

坐剤製剤の薬物放出試験
- 品質管理のための物理化学的試験 -

平成 29 年 3 月

城西国際大学大学院薬学研究科

医療薬学専攻

学籍番号：DP2013-002 氏名 堀 聖一

主査：長谷川 哲也

副査：太田 篤胤

副査：秋元 雅之

目次	
緒言	1
第1編 油脂性基剤からなる坐剤の放出試験の有用性評価	6
第1章 アセトアミノフェン坐剤の放出試験	6
第1節 材料・実験方法	7
第2節 各試験装置を用いた放出試験	12
第3節 アセトアミノフェン坐剤の放出性の評価	15
第4節 小括	19
第2章 ジクロフェナク坐剤の放出試験	19
第1節 材料・実験方法	20
第2節 各試験装置を用いた放出試験	21
第3節 ジクロフェナク坐剤の放出性の評価	25
第4節 小括	28
第3章 インドメタシン坐剤の放出試験	30
第1節 材料・実験方法	30
第2節 各試験装置を用いた放出試験	31
第3節 インドメタシン坐剤の放出性の評価	35
第4節 小括	38
第4章 第1編の総括	39
第2編 基剤特性の異なる坐剤の薬物放出性評価	41
第1章 インドメタシン坐剤の評価	41
第1節 材料・実験方法	41
第2節 基剤の種類が異なる坐剤の薬物放出性の評価	42
第3節 各試験法のばらつきの評価	49
第4節 小括	53
第2章 アセトアミノフェン坐剤の評価	54
第1節 材料・実験方法	54
第2節 各種市販製剤の薬物放出性の評価	56
第3節 これまでの報告例との考察的評価	60
第4節 薬物放出液への界面活性剤添加の影響	61
第5節 薬物放出液の温度の影響	66
第6節 小括	68
第3章 第2編の総括	70
結論	73
参考文献	74
謝辞	80

緒言

医薬品が安全に有効性を発揮するためには、品質の保持が重要である。一定の品質の医薬品を供給し続けるには、品質の規格を設定するとともに、その規格に適していることを確認するための試験方法を定める必要がある。製剤に必要な規格・試験法には、含量規格、性状、確認試験、製剤試験、定量法等がある。このうち製剤試験は、表 1 に示すように剤形ごとに必要な試験項目が異なる¹⁾。例えば、錠剤やカプセル剤などの内用固形製剤では、日本薬局方（JP）の一般試験法に溶出試験（または崩壊試験）が設定されており²⁾、これに記載されている方法を用いて試験を行い、その適否を判定する。

表 1 製剤試験の例

剤形	試験項目
散剤・顆粒剤	製剤均一試験、粒度試験、 溶出試験 （または 崩壊試験 ）
錠剤・カプセル剤	製剤均一試験、 溶出試験 （または 崩壊試験 ）
注射剤	不溶性異物検査、採取容量試験、製剤均一試験、無菌試験、不溶性微粒子試験、エンドトキシン試験（または発熱性物質試験）
坐剤	溶解温度試験、製剤均一試験、 放出試験 、軟化点
点眼剤	不溶性異物試験、無菌試験
眼軟膏	金属性異物試験、無菌試験、放出試験、粒子径試験、展延性試験

直腸内に投与される坐剤は、経口投与が困難な患者、すなわち乳幼児、高齢者や意識のない患者に対しても投与可能であり、適用対象患者の範囲が広い。また、直腸内投与は経口投与と比較して多くの場合で作用発現までの時間が短いことや肝初回通過効果を受け難いため生物学的利用率（バイオアベイラビリティ）が高いこと等の特徴がある³⁾。

坐剤製剤は、これらの直腸内投与の特徴を利用して様々な疾患に対して用いられている。坐剤には全身作用を目的とする解熱鎮痛消炎薬、催眠鎮静薬・抗不安薬等の製剤、あるいは局所作用を目的とする炎症性腸疾患薬、痔疾薬等の

製剤があり、含有する有効成分とその物性は広範囲にわたる。そのため、坐剤の使用目的や主薬の安定性などを考慮した適切な基剤の選択が製剤設計上重要となる⁴⁾。現在、国内で発売されている市販の坐剤の基剤には、ハードファットに代表される油脂性基剤やマクロゴールに代表される水溶性基剤等があり、そのバリエーションは様々である（表 2）。

表 2 国内で発売されている市販の坐剤

成分名	作用型	商品名	添加物(基剤)
解熱鎮痛消炎薬			
インドメタシン	全身	インテバン®など	ハードファット、マクロゴール
ジクロフェナクナトリウム	全身	ボルタレン®など	グリセリン脂肪酸エステル
ケトプロフェン	全身	アネオール®、エパテック®など	1)
ピロキシカム	全身	フェンデル®、パキソ®など	2)
アセトアミノフェン	全身	アンヒバ®、カロナール®など	ハードファット
ブプレノルフィン塩酸塩	全身	レペタン®	マクロゴール
モルヒネ塩酸塩	全身	アンベック®	ハードファット
催眠鎮静薬・抗不安薬			
ジアゼパム	全身	ダイアップ®	マクロゴール
フェノバルビタールナトリウム	全身	ワコビタール®、ルピアール®	ウイテップゾールH15
プロマゼパム	全身	セニラン®	PEG、ハードファット
炎症性腸疾患薬			
メサラジン	局所	ペンタサ®	マクロゴール
ベタメタゾン	局所	リンデロン®	ハードファット
サラゾスルファピリジン	局所	サラゾピリン®	半合成油脂性基剤
痔疾用薬			
ジフルコルトロン吉草酸エステル、リドカイン	局所	ネリプロクト®	ハードファット
トリベノシド、リドカイン	局所	ボラザG®	ハードファット
その他			
ドンペリドン	全身	ナウゼリン®	マクロゴール
ジプロフィリン・dl-メチルエフェドリン塩酸塩	全身	アニスーマ®	ハードファット
セフチゾキシムナトリウム	全身	エボセリン®	カプリン酸ナトリウム、ハードファット
テガフル	全身	フトラフル®	ハードファット

1) 中鎖脂肪酸トリグリセリド、サラシミツロウ、ステアリン酸ポリオキシシル40、ゼラチン、濃グリセリン、エチルパラベン、プロピルパラベン、酸化チタン、ハードファット；軟カプセル剤

2) マイクロクリスタリンワックス、没食子酸プロピル、硬化油

坐剤の製剤試験は JP では物理化学試験として位置付けられ、主に品質管理のための試験法とされてきた（表 1）。坐剤は溶解温度試験、軟化点の他に、全身作用を期待するものも多いため製剤均一性試験が適用される。これに加えて 2011 年の JP 第 16 改正(JP16)製剤総則で、9. 直腸に適用する製剤に「(5)本剤は、適切な放出性を有する」の項目⁵⁾が追加された。しかし、試験方法の具体的な記載はなく、現在の第 17 改正 (JP17) にも⁶⁾、坐剤からの薬物放出性を評価する試験法は定義されていない。

坐剤の公的な薬物放出試験法はないものの、これまでに様々な方法が報告されており、その試験方法は、「non-membrane 法」及び「membrane 法」に大別される⁷⁾。

「non-membrane」法は、坐剤が直接試験液に暴露されるもので、パドル (PD) 法、回転バスケット (RB) 法、及びフロースルーセル (FTC) 法が報告されている⁸⁾。これらの方法は、JP17 溶出試験法にも記載されている方法であるが、経口製剤を対象としたもので、坐剤は試験対象ではない。これに対して、ヨーロッパ薬局方 (EP) や英国薬局方 (BP) では、FTC 法が坐剤の薬物放出試験法として記載されている⁹⁾。

「membrane 法」は、坐剤と試験液との間に濾紙や半透膜を設置する方法で、膜透過法 (DT)¹⁰⁾、村西法¹¹⁾、Rotating dialysis cell method 法¹²⁾、上下運動透析膜法¹³⁾、等が報告されているが、いずれも国内外の公定書には記載されていない。「membrane 法」は、①試験液に溶解した基剤を分離し、測定のための前処理を不要にすること¹⁴⁾、あるいは②上下膜運動法のように *in vitro* と *in vivo* の相関性を追求することを主目的としている¹⁵⁾。

国際薬学・薬剤師連合/米国薬学会(FIP/AAPS)ガイドライン¹⁴⁾によれば、坐剤の薬物放出試験方法は、水溶性基剤は RB 法あるいは PD 法が、油脂性基剤は FTC 法が推奨されるとなっている。しかし、これらは断片的な情報をもとに組み立てられたもので、各試験方法を同時に評価し、その結果を総合的に考察したものではない。一方、同ガイドライン¹⁴⁾には「新しい測定装置及び試験方法の不必要な蔓延を避けるために、新しい剤形が開発された場合やデータにより裏づけられた試験法が新たに提案された時だけ、公定装置の改良、開発、代替機器の使用を考慮すべきである」と述べられており、安易に試験方法を提案すべきでないとの考え方が示されている¹⁴⁾。この考え方を裏付ける例として、1990 年代にはいくつかの学術論文で採用されていた村西法が^{16,17)}、現在は試験装置生産中止のため新規試験が実施できない状況にあることが挙げられる。

そこで我々は、簡便で汎用性に富む直腸投与用坐剤の製剤評価法(薬物放出試験)を提案すべく、これまでに報告された各試験法の特徴を把握・整理し、試験方法を選定し、市販のモデル坐剤を用いて、坐剤の放出試験に関する研究を遂行した。本研究に用いる試験方法の選定に際しては、FIP/AAPS ガイドライン¹⁴⁾で提示されている内容を考慮し、以下の考えに従った。

- 1) 試験方法が国内外で広く認識されていること
- 2) 公定書で用いられている機器を用いて試験を実施できること

検討の結果、本研究ではパドル(PD)法、回転バスケット(RB)法、フロースルーセル(FTC)法及び膜透過(DT)法の 4 種類の試験法を用いて、モデル坐剤の薬物放出性を評価することとした。試験法選定の理由は、PD 法、RB 法、FTC 法は JP17 溶出試験に記載されている方法であること、また、DT 法は、PD 法の装置を準用して試験を実施できることである。FTC 法は、EP や BP に記載されている 2 チャンバー形の放出試験装置ではなく、JP 収載のシングルチャンバー形の装置を選定した。2 チャンバー形のフロースルーセルは、溶融した基剤をチャンバー上部に捕捉し、試験液への坐剤基剤の物理的混入を回避できるので、油脂性坐剤の評価には適した構造と考えられるが^{14,18,19)}、JP17 ではシングルチャンバーしか規定されていない。本研究では、JP 収載の装置・方法に準ずるシングルチャンバータイプを選択した⁵⁾。

JP や「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに関する質疑応答集(Q&A)について」²⁰⁾では、坐剤製剤の薬物放出性と生物学的同等性の関係を言及する記載はない。一方、JP 溶出試験の適用を受ける経口製剤では、溶出試験は製剤の溶出/放出性の品質試験であるとともに、製剤の著しい生物学的非同等性を防ぐことを目的のひとつとした試験であると定義されている。製剤からの溶出/放出性と消化管吸収性の関係は、吸収律速過程が製剤からの放出/溶出過程なのか、薬物の消化管粘膜透過過程なのかで異なる。経口製剤では、薬物自体の溶解性が良好で、製剤が崩壊すれば吸収に問題がおこらないと考えられるものには、溶出試験ではなく崩壊試験が適用され、試験法の適用が分別・確立されている。本研究では、坐剤の放出試験の目的のひとつとして、生物学的非同等性の回避が適用できるかについても若干考察を試みた。

本研究では、モデルに依存しない放出パラメータを算出した。試験間および試験条件間で放出速度の差が小さい実験データに対しては、検出力の高い平均放出時間 MDT (Mean Dissolution Time) や DE (Dissolution Efficiency) 等のパラメータが、考察のための補完となりうるからである²¹⁾。また、これらのパラメータは将来 *in vitro-in vivo* 関連の参考値となり得ることがあるため、併せて付記した²²⁾。

これらの検討を通じて坐剤製剤の薬物放出性の妥当な試験方法を選定するとともに、試験条件の変化が薬物放出性にどの様に影響を及ぼすのか等についても精緻に評価を行い、製品の品質管理や保証のみならず、坐剤を開発する際の製剤設計のための放出試験法としても使用できるように研究を進めた。

