrantil.jp/FAQ.html>〉.
- 63) エブランチル<sup>®</sup>カプセル 15 mg インタビューフォーム，第 12 版，科研製薬株式会社，2013 年 1 月.