第 1 編では、国内で多く採用されている油脂性坐剤の薬物放出性を、PD

法、RB 法、FTC 法及び DT 法の 4 種類の放出試験方法を用いて評価した。第 1 章ではアセトアミノフェン (AAP)、第 2 章ではジクロフェナクナトリウム (DS)、第 3 章ではインドメタシン (IDM) を含有する油脂性坐剤をモデル坐剤とした。

第 2 編では、基剤や製造元の異なる坐剤について、薬物放出性を評価した。第 1 章では基剤が異なる市販の 3 種類のインドメタシン坐剤（油脂性、水溶性、混合型）について、第 2 章では市販の 4 種類のアセトアミノフェン坐剤について薬物放出性の評価を行った。

以下得られた結果について論述すると共に、これらの結果をもとに製品および試作製剤の品質管理を目的とした薬物放出試験の可能性を示す。

第1編 油脂性基剤からなる坐剤の放出試験

第1編では3種類の異なる物性の化合物を用いて、油脂性基剤からの薬物放出を検討し、試験方法間での挙動の違いを観察した。用いた油脂性坐剤に含まれる薬物の物理化学的性質を表3に示す。

アセトアミノフェン(AAP)はpH 7.4 リン酸緩衝液(PBS)中の溶解度が16.8 mg/ml²³⁾、log Pが0.46と脂溶性が低く²³⁾中等度の溶解性を有する薬物モデルである。

ジクロフェナク(DC)はNa塩として水への溶解性は50 mg/mL、log Pが4.51と、検討したNSAID中で最も水溶性が高いが、遊離型のDCは極めて脂溶性が高い性質を有する²⁴⁾。今回はNa塩化合物(DS)を易溶性の薬物モデルとして用いた。

インドメタシン(IDM)は溶解度が0.286 mg/mLと極めて低く、log Pが3以上と脂溶性が高い難水溶性の薬物モデルである²⁵⁾。

表3 含有薬物の物理化学的性質

薬物	pKa	log P	溶解度 (mg/mL)
アセトアミノフェン (AAP)	9.5	0.46	16.8
ジクロフェナクナトリウム(DS)	4.15	4.51	50
インドメタシン(IDM)	4.5	3.08	0.286

第1章 アセトアミノフェン(AAP)坐剤の放出試験

アセトアミノフェンは、非ステロイド性消炎鎮痛薬(NSAIDs)に比べて消化管障害や腎障害、血圧低下、血小板障害のような重篤な副作用のリスクが少ない解熱鎮痛薬で²⁶⁾、小児から高齢者、妊婦に至るまで広く使用されている²⁷⁾。小児の発熱性疾患では、服用しやすいシロップ剤やエリキシル剤がよく用いられるが、発熱による飲食拒否や嘔吐の激しい患児では経口投与が困難な場合も多いため、確実に薬物が吸収できる坐剤が求められる。アセトアミノフェン坐剤100 mgは小児領域の解熱剤として1979年に承認された。2007年には効能、効果が追加され、小児領域の解熱・鎮痛剤として汎用されている²⁸⁾。

本章では多くの油性坐剤が市販されており、文献的にも多くの報告があるアセトアミノフェンを使用して、試験方法の確立とこれまでの報告との整合性を

検討した。

第 1 節 材料・実験方法

【モデル製剤】

アセトアミノフェンを含有するアンヒバ坐剤[®]小児用 200 mg を用いた（マイラン EPD 合同会社）。以下、AAP 坐剤と記す。

【放出試験液】

リン酸緩衝液 pH6.8（ナカライテスク(株)）に水酸化ナトリウム（和光純薬工業）を用いて、50 mM リン酸緩衝液（pH7.2）に調製した。

【定量法】

HPLC システム（島津）を用いて以下の条件で定量を行った（表 4）。なお、アセトアミノフェン原末（和光純薬工業(株)）を用いて、定量のための標準溶液を作成した。

表 4 アセトアミノフェンの HPLC 測定条件

条件	
移動相	アセトニトリル：0.1%リン酸水溶液＝5：95
流速	1.0 mL/min
検出波長	242 nm
注入量	10 µL
カラム	ODS カラム（TSK-gel）（4.6 mm I.D.×150 mm）
カラム温度	40℃

【放出試験】

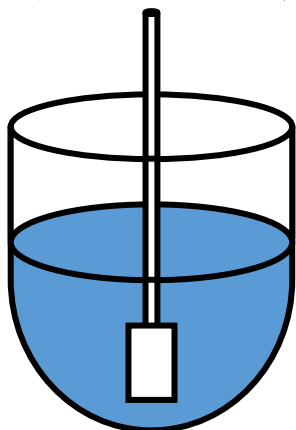
回転バスケット法（RB 法）

図 1a に示す溶出試験器（富山産業（株） NTR-6100A ）のベッセルに放出試験液 900 mL を入れ 37.0℃とした。バスケット（富山産業(株)，DO881，36 メッシュ）中に坐剤を封入しベッセル中に浸し、バスケット回転数を 50，100，200 rpm とした。経時的に放出試験液を採取し HPLC により定量し、放出量を算出した。試験は 6 回繰り返し、放出率の平均値± S.D.を算出した。

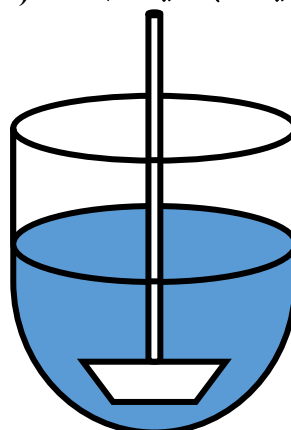
パドル法 (PD 法)

図 1b に示す溶出試験器（富山産業（株） NTR-6100A ）のベッセルに放出試験液 900 mL を入れ 37.0℃とした。パドル回転数を 50, 100, 200 rpm とし、ベッセル内に坐剤を適用し、経時的に放出試験液を採取し HPLC により定量し、放出量を算出した。試験は 6 回繰り返し、放出率の平均値 \pm S.D.を算出した。

a) 回転バスケット法 (RB 法)

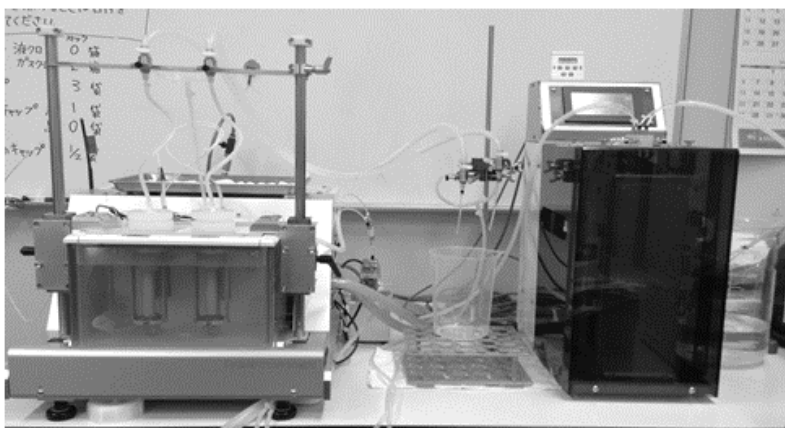


b) パドル法 (PD 法)



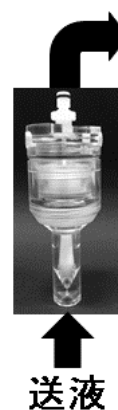
c-1) フロースルーセル法 (FTC 法)

・ フロースルーセル型溶出試験器



c-2) フロースルーセル法 (FTC 法)

・ フロースルーセル



d) 半透膜法 (DT 法)

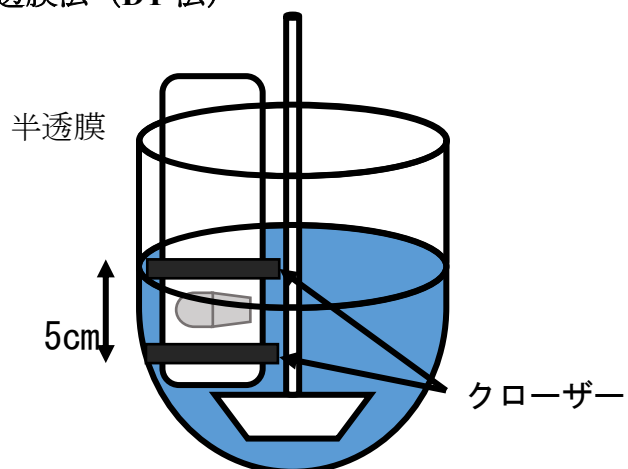


図1 試験に用いた各種薬物放出試験装置

フロースルーセル法 (FTC 法)

図 1c-1,2 に示すフロースルーセル溶出試験器 ((株) 大日本精機 DF-1) を用いた。坐剤を封入したセル内に 37.0℃に保った放出試験液を 4, 8, 16 mL/min で送液した。フロースルーセルを通った放出試験液の全量を経時的に採取し、試験液中の薬物を HPLC により定量し、放出量を算出した。試験は 6 回繰り返し、放出率の平均値 \pm S.D.を算出した。

膜透過法 (DT 法)

図 1d に示すように PD 法同様の溶出試験器 (富山産業 (株) NTR-6100A) に坐剤又は坐剤と試験液 (2, 3 または 6 mL) をセルロース膜からなる筒状の透析チューブ (ポアサイズ 25-50 Å 和光純薬工業 (株)) に入れてベッセル中に浸した。放出試験液は 900 mL、温度を 37.0℃とした。パドルの回転数を 50, 100, または 200 rpm とした。ベッセル中の放出試験液を経時的に採取し、セルロース膜を通過して放出される薬物を HPLC により定量し、放出量を算出した。Tanabe らの方法²⁹⁾ ではチューブ内に緩衝液を注入しないが、直腸液量を考慮した内液量 (0.3 及び 6 mL) での放出試験も行った³⁰⁾。試験は 6 回繰り返し、放出率の平均値 \pm S.D.を算出した。

【軟化時間の測定；坐剤針入度測定方法】

図 2 に示す装置を用い、軟化点の測定を行った。測定管の細くなった首の部分に坐剤を固定し、その上に直径 2 mm、重さ 7.5g の針入棒を置き、37℃の水溶中に設置した。針入棒が坐剤中心を通り、下部に落下するまでの時間を測定し、これを軟化時間とした³¹⁾。試験は 6 回繰り返し、平均値 \pm S.D.を算出した。

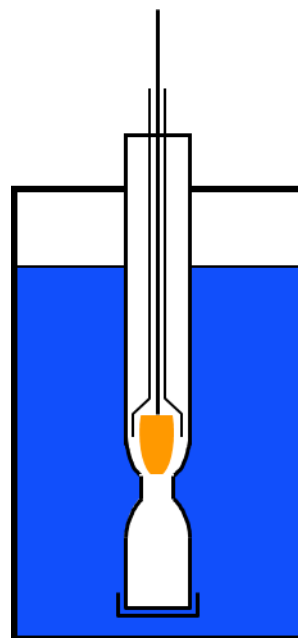


図 2 坐剤針入度測定装置

【放出特性の解析】

各薬物放出試験で得られた結果を比較するために、モデルに依存しない方法により最大薬物放出率 Q (%)、平均溶出時間 (MDT; Mean Dissolution Time) (分)³²⁾、及び溶出効率 (DE: Dissolution Efficacy) (%)³³⁾ を算出した。

Q 、MDT および DE は、それぞれ以下の式 1-3 に従い、表計算ソフト Excel を用いて算出した。 $Q(t_i)$ は時間 t における薬物放出量、 Q_{100} は坐剤中の薬物含有量、また AUC_{0-t} は累積薬物放出量-時間曲線下面積である。

$$Q(\%) = \frac{\sum_0^t \Delta Q(t_i)}{Q_{100}} \times 100 \quad \dots\dots\dots \text{式 1}$$

$$MDT(\text{min}) = \frac{\sum_0^t t_i \cdot \Delta Q(t_i)}{Q_{100}} \quad \dots\dots\dots \text{式 2}$$

$$DE(\%) = \frac{AUC_{0-t}}{T \cdot Q_{100}} \times 100 \quad \dots\dots\dots \text{式 3}$$

【放出試験の変動の評価】

経時的な AAP の放出率の標準偏差 (SD) を各時間の平均放出率(Q)で除したち変動係数 CV (%) を求め、放出率のばらつきの指標とした。

これとは別に、各時間の放出率の標準偏差 (SD) を 6 時間に亘る試験時間で標準化したものを平均変動係数 MCV_{0-6} (%) と定義し、試験時間全体の放出率のばらつきの指標とした³⁴⁾。 MCV_{0-6} は各試験における各時間 (t_n) の AAP の放出率の標準偏差 (SD) から求めた $SD_{Area(n-1 \rightarrow n)}$ (式 4) の総和を累積溶出率-時間曲線下面積 AUC_{0-6} で除したものである (式 5)。ここで、 t_n は n 回目の測定時間、 t_L は最後の測定時間 (6 h) とした。 MCV_{0-6} は、表計算ソフト Excel を用いて算出した。

$$SD_{Area(n-1 \rightarrow n)} = \frac{(SD_n + SD_{n-1}) \cdot (t_n - t_{n-1}) AUC_{0-t}}{2} \quad \dots\dots\dots \text{式 4}$$

$$MCV_{0-6}(\%) = \frac{\sum_{n=1}^L SD_{Area(n-1 \rightarrow n)}}{AUC_{0-6}} \times 100 \dots\dots\dots \text{式 5}$$

【統計解析】

モデルに依存しないパラメータは Excel 統計ソフトウェア（エスミ株式会社、東京）を用い、多重比較検定により試験法間のパラメータの差を評価した。なお、有意水準は危険率 $p \leq 0.05$ とした。

第 2 節 各試験装置を用いた放出試験結果

AAP 坐剤の特性

モデル坐剤として用いた AAP 坐剤は、1 坐剤中にアセトアミノフェン 200 mg を含有し、添加物（基剤）にはハードファットが用いられている。重量は 1.3g で、溶解点は 33.5-35.5℃である。

放出試験結果

AAP 坐剤の各種試験装置を用いた放出試験結果を図 3 に、また、各種試験結果から算出されたパラメータを表 5 に示す³²⁾。試験結果は以下の通りである。

a) 回転バスケット法（RB 法）

図 3a には、回転バスケット（RB）法による AAP 坐剤からの AAP の放出試験の結果を示す。AAP の放出率は回転数により異なり、360 分までの放出率 Q は、50 rpm では 6%、100 及び 200 rpm では 56%と不十分であった。

DE（%）は 100 rpm で 44.2%、200 rpm で 43.2%であった。なお、MDT は試験時間内の Q が低いため、算出しなかった。

b) パドル法（PD 法）

図 3b にパドル（PD）法による AAP 坐剤からの AAP の放出試験の結果を示す。全ての回転数で 360 分までの Q は 100%に近付き、ほぼ全量が放出されるも

の、MDT は回転数の上昇により値は有意に短くなり、50、100 及び 200 rpm でそれぞれ 27.5、12.8、及び 8.0 分であったことから、50 rpm では 100 rpm 及び 200 rpm に比べ放出速度が遅いことが示された。またいずれの回転数でも試験開始後直後に坐剤基剤が溶融することが確認された。

DE (%) は、いずれの条件でも、ほぼ 100%であった。

c) フロースルーセル法 (FTC 法)

図 3c には、フロースルーセル (FTC) 法の試験液送液速度を 4, 8, 16 mL/min としたときの AAP 坐剤からの AAP の放出試験の結果を示す。いずれの送液速度でも 180 分までに 95%以上が放出された。

MDT は 4mL/min で 91.3 分、8mL/min で 75.2 分、16mL/min で 70.9 分であった。Q (%) はほぼ 100%、DE (%) は、4mL/min で 74.7%、8mL/min で 79.0%、16mL/min で 80.3%であった。

d) 膜透過法 (DT 法)

図 3d-1, 2 には、膜透過 (DT) 法による AAP 坐剤からの AAP の放出試験の結果を示す。図 3d-1 は透析チューブに試験液を入れずに AAP の放出に及ぼすパドル回転数の影響を、図 3d-2 は、パドル回転数を 100 rpm に固定した場合の AAP の放出に及ぼす透析チューブ内の試験液量の影響を示す。DT 法ではパドル法と同様に 360 分までにほぼ全量が放出されたものの、PD 法のような放出速度に回転数の影響が見られず、また放出速度は遅かった。

透析チューブに試験液を入れない条件では、MDT は 50 rpm で 84.6 分、100 rpm で 100.9 分、200 rpm で 94.9 分であった。DE (%) は、いずれの回転数でも 70% 台の値を示した。また、試験液を半透膜中に 3 mL または 6 mL を加えても MDT 等のパラメータにほとんど変化が認められなかった (データ省略)。

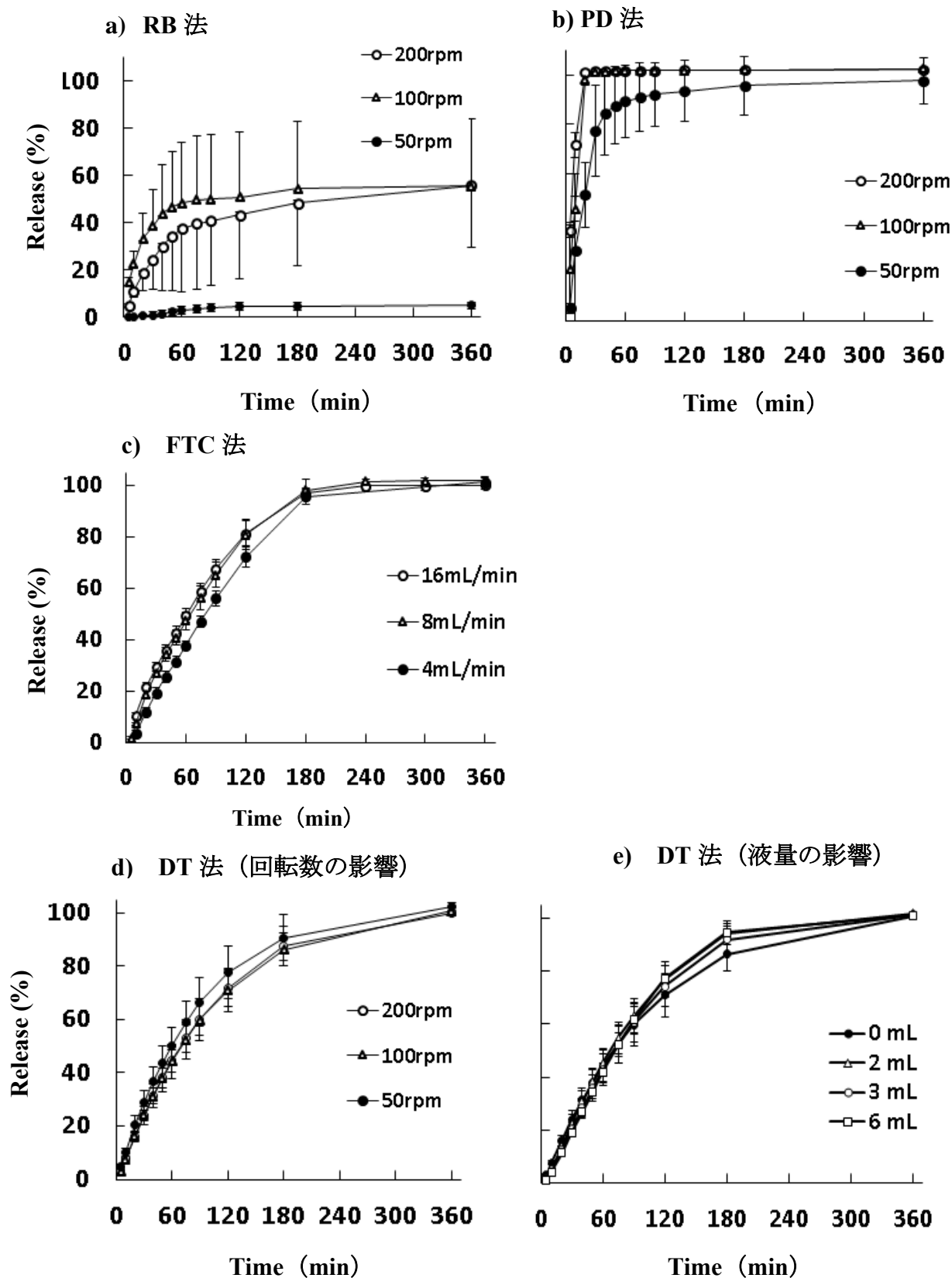


図3 AAP 坐剤からのアセトアミノフェン (AAP) の放出 mean \pm SD, n=6.

表 5 AAP 坐剤からの AAP の放出パラメータ mean \pm SD, n=6.

方法	チューブ内試験 液量(mL)	回転数 / 送液速度	MDT(min)	Q(%)	DE(%)
RB 法	-	50 rpm	-	6.1 \pm 1.5	4.8 \pm 1.4
		100 rpm		55.6 \pm 28.5	44.2 \pm 18.4
		200 rpm		55.9 \pm 26.4	43.2 \pm 23.8
PD 法	-	50 rpm	27.5 \pm 10.8	97.8 \pm 9.3 ^b	88.8 \pm 10.3 ^b
		100 rpm	12.8 \pm 1.0 ^a	102.5 \pm 0.3 ^b	98.8 \pm 0.3 ^b
		200 rpm	8.0 \pm 0.7 ^a	101.2 \pm 0.4 ^b	99.7 \pm 0.5 ^b
FTC 法	-	4 mL/min	91.3 \pm 6.7	101.5 \pm 1.8 ^b	74.7 \pm 1.9 ^b
		8 mL/min	75.2 \pm 6.9	101.8 \pm 1.0 ^b	79.0 \pm 1.9 ^b
		16 mL/min	70.9 \pm 5.6	100.4 \pm 1.5 ^b	80.3 \pm 1.5 ^b
DT 法	0	50 rpm	84.6 \pm 15.5 ^a	102.2 \pm 1.7 ^b	77.9 \pm 6.0 ^b
		100 rpm	100.9 \pm 12.0 ^a	100.7 \pm 0.3 ^b	72.4 \pm 3.3 ^b
		200 rpm	94.9 \pm 12.8 ^a	99.7 \pm 0.8 ^b	73.3 \pm 4.3 ^b
	6	50 rpm	98.1 \pm 5.2 ^a	100.8 \pm 0.4 ^b	73.5 \pm 1.6 ^b
		100 rpm	87.9 \pm 7.9 ^a	101.0 \pm 0.3 ^b	76.3 \pm 2.5 ^b
		200 rpm	101.8 \pm 0.3 ^a	101.2 \pm 0.2 ^b	72.6 \pm 0.7 ^b

a, PD 法 50 rpm と有意差あり (Dunnett 検定、 $p<0.05$)

b, RB 法 50, 100, 200 rpm と有意差あり (Turkey 検定、 $p<0.05$)

第 3 節 AAP 坐剤の放出試験法の評価

放出率のばらつきの評価

表 6 に経時的な AAP の放出率 Q (%) の平均値とその変動係数 CV (%) を示す。ここでは諸実験条件のうち、RB 法(100 rpm)、PD 法(50 rpm)、DT 法(100 rpm、チューブ内試験液 3 mL))及び FTC 法(16 mL/min)の結果を示す。

RB 法は試験時間内の放出率 Q が低く、CV から明らかなように放出率に著しいばらつきが観察された。PD 法は実験開始後初期に非常に大きなばらつきが認められ、特に開始 10 分後では 111% の CV 値を認めた。DT 法は試験時間を通してほぼ一定の CV 値となった。120 分後までの CV は 9-14% 程度であった。FTC 法は最もばらつきが少なく、試験開始初期では若干ばらつきが大きいものの、30 分以降の CV は 6-1.5% 程度の範囲で低い値を示した。

表 6 AAP 坐剤からの AAP 放出率 Q とその変動係数 CV

時間 (min)	RB 法 (100 rpm)		PD 法 (50 rpm)		DT 法 (100 rpm, 3 mL)		FTC 法 (16 mL/min)	
	Q (%)	CV (%)	Q (%)	CV (%)	Q (%)	CV (%)	Q (%)	CV (%)
5	14.6	14.9	5.0	39.2	1.5	8.9		
10	22.5	25.3	28.4	111.3	4.8	8.6	10.6	8.2
20	33.4	31.7	51.3	25.3	12.5	11.1	21.9	6.8
30	38.6	39.5	77.2	24.0	20.5	12.3	29.5	5.9
40	43.9	47.1	84.3	20.0	28.3	13.0	36.0	6.4
50	46.5	50.8	87.7	17.8	36.0	13.8	42.9	5.8
60	48.4	53.3	89.5	16.5	42.9	13.6	49.5	5.3
75	49.6	54.8	90.9	15.4	52.4	13.3	59.1	4.8
90	50.0	54.9	92.1	14.2	60.7	12.2	67.7	5.1
120	50.7	54.6	93.5	13.4	74.3	10.2	81.5	5.7
180	54.4	52.7	95.6	12.4	91.8	5.6	97.0	2.2
240							99.9	1.7
300							100.0	1.7
360	55.6	51.2	97.8	9.6	101.1	0.4	100.3	1.5

mean, n=6

図 4 には、各試験法の平均変動係数 MCV_{0-6} (%) を示す。

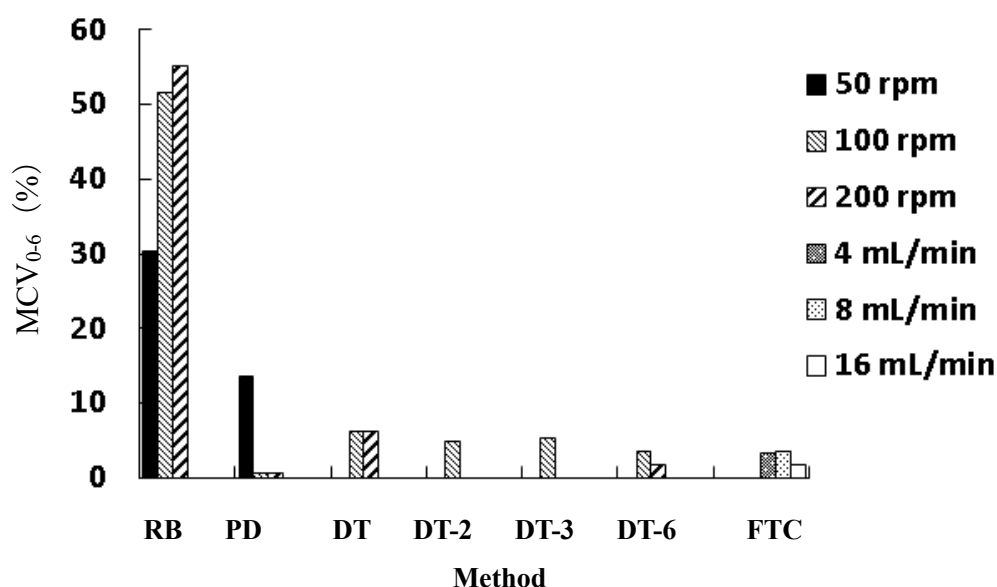


図 4 AAP 坐剤からの AAP 放出率の平均変動係数

RB 法、PD 法ではそれぞれ 30-55% (50-200 rpm)、13.6% (50 rpm) と比較的大きな値を示した。一方、FTC 法と DT 法では、最大でもそれぞれ 3.4% (8 mL/min)、8.1% (50 rpm) であった。また、DT 法では試験液添加の影響はほとんどみられなかった。

今回使用した AAP 坐剤では、FTC 法が最も小さな放出率の変動係数 CV と平均変動係数 MCV_{0-6} を示し、製品および試作製剤の品質管理のためのばらつきの低い物理化学的試験として有用であることが示唆された。

放出量と吸収量の関係の評価

JP では経口製剤の溶出試験の目的のひとつに、著しい生物学的非同等性を防止することが挙げられており²⁾。試験対象の経口製剤の *in vitro* 放出量と *in vivo* 吸収量 (バイオアベイラビリティ: BA) には著しい乖離がないことが望ましいと考えられる。そこで、今回行った AAP 坐剤の放出試験が、生物学的同等性を評価しうるかについて、文献値を用いて比較検討した。図 5 に AAP 坐剤投与時のヒトにおける血中濃度²⁸⁾ 及び静脈内投与時の血中濃度³⁵⁾ から deconvolution 法により求めた吸収率 (破線) と、それぞれの方法の放出率を示した。AAP 坐剤投与時の AAP の BA は約 85% と算出され、吸収はほぼ 3 時間で終了している。

RB 法では放出率が 50%と低く、また PD 法では 20 分で全量放出されており、いずれも *in vivo* の吸収との相関は乏しかった。一方、FTC 法や DT 法では放出曲線と吸収曲線が類似しており、*in vivo* の吸収速度と比較的類似していた。特に 120 分までの FTC 法と DT の放出曲線と吸収率曲線は、よく近似していた。これらの結果より、AAP 坐剤の製剤間での生物学的非同等性を評価する場合の試験方法としては、FTC 法や DT 法が適当であると考えられた。

坐剤の *in vitro-in vivo* 相関を解析する試験法として、FTC 法あるいは DT 法を用いた報告が多数あり、条件を工夫することで *in vivo* 予測性があることを示している²⁹⁾。Lauroba らは AAP 坐剤の FTC 法による放出試験を実施し、良好な *in vitro* 放出性を示す坐剤 (DE 90%程度) は、BA が比較的高かったことを報告している³⁶⁾。今回著者の検討も Lauroba らの結果を支持するものとなり、FTC 法での 90%以上の高い DE と deconvolution 法により求めた良好な吸収率 (85%) が概ね一致した。このことから、FTC 法は AAP 坐剤の著しい生物学的非同等性を評価する試験方法として有望であることが示唆された。

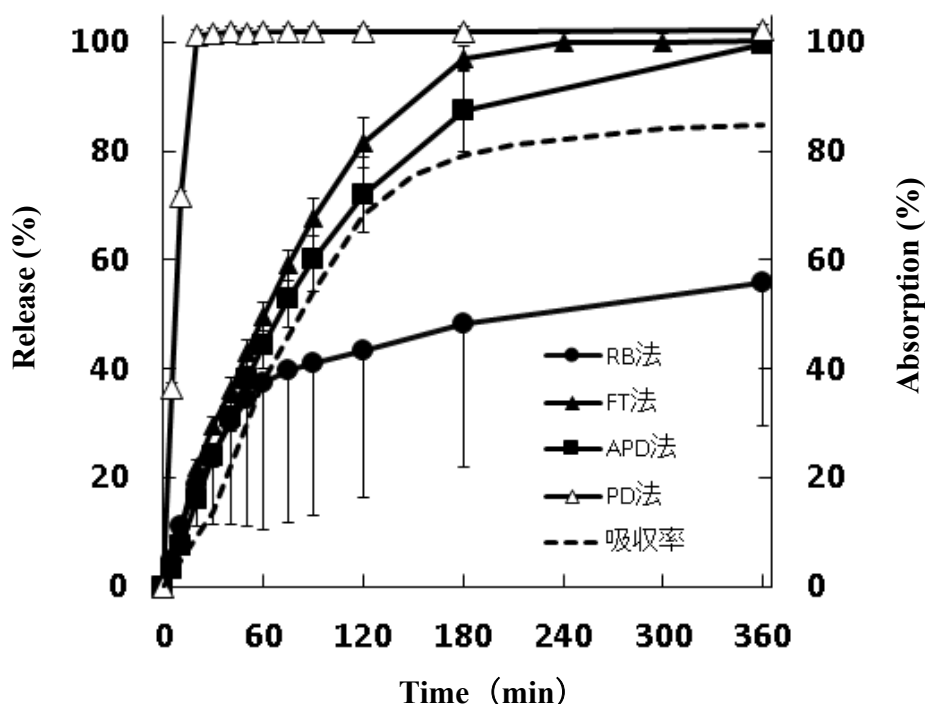


図5 AAP 坐剤からの AAP 放出率と吸収率の比較

第4節 小括

本章では、AAP 坐剤からの薬物放出速度を4種類の試験法を用いて評価した。その結果、FTC 法及び DT 法は、MDT、Q、及び DE の値がほぼ同程度であったが、RB 法あるいは PD 法と比較すると、AAP の放出挙動は大きく異なる結果であった。

RB 法は Q がいずれの回転数でも不十分で、さらにばらつきが著しく大きい結果となった。この現象は、回転バスケットへの基剤の強固な付着が原因と推定されることを、Palmieri はアスピリン坐剤等を用いて報告している³⁷⁾。

PD 法では他の3試験と比較して、50, 100, 200 rpm のいずれの回転数でも AAP の放出速度は著しく速い結果になり、攪拌速度の影響は明確ではなかった。品質管理を行う際には、ロット間の違いを識別できる試験方法が望ましいが、PD 法では AAP の放出が非常に速く、その違いを検出できない可能性が考えられた。

JP 製剤総則において直腸投与用坐剤は、「適切な放出性を有すること」と規定されているが、試験法に関する記載はない。本章の試験結果から、坐剤製剤の薬物放出性を評価する際には、選択する試験方法あるいは試験条件によって、放出試験結果が異なる可能性があり、製剤開発・管理に従事する者は、この点を認識すべきであると推察された。

本章の小括として、AAP をモデル薬物とした油脂性坐剤の薬物放出の評価には、試験開始から3時間まで放出が観察される FTC 法及び DT 法が、ロット間差を検出する試験法として適していることが示された。FTC 法はばらつきも小さく、今回評価を行った試験法の中で、薬物放出の評価に最も適している試験法であると考えられた。

第2章 ジクロフェナク (DS) 坐剤の放出試験

ジクロフェナクナトリウム (DS) を含有数する、ボルタレンサポ®は、経口投与が困難な患者や小児にも使用でき、また関節リウマチの夜間の疼痛と朝のこわばりの改善を目的とした就寝前投与にも適した坐剤として 1981 年 12 月に製造承認を受け、1982 年 2 月に発売され、1994 年 9 月に再審査結果が通知された³⁸⁾。

本化合物はナトリウム塩であり、AAP よりも溶解性は高く、一方その遊離型ジクロフェナク (DC) は難水溶性で脂溶性が高い性質を有する。本章では DS 坐剤の油脂性基剤からの DC の放出性を評価した²⁴⁾。

第1節 材料・実験方法

【モデル製剤】

ジクロフェナクナトリウム (DS) を含有する「ボルタレンサポ[®]50 mg」(ノバルティスファーマ(株)) を用いた。以下、DS 坐剤と記す。

【放出試験液】

第 1 章と同様の 50 mM リン酸緩衝液 (pH7.2) を用いた。

【定量法】

ジクロフェナク (以下、DC と略す) の定量は、HPLC システム (島津) を用いて以下の条件で行った (表 7)。なお、ジクロフェナクナトリウム原末 (和光純薬工業(株)) を用いて、定量のための標準溶液を作成した。

表 7 ジクロフェナクの HPLC 測定条件

条件	
移動相	メタノール : 0.1%リン酸水溶液 = 77 : 23
流速	1.0 mL/min
検出波長	286 nm
注入量	10 μ L
カラム	ODS カラム (TSK-gel) (4.6 mm I.D. \times 150 mm)
カラム温度	40°C

【放出試験】

回転バスケット法 (RB 法)

第 1 章と同じ方法で行った (図 1a)。

パドル法 (PD 法)

第 1 章と同じ方法で行った (図 1b)。

フロースルーセル法 (FTC 法)

第 1 章と同じ方法で行った (図 1c-1, 2)。

膜透過法 (DT 法)

第 1 章と同じ方法で行った (図 1d)。

【軟化時間；坐剤針入度測定方法】

第 1 章と同様の方法で行った。

【放出特性の解析】

第 1 章と同様の方法で行った（図 2）。

【放出試験の変動の評価】

第 1 章と同様の方法で行った。

第 2 節 各試験装置を用いた放出試験

DS 坐剤の特性

モデル坐剤として用いた DS 坐剤³⁸⁾は、ジクロフェナクナトリウムを 1 坐剤中 50 mg 配合し、添加物（基剤）にはグリセリン脂肪酸エステルが用いられている。重量は約 1 g で、溶解点規格は「35℃付近で軟化しはじめる」である。また、坐剤針入度計による軟化時間の測定結果は、 19.9 ± 5.1 分であった。

放出試験結果

DS 坐剤の各種試験装置を用いた薬物放出試験結果を図 6 に、また、各種試験結果から算出されたパラメータを表 8 に示す。

RB 法

図 6 a には、RB 法による DS 坐剤からの DC の経時的な放出率を示す。回転数の増加に伴い DS の放出率は高くなり、試験開始後 60 分までに 50 rpm, 100 rpm, 200 rpm ではそれぞれ 80%, 84%, 88%が、360 分までにはそれぞれ 92%, 95%, 99%であった。

各パラメータは、MDT は 50 rpm では 25.8 分、100 rpm では 23.0 分、及び 200 rpm では 21.1 分であった。Q(%)及び DE(%)はすべての条件で 90%以上であった。

PD 法

図 6 b には、PD 法による DS 坐剤からの DS の経時的な放出率を示す。パドル回転数が 100 rpm および及び 200 rpm では、放出速度はほぼ同様に、10 分までに 70%以上が、30 分までに 85%以上が、360 分までに全量が放出され、回転数の影響は検出できなかった。一方、50 rpm ではこれらと比べて放出率がわずかに低かったものの、依然放出速度は速やかであり、360 分までに全量が放出された。

各パラメータは、MDT は 50 rpm では 21.5 分、100 rpm では 19.4 分、及び 200 rpm では 17.3 分であり、回転数の上昇に伴い短縮傾向にあったものの、その差はわずかであった。Q(%)及び DE(%)はすべての条件で 90%以上であった。

FTC 法

図 6 c には、試験液送液速度を 4, 8, 16 mL/min としたときの DS 坐剤からの DC の経時的な放出率を示す。DC の放出率は、送液速度により有意な差がなく、60 分までに 80%以上、300 分までに 90%以上であった。

各パラメータは、MDT は、4 mL/min で 30.6 分、8 mL/min で 35.3 分、16 mL/min で 25.3 分であり、流速の増大に伴って減少した。Q (%) は、ほぼ 100%であり、DE (%) は、4 mL/min で 74.7%、8 mL/min で 79.0%、16 mL/min で 80.3%であった。Q(%)及び DE(%)はすべての流速でそれぞれは 90%以上及び 80%以上であった。

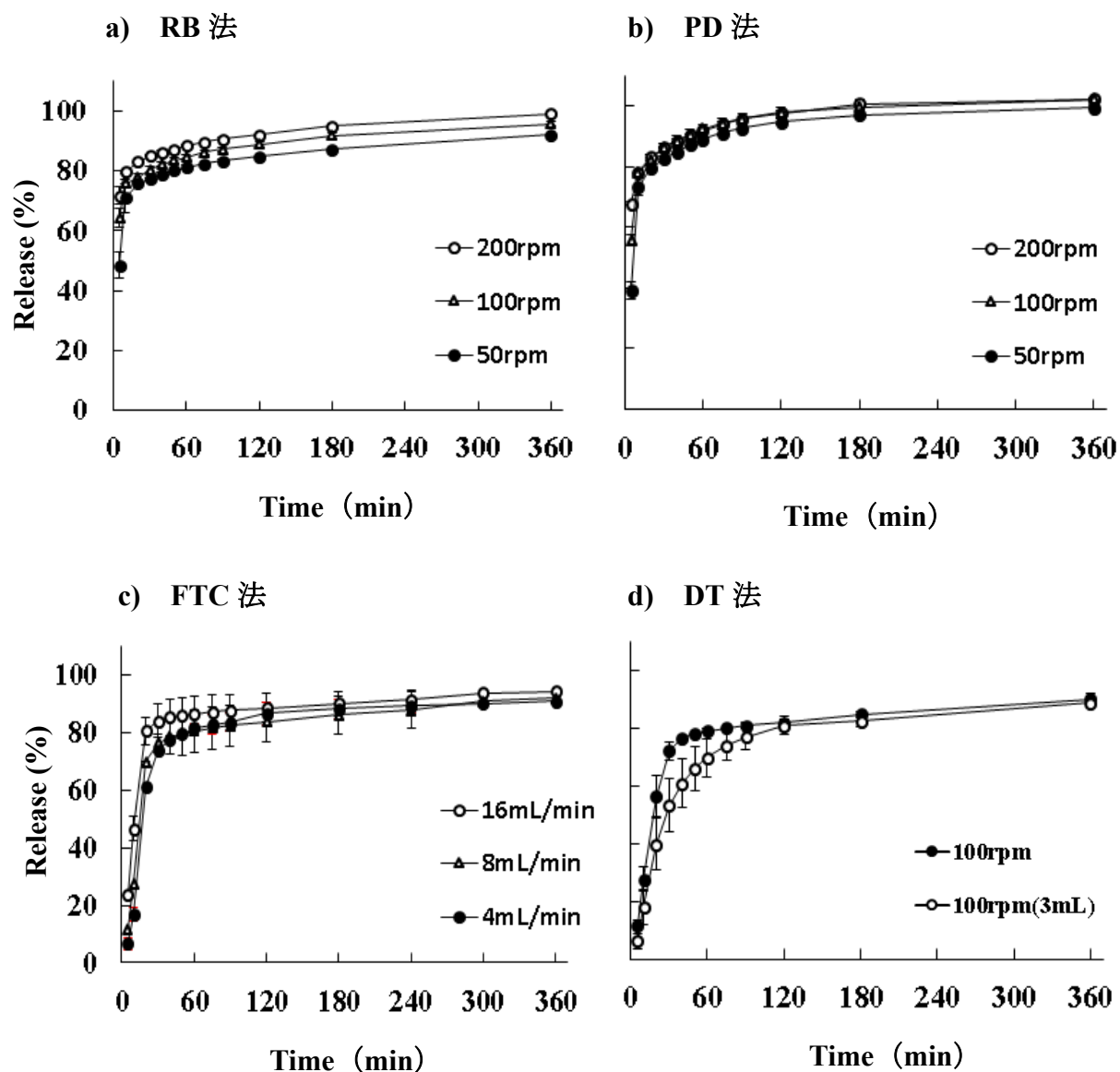


図6 DS 坐剤からのジクロフェナク(DC)の放出 mean \pm SD,

DT 法

図 6 d には、DT 法による DS 坐剤からの DC の経時的な放出率を示す。DC の放出速度は、透析チューブに DS 坐剤のみを入れた場合の方が、試験液（3 mL）と共に入れた場合と比べて高く、60 分までにそれぞれ 79%、70%と両者に差がみられた。しかしながら、120 分以降では、両者とも 80%以上放出された。同様な挙動を示した。

各パラメータは、MDT は透析チューブ内に試験液がない場合が 46.3 分、3 mL の試験液では 36.5 分と、約 10 分短縮された。Q(%)はいずれの条件でも 90%近い値であり、DE(%)は、透析チューブのみでは 80.3%、3 mL の試験液では 76.3%であった。

表 8 DS 坐剤からのジクロフェナクの放出パラメータ mean ± SD, n=6.

方法	チューブ内試験 液量(mL)	回転数 / 送液速度	MDT(min)	Q(%)	DE(%)
RB 法	-	50 rpm	25.8 ± 1.6	91.1 ± 0.6 ^b	92.5 ± 0.4
		100 rpm	23.0 ± 0.9	94.8 ± 0.7	93.1 ± 0.2
		200 rpm	21.1 ± 1.2	97.9 ± 0.4	93.6 ± 0.3
PD 法	-	50 rpm	21.5 ± 2.5	98.5 ± 0.6	92.4 ± 0.5
		100 rpm	19.4 ± 0.7	101.2 ± 0.3	94.2 ± 0.2
		200 rpm	17.3 ± 2.8	101.2 ± 0.4	94.7 ± 0.8
FTC 法	-	4 mL/min	30.6 ± 3.6	90.9 ± 4.6 ^b	83.1 ± 3.6 ^b
		8 mL/min	35.3 ± 17.4 ^a	92.0 ± 2.3 ^b	82.8 ± 3.7 ^b
		16 mL/min	25.3 ± 14.6	94.4 ± 3.2 ^b	87.5 ± 3.5
DT 法	0	100 rpm	46.3 ± 14.4 ^a	89.5 ± 1.6 ^b	80.3 ± 1.4 ^b
	3	100 rpm	36.5 ± 2.9 ^a	8.3 ± 0.2 ^b	76.3 ± 3.1 ^b

a, PD 法 50 rpm と有意差あり (Dunnett 検定、 $p<0.05$)

b, RB 法 50, 100, 200 rpm と有意差あり (Turkey 検定、 $p<0.05$)

第 3 節 DS 坐剤の放出試験法の評価

放出率のばらつきの評価

表 9 に経時的なジクロフェナク(DC)の放出率 Q (%) の平均値とその変動係数 CV (%) を示す。ここでは諸実験条件のうち、RB 法(50 rpm)、PD 法(50 rpm)、DT 法(100 rpm, チューブ内試験液 3 mL)及び FTC 法(16 mL /min)の結果を示す。

表 9 DS 坐剤からのジクロフェナク放出率 Q とその変動係数 CV

時間 (min)	RB 法 (100 rpm)		PD 法 (50 rpm)		DT 法 (100 rpm, 3 mL)		FTC 法 (16 mL/min)	
	Q (%)	CV (%)	Q (%)	CV (%)	Q (%)	CV (%)	Q (%)	CV (%)
5	48.5	9.0	39.0	3.4	6.3	42.3	23.5	5.1
10	71.0	6.8	73.3	0.7	18.0	32.3	46.6	8.7
20	75.6	0.6	79.3	2.1	39.9	22.9	80.6	6.0
30	76.9	0.9	82.3	0.3	53.3	17.4	84.1	6.9
40	78.7	0.9	84.7	0.5	60.7	13.9	85.3	7.3
50	79.9	0.9	86.9	0.7	65.9	11.2	86.0	7.1
60	80.7	0.9	88.6	0.7	69.6	9.3	86.5	6.9
75	81.7	0.7	90.5	0.8	73.7	7.2	87.1	6.7
90	82.6	0.5	92.1	0.3	76.6	5.6	87.6	6.4
120	84.0	0.6	94.0	0.4	80.5	4.1	88.6	5.8
180	86.3	0.5	96.2	0.3	82.0	2.5	90.1	4.6
240							91.3	3.6
300							93.7	3.5
360	91.1	0.6	98.5	0.3	88.3	1.4	94.4	3.4

mean, n=6

いずれの試験方法も試験終了時(360 分)の放出率 Q は約 90%と高かった。RB 法、PD 法及び DT 法では、CV は試験開始後初期の Q が低い時に大きな値となる傾向を示した。RB 法と PD 法の CV は、それぞれ 9.0-0.5%と 3.4-0.3%であったが、DT 法の CV は 42.3-2.5%とばらつきが大きかった。これらに対し、FTC 法の CV は 8.7-3.4%と値の変動率は低く小さかった。FTC 法の CV は、Q が 75%以降の時間では、RB 法や PD 法よりも大きいものの、Q が低い時間で比較すると RB 法や PD 法より小さかった。これらのことから、FTC 法は、Q の変化に伴

う CV 値の変動が少なく、Q の値が低い時間帯でもばらつきが少ない試験法であることが示された。

図 7 には、各試験法の平均変動係数 MCV_{0-6} (%) を示す。RB 法、PD 法の MCV_{0-6} は 2%以下であり、試験時間全体の放出率のばらつきは非常に小さかった。これは、両試験法が試験開始初期から高い放出率を示していることに起因すると思われる。また、FTC 法及び DT 法の MCV_{0-6} は、それぞれ 3.0-5.5%、2.5-4.2%と、RB 法、PD 法よりは大きかったが、どちらも 10%以下であり、前章 AAP 坐剤の RB 法等の結果（図 4）と比較すると、ばらつきは小さかった。

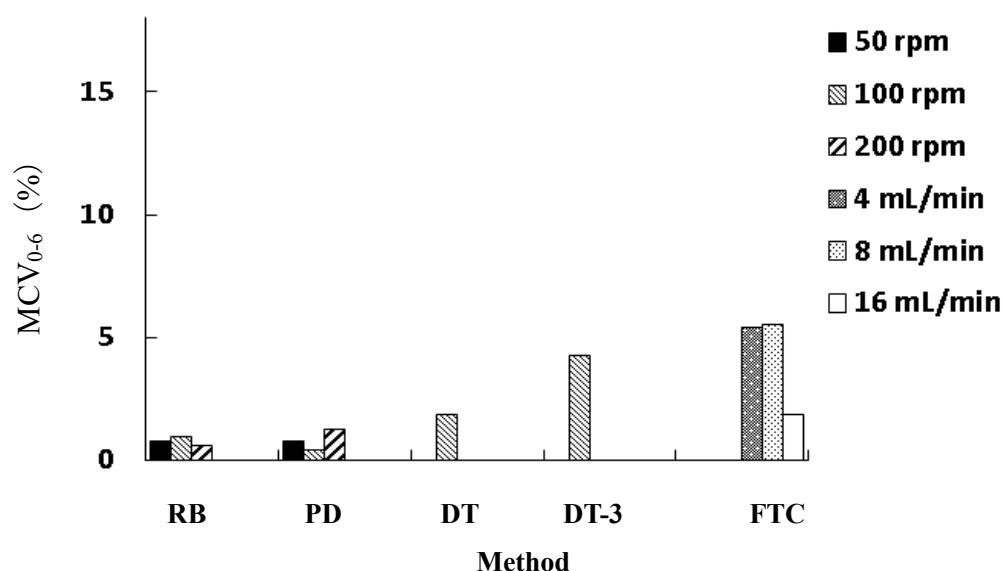


図 7 DS 坐剤からのジクロフェナク(DC)放出率の平均変動係数

放出量と吸収量の関係の評価

各試験法の放出率を相対的に比較するとともに、吸収量との関係を考察するために、図 6 で示した放出試験のうち、RB 法(100 rpm)、PD 法(100 rpm)、DT 法(100 rpm, ±チューブ内試験液 3 mL)及び FTC 法(16 mL/min)の結果を再掲した（図 8）。

前章 3 節でも記述した通り、*in vitro* 放出性が良好な坐剤（放出率 90%程度）は、放出率と *in vivo* 吸収量がある程度相関するとの報告がある³⁶⁾。但し、この

報告で使われた坐剤は DS 坐剤ではなく、AAP 坐剤であった。第 2 章で用いた DS は、AAP よりも溶解性が高く、遊離型 DC は脂溶性が高い薬物である（表 3）。このため DS 坐剤からの直腸吸収は、AAP 坐剤よりも放出律速に近い挙動を示すことが予想できる。実際にジクロフェナクの直腸吸収は良好で、DS 坐剤のバイオアベイラビリティ（BA）は DS 水溶液経口投与の BA とほぼ同様である³⁹⁾。

DS 坐剤からの DC の放出速度は PD 法、RB 法、FTC 法、DT 法の順で大きかった。試験開始後 5-10 分では、DT 法の放出率 Q は PD 法、RB 法、FTC 法の半分程度であったが、60 分にはその差が縮まった。放出試験法によって試験開始後初期の放出率に違いはみられるが、120 分以降は全ての試験法でほぼ 80%以上の Q を示した。

今回 4 つの放出試験法で得られた DS 坐剤の *in vitro* 放出率 Q は、80%程度の高い値となり、*in vivo* の BA（74%）の値⁴⁰⁾と大きな乖離はなかった。DS 坐剤の *in vitro-in vivo* 相関を AAP 坐剤での結果³⁶⁾と同じように扱うことについては、より詳細な検討が必要であるが、今回の用いた試験方法では、いずれも著しい生物学的非同等性を導くことはないものと判断した。

なお、図 8 の放出試験は 100 rpm の条件のデータを示している。経口製剤の溶出試験ガイドラインでは、実験条件 100 rpm は生体内環境を想定するには過酷な条件であるため、100 rpm よりも 50 rpm の方が望ましいと記述がある^{20,41, 42)}。今回は実験条件 100 rpm の結果を用いて考察したが、これは図 6 に示すように DS 坐剤からの DC の放出挙動は回転速度によらずほぼ同じであったため、また DT 法での放出試験は 100 rpm の条件でのみ行ったためである。

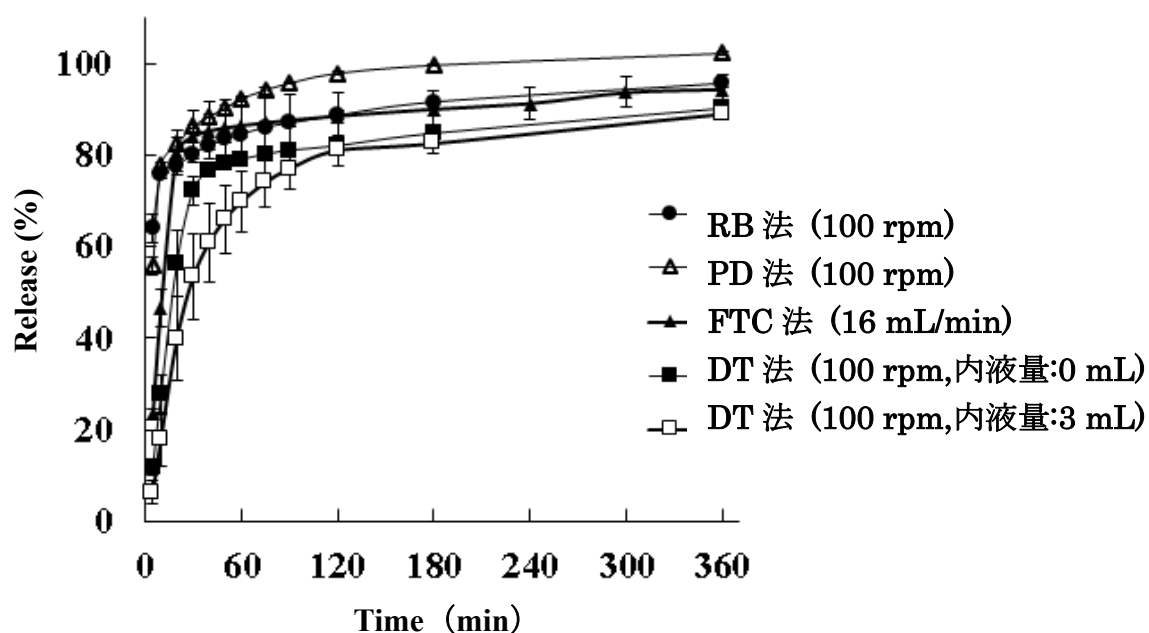


図8 DS坐剤からのジクロフェナク (DC) 放出率の比較

第4節 小括

油脂性基剤を使用したDS坐剤からの薬物放出は、DSの水溶性を反映して、いずれの試験法も試験開始直後から比較的速やかな放出を示し、試験開始後60分で放出率Qは80%以上となった。試験終了時のQはDT法を除き90%以上であり、溶出効率DEは80%以上であった。FTC法やDT法の平均溶出時間MDTはPD法やRB法よりも大きな値となり、FTC法やDT法ではDCの放出が適度に緩徐であり、ロット間差や製品間差を識別できる数値であると推察された⁴³⁾。

Woyczikowskiらは、EP収載の2チャンバー形のフロースルーセルを用いたFTC法により、油脂性及び水溶性基剤からのDCの放出を比較したところ、水溶性基剤では良好な放出率が得られたものの、油脂性基剤では薬物放出速度が非常に遅く、DCの放出率が乏しいことを報告している⁴²⁾。この理由として、2チャンバーフロースルーセル内で溶融した油脂性基剤の残滓中に脂溶性のDCが残存していて、薬物放出ができなかったと述べている。これに対し、今回著者が行ったJP収載のシングルチャンバー形のフロースルーセルを用いたFTC法では、90%以上の放出率が得られた。この放出性の違いには、2チャンバー

形とシングルチャンバー形のフロースルーセルの形状が起因したというよりも、坐剤中の基剤や添加物の違いにより、両者の物理化学的性質が異なっており、放出性に影響を与えたとする可能性が大きいと考えられる。

各試験法の薬物放出のばらつきは、RB 法及び PD 法が最も小さい値であった。どちらもばらつきは試験開始後初期から経時的に小さくなり、放出がプラトーに達するころにはほとんど認められなくなった。FTC 法は PD 法や RB 法に比較すると、放出速度はやや緩やかであったが、ばらつき自体はこれらよりも大きかった。しかしながら、FTC 法は放出率の変動係数 CV が試験終了まで常時 10%以下であり、ばらつきの変動が最も小さい方法であることが示唆された。一方、DT 法はばらつきが大きく、特に試験開始初期で顕著だった。DT 法ではチューブ内への試験液の添加の影響も検討したが、ジクロフェナクは水溶性が高いにも関わらず、放出速度の低下やばらつきの増加傾向が観察された。

以上の結果より、今回評価を行った全ての方法が DS 坐剤からの放出率 Q の点では問題がなく、DT 法以外は放出挙動に大きな違いは認められなかった。DS 坐剤の品質管理として設定する試験法として最適な方法を選ぶとすれば、ロット間、製品間放出速度の識別性の点からは $FTC > RB = PD = DT$ 、放出率のばらつき大きさを考えたときは $RB = PD > FTC > DT$ となるものと推論した。

第3章 インドメタシン (IDM) 坐剤の放出試験

インドメタシンは、酸性非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs)であり、関節リウマチ、変形性関節症、手術後の炎症及び腫脹の緩解の効能効果を有する。インドメタシンは1963年 Shen らによって合成されて以来、この種の薬剤の中で鎮痛・解熱・抗炎症効果が最も強力なものとして、高い評価がなされてきた。しかし一方では、副作用の軽減も重要な課題とされていた。このような背景から、1968年からインテバン坐剤50は発売されており、インドメタシン坐剤は、JP17にも記載されている⁴⁴⁾。油脂性坐剤からの吸収は経口剤と比較して、食事等の影響による吸収速度の変化を受けにくく、比較的速やかであると報告されている⁴⁵⁾。

第1節 材料・実験方法

【モデル製剤】

モデル坐剤として、インドメタシンを含有する「インドメタシン坐剤シオエ®50 mg」（シオエ(株)）を使用した⁴⁵⁾。以下 IDM 坐剤と記す。

【放出試験液】

第1章と同様の50 mM リン酸緩衝液（pH7.2）を用いた。

【定量法】

HPLC システム（島津）を用いて以下の条件で定量を行った（表10）。なお、インドメタシン原末（和光純薬工業(株)）を用いて、定量のための標準溶液を作成した。

表10 インドメタシンの HPLC の測定条件

条件	
移動相	メタノール：0.1%リン酸水溶液＝65：35
流速	1.0 mL/min
検出波長	262 nm
注入量	10 µL
カラム	ODS カラム（TSK-gel）（4.6 mm I.D.×150 mm）
カラム温度	40℃

【放出試験】

回転バスケット法 (RB 法)

第 1 章と同じ方法で行った (図 1a)。

パドル法 (PD 法)

第 1 章と同じ方法で行った (図 1b)。

フロースルーセル法 (FTC 法)

第 1 章と同じ方法で行った (図 1c-1, 2)。

膜透過法 (DT 法)

第 1 章と同じ方法で行った (図 1d)。

【軟化時間；坐剤針入度測定方法】

第 1 章と同様の方法で行った。

【放出特性の解析】

第 1 章と同様の方法で行った (図 2)。

【放出試験の変動の評価】

第 1 章と同様の方法で行った。

第 2 節 各試験装置を用いた放出試験

IDM 坐剤の特性：

モデル坐剤として用いた IDM 坐剤は、インドメタシンを 1 坐剤中 50 mg 配合し、添加物（基剤）にはハードファットが用いられている。重量は約 1.250 g で、溶解点規格は「融点測定法 34-37℃」である⁴⁵⁾。また、坐剤針入度計による軟化時間は、11.4 分であった。

放出試験結果

IDM 坐剤の各種試験装置を用いた薬物放出試験結果を図 9 に、また、各種試験結果から算出されたパラメータを表 11 に示す。

RB 法

図 9a には、RB 法による IDM 坐剤からの IDM の経時的な放出率を示す。IDM の放出率は回転数の増加に伴い、上昇した。60 分までの放出率は 50 rpm で 37%、100 rpm で 67%、200 rpm で 90%であった。また、いずれの回転数でも 360 分ま

でに 90%以上が放出された。

MDT は 50 rpm で 108.8 分、100 rpm で 57.7 分、及び 200 rpm で 30.4 分であり、回転数による放出速度への影響が認められた。Q(%)はいずれの条件でも 90%以上であったが、DE(%)は 50 rpm で 63.8%、100 rpm で 80.6%、及び 200 rpm で 90.6%と、回転数に依存して増加した。50 rpm では試験初期放出速度が緩徐であったため、DE 値は増加しなかった。

PD 法

図 9b には、PD 法による IDM 坐剤からの IDM の経時的な放出率を示す。全ての回転数で 90 分までに 80%以上が、360 分までに 90%以上が放出された。

MDT は 50 rpm で 56.2 分、100 rpm で 42.8 分、及び 200 rpm で 36.0 分であり、回転数の増大に伴って短くなった。DE(%)は 50rpm で 79.1%、100rpm で 84.4%、及び 200rpm で 88.6%であった。

FTC 法

図 9c には、FTC 法で試験液送液速度を 4, 8, 16 mL/min としたときの IDM 坐剤からの IDM の経時的な放出率を示す。IDM の放出率は、送液速度によらずほぼ同じ挙動を示した。

MDT は、4 mL/min で 80.3 分、8 mL/min で 87.7 分、16 mL/min で 72.0 分であり、送液速度の影響は少なかった。360 分のまでの放出率 Q (%) はほぼ同様であり、いずれも 80%以上であった。

また、DE (%) も、4mL/min で 63.5%、8mL/min で 63.4%、16mL/min で 70.0%と、送液速度の影響は殆ど認められなかった。

DT 法

図 9d には、DT 法による IDM 坐剤からの IDM の経時的な放出率を示す。DT 法では透析チューブ内の試験液の有無によらず、他の 3 つの試験法と比べると放出は不完全であった。放出率 Q(%)は、360 分後で 46.1%であり、DE(%)は 26.3%で、不完全な放出率を反映する結果であった。従って、パラメータのうち平均溶出時間 MDT は最終時間でも放出が終了していないため、数値の意味が薄いと判断し示さなかった。全てのパラメータは、3 mL の試験液を加えてもほとんど変化せず、放出性の改善は認められなかった (図 9d : ○)。また、IDM 原末 50mg を透析チューブ内に適用し、DT 法で試験を行った。その結果、図 9d のシンボル(▲)に示すように、IDM 原末と IDM 坐剤の放出プロファイルはほぼ一致した。

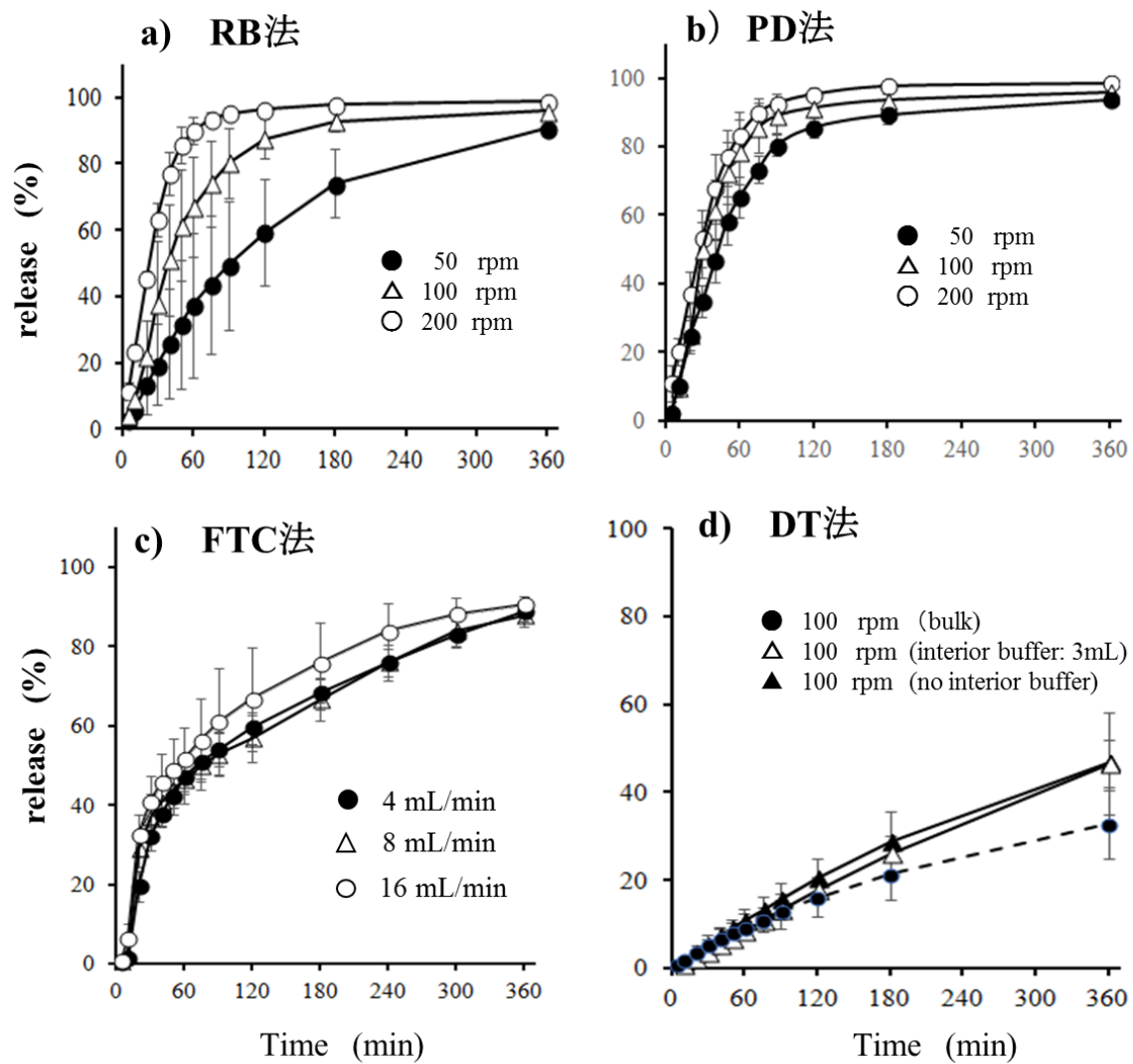


図9 IDM 坐剤からのインドメタシン(IDM)の放出

表 11 IDM 坐剤からのインドメタシンの放出パラメータ mean \pm SD, n=6.

方法	チューブ内試験 液量(mL)	回転数 / 送液速度	MDT(min)	Q(%)	DE(%)
RB 法	-	50 rpm	108.8 \pm 32.8	91.0 \pm 2.6	63.8 \pm 10.5
		100 rpm	57.7 \pm 15.5	95.9 \pm 0.9	80.6 \pm 4.7
		200 rpm	30.4 \pm 4.2	98.9 \pm 0.6	90.6 \pm 1.6
PD 法	-	50 rpm	56.2 \pm 6.5	93.7 \pm 1.9	79.1 \pm 2.5
		100 rpm	42.8 \pm 7.8	95.7 \pm 1.3	84.4 \pm 2.5
		200 rpm	36.0 \pm 6.8	98.4 \pm 0.7	88.6 \pm 2.3
FTC 法	-	4 mL/min	80.3 \pm 3.6	88.7 \pm 2.4	63.5 \pm 3.3
		8 mL/min	87.7 \pm 3.4	87.7 \pm 2.6	63.4 \pm 4.5
		16 mL/min	72.0 \pm 16.6	90.6 \pm 2.2	70.0 \pm 7.2
DT 法	0	100 rpm	-	46.1 \pm 10.4	26.3 \pm 5.7
	3	100 rpm	-	48.4 \pm 7.3	25.1 \pm 3.4

第 3 節 IDM 坐剤の放出試験法の評価

放出率のばらつきの評価

表 12 に経時的なインドメタシン(IDM)の放出率 Q (%) の平均値とその変動係数 CV (%) を示す。ここでは諸実験条件のうち、RB 法(100 rpm)、PD 法(100 rpm)、DT 法(100 rpm, チューブ内試験液 3 mL)及び FTC 法(16 mL /min)の結果を示す。

表 12 IDM 坐剤からのインドメタシンの放出率 Q とその変動係数 CV

時間 (min)	RB 法 (100 rpm)		PD 法 (100 rpm)		DT 法 (100 rpm, 3 mL)		FTC 法 (16 mL/min)	
	Q (%)	CV (%)	Q (%)	CV (%)	Q (%)	CV (%)	Q (%)	CV (%)
5	4.0	10.8	2.7	4.2	0.2	10.6		
10	9.0	25.4	10.0	32.1	0.7	11.0	12.0	11.4
20	21.7	50.7	25.1	17.5	2.1	14.4	32.2	12.5
30	37.8	49.8	49.8	16.2	3.6	15.0	51.7	10.6
40	50.9	33.2	61.5	14.3	5.2	16.3	66.2	9.8
50	61.5	27.4	72.5	12.4	6.8	16.9	77.1	9.8
60	67.0	22.4	78.4	12.3	8.5	16.6	84.5	8.7
75	74.1	17.5	85.5	8.4	10.8	16.8	89.5	8.1
90	80.2	12.9	89.0	5.9	13.3	16.7	90.6	7.9
120	87.5	6.9	91.4	4.2	17.8	16.6	90.7	7.9
180	92.8	3.5	93.7	1.8	26.0	15.5	90.7	7.8
240							90.8	7.8
300							90.8	7.8
360	96.0	1.07	95.9	1.4	46.3	12.6	90.8	7.8

mean, n=6

RB 法、PD 法及び FTC 法では、試験終了時(360 分)に 90%以上の高い放出率 Q を示した。一方、DT 法の Q は 50%以下で、含有量の半分以下の放出に止まった。RB 法と PD 法の Q の変動係数 CV は、Q が約 10%から 80%の時間帯で大きな値となり、ばらつきが大きかった。しかし、Q が約 85%を超える試験中終盤になると、CV は 10%以内に収束した。FTC 法は試験開始後初期の Q が約 50%以下のときは CV が 10%を超えたが、それ以降は 10%以下になり、また、試験時間全体を通じて、CV は大きく変化しなかった。DT 法では、試験開始後初期か

ら CV は 10%を超えており、その後も常に 10%以上の値であった。

これらのことから、FTC 法は Q の変化に伴う CV 値の変動が少ない試験法であることが示された。

図 10 には、各試験法による IDM 坐剤放出試験の平均変動係数 MCV_{0-6} (%) を示す。RB 法では、バスケットの回転数が増加するに従って、ばらつきは小さくなった。最も大きな値は 50 rpm であり、16.6%の MCV_{0-6} が観察された。PD 法は、いずれの回転数でも MCV_{0-6} は 5%以下で、放出率のばらつきは少なかった。FTC 法は送液速度 8 mL/min のとき、 MCV_{0-6} は最大の 7.4%を観察したもの、どの送液速度でも大きなばらつきではなかった。一方、DT 法では放出率が不完全なこともあり、ばらつきは大きく、 MCV_{0-6} が 25%と他の試験法と比べると高い値となった。

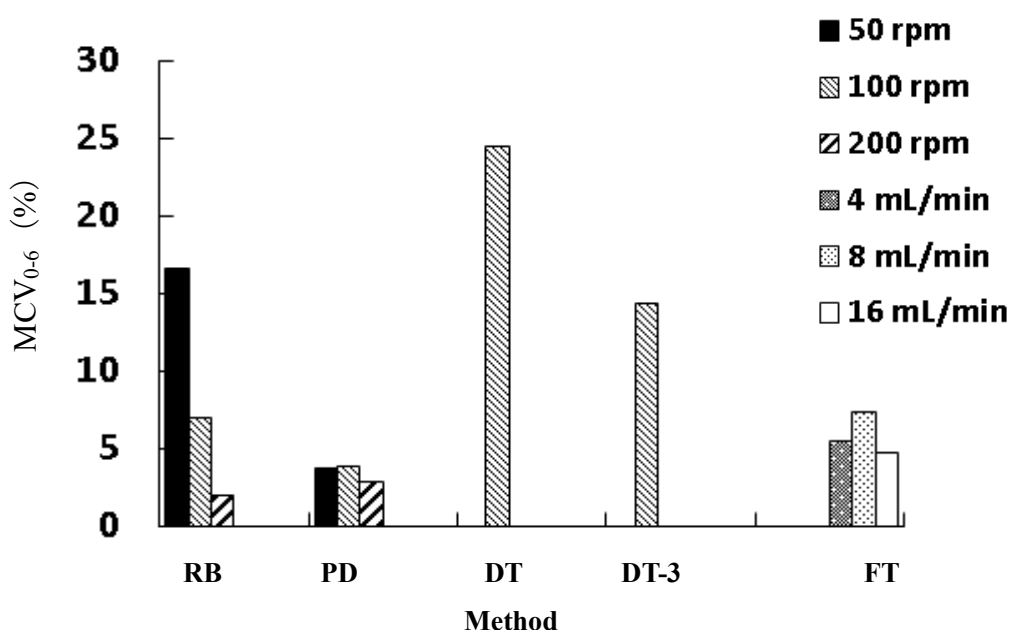


図 10 IDM 坐剤からのインドメタシン(IDM)放出率の平均変動係数

放出量と吸収量の関係の評価

表 11 に示した通り、IDM 坐剤からの IDM の 360 分まで放出量 Q は、RB 法と PD 法では 90%以上、FTC 法ではこれらよりも若干低い約 90%であった。また、TD 法の Q は 50%程度の低い値であった。図 11 は各試験法で実施した放出試験の中から、RB 法(100 rpm)、PD 法(100 rpm)、DT 法(100 rpm, 土チューブ内試験液 3 mL)及び FTC 法(16 mL /min)の結果を示したものである。

この図をみてもわかる通り、DT 法の放出率 Q は他の試験法に比べて著しく低い。IDM は直腸からの吸収性がよく、生物学的利用率は 80%程度であること

が知られている⁴⁶⁾。放出試験と生物学的利用率の *in vitro* – *in vivo* 相関を考える場合、DT 法では *in vivo* の吸収を反映できず、JP 経口製剤の溶出試験に謳われている「著しい生物学的非同等性を防ぐ」²⁾という観点からみて、試験方法としては不適當であると考えられた。この低い Q の原因として、IDM が DT 法の透析チューブを透過できず、薬物放出が膜透過律速となっていることが考えられた。DT 法で透析チューブ内に IDM 原末を適用した場合と IDM 坐剤を適用した場合の IDM 放出プロファイルは、チューブ内への 3 mL の試験液の添加の有無を含めて、すべての実験条件でほぼ一致した。このことから、IDM のような脂溶性の高い薬物を含む坐剤に対して、DT 法による放出試験を適用した場合、坐剤からの放出は測定できず、単に IDM の透析チューブの膜透過量を測定している可能性が示唆された。また、DT 法で IDM 坐剤の放出試験を行った際、透析チューブ内は白濁した。これは IDM 坐剤の基剤であるハードファットが透析チューブ内で溶解せずに残存していたためと考えられる。低い Q の別の要因として、脂溶性の高い IDM がハードファットから放出されず脂溶性基剤内に残り残されていたことも考えられた。

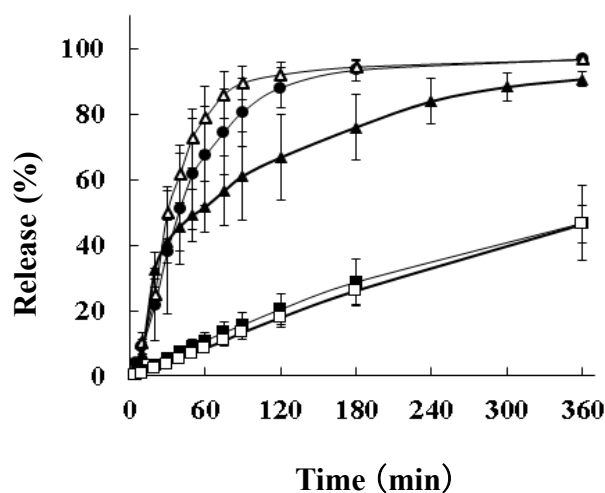


図 11 IDM 坐剤からの IDM 放出率の比較

- RB 法 (100 rpm) —△— PD 法 (100 rpm)
- ▲— FT 法 (16 mL/min)
- DT 法 —□— DT 法 (3 mL)

第4節 小括

4つの方法で IDM 坐剤の放出試験を行ったところ、IDM 坐剤からの薬物放出率は、RB 法、PD 法及び FTC 法では、試験開始後 6 時間までに 80%以上の放出性が認められた。これらの放出試験法で得られた IDM 坐剤の高い放出率は、*in vivo* における IDM の高い生物学的利用率と大きな乖離のない結果であった⁴⁶⁾。しかし、RB 法は放出試験中の放出率のばらつきが比較的大きかった。また、PD 法は RB 法よりはばらつきが少ないものの、いずれの回転数でも放出速度が速い傾向がみられた。これらのことから、RB 法と PD 法は、IDM 坐剤の製剤ロット間の差異を検出し品質管理をするための放出試験法としては、欠点があると思われる。これに対し FTC 法は、RB 法や PD 法よりも放出速度が送液速度に依存せずに緩徐であり、また、ばらつきは RB 法より小さく、放出試験中を通じて比較的一定のばらつきを保っていた。DT 法は試験終了時 (6 時間) の放出率が 46% と他の方法に比べて著しく低く、低放出率は透析チューブ内に溶出液を 3 mL 加えても改善されなかった。また、IDM 原末を用いた放出試験結果から、DT 法で得られた原末からの放出プロファイルは、IDM 坐剤からの IDM 放出性ではなく、IDM の透析膜透過性をあらわしている可能性が危惧された。ここことから、DT 法は IDM 坐剤の放出性を測定する試験法として、適していないことが判明した。

第4章 第1編の総括

医薬品の薬物放出試験の位置付けは、その開発ステージにより目的が異なる。目的は大別して2つあり、一方は、開発初期の坐剤製剤からの薬物放出性を評価するための試験であり、他方は、医薬品の品質管理を行うための試験である。

FIP/AAPS ガイドライン¹⁴⁾によれば、製品/処方開発の早い時期に使用される試験法は、製品の品質管理のために利用される最終試験方法とは異なり、実際に、処方選定や放出メカニズムの理解のために使われる試験法であってもよいが、品質管理を目的とした試験では、公定書法（例 USP, EP, JP 等）を選択すべきであるとされている。

JP17 製剤総則にある「坐剤は適切な放出性を有する」⁵⁾を評価するための試験方法が規定されていない現状のもと、本研究では JP17 の溶出試験法として記載されている試験方法・試験装置を用いて、簡便で汎用性に富む直腸投与用坐剤の製剤評価法（薬物放出試験）を試みた。また併せて、この評価方法が、開発初期あるいは後発品開発時の放出試験方法としても実用に供されることも目的としている。

第1編では、油脂性の基剤で構成される3種類のモデル坐剤を用いて、4種類の薬物放出試験を評価した。その結果、各試験結果から得られた様々な情報について、以下に総括する。

回転バスケット法 (RB 法)

アセトアミノフェン(AAP)坐剤及びインドメタシン(IDM)坐剤の試験において、放出率に大きなばらつきが観察された。特に AAP 坐剤では、放出が不完全で、品質管理のための試験法としては、不適切であった。IDM 坐剤は試験装置の回転数に従って、放出速度およびそのばらつきが小さくなったが、全体的なばらつきは他の試験法と比較して大きかった。これに対して、ジクロフェナク(DS)坐剤では、このような特徴は認められず、放出速度およびそのばらつきに及ぼす回転数の影響も少なかった。

パドル法 (PD 法)

今回試験に供した3つのモデル坐剤での、放出試験が可能な試験装置であった。他の試験方法と比較して、試験操作が簡単であり、かつ試験時間も2から3時間に設定できるので、試験法としては有用であると考えた。しかし、比較的水溶性の高い AAP や DS では平均溶出時間 MDT をはじめとする放出速度パラメータは速い傾向にあった。これは本試験法自体の条件が過酷なことによるものと思われる²⁰⁾。このことは、製剤からの薬物放出速度に変化が生じる状態のとき、例えば坐剤基剤の結晶多形が存在する場合等に問題となる懸念がある。パラ

メータの差が少ないことで、製品あるいは試作製剤の劣化やロット間差を放出速度から区別できないか、あるいは検出できない可能性も考えられた⁴³⁾。

フロースルーセル法 (FTC 法)

AAP 坐剤及び IDM 坐剤の試験において、MDT は長く、薬物の放出速度が RB 法及び PD 法と比較して緩やかであった。DS 坐剤では、MDT は RB 法及び PD 法と比較してやや長く、ばらつきは両法と比較しても著しい差は認められなかった。

膜透過法 (DT 法)

AAP 坐剤及び DS 坐剤では、FTC 法と同様な薬物放出性を示し、品質保証やロット管理としての試験法として選定できる可能性があったが、IDM 坐剤では薬物放出性は極めて不完全であり、放出自体が膜透過律速になっている可能性を示唆しており、難溶性の IDM には不適であった。品質管理試験として膜透過法を採用する場合には、薬物の膜透過性の特性を十分に評価する必要があることが示唆された。

RB 法は AAP 坐剤を評価した際に放出性に問題が認められた。DT 法は公定書に記載の方法に装置を一部追加する必要があり、かつ膜透過律速を十分に評価する必要があるため、品質管理のための試験法に設定するには、十分な注意が必要であった。PD 法はばらつきが少ない方ではあるが、放出速度が速いため、放出率の差を検出するのが難しい可能性があった。今回の試験結果から総合的に判断すると、回転数あるいは流速に影響されない FTC 法が、坐剤の放出試験法として最も推奨されるとの結論に至った。坐剤の薬物放出試験を設定する際には、試験方法や条件を予め検討して基礎的な実験を実施した後、最終的な試験方法の設定が必要と思われる。

第2編 基剤特性の異なる坐剤の薬物放出性評価

第1章 インドメタシン(IDM)坐剤の評価

インドメタシン(IDM)坐剤は、局方収載品であり⁴²⁾、局方の製剤総則、及びインドメタシン坐剤の項の内容を準拠し、日本国内の承認要件を満たせば販路を求めることは可能である。すなわち、JPの製剤各条の記載「直腸内で体温によって溶融するか、又は水に徐々に溶解若しくは分散することにより有効成分を放出する。基剤として、通例、油脂性基剤又は親水性基剤を用いる」^{6,44)}に準拠して製造された種々の製品が市場にあり、日本で発売されているインドメタシン坐剤を調査すると、その基剤成分は油脂性、水溶性、及び両成分の混合型がある^{45,47,48)}。

そこで、本章では基剤の種類が異なる製品からの薬物放出率の違いを比較し、それぞれの坐剤製品の比較に適した試験法はどれかを検討するべく、第1編で評価した4つの試験法を適用して、各種基剤で調製されたIDM坐剤の放出試験を行った。

第1節 材料・実験方法

【坐剤】

試験に供した坐剤は以下の3製品を用いた(表12)^{45,47,48)}。

表12 試験に供したインドメタシン(IDM)坐剤

モデル製剤	発売元
インドメタシン坐剤シオエ 50 mg	シオエ製薬(株)
インテバン [®] 50 mg	帝國製薬(株)
インドメタシン坐剤イセイ 50 mg	株式会社イセイ

【放出試験液】

リン酸緩衝液 pH 6.8 (ナカライテスク(株)) に水酸化ナトリウム (和光純薬工業) を用いて、50 mM リン酸緩衝液 (pH 7.2) に調製した。

【定量法】

HPLC システム (島津) を用いて以下の条件で定量を行った (表 13)。なお、インドメタシン原末 (和光純薬工業(株)) を用いて、定量のための標準溶液を作成した。

表 13 HPLC の測定条件

条件	
移動相	メタノール： 0.1%リン酸水溶液＝ 65 : 35
流速	1.0 mL/min
検出波長	262 nm
注入量	10 μ L
カラム	ODS カラム (TSK-gel) (4.6 mm I.D.× 150 mm)
カラム温度	40°C

【放出試験】

回転バスケット法 (RB 法)

第 1 編第 1 章と同様の方法で実施した。

パドル法 (PD 法)

第 1 編第 1 章と同様の方法で実施した。

フロースルーセル法 (FT 法)

第 1 編第 1 章と同様の方法で実施した。

半透膜法 (DT 法)

第 1 編第 1 章と同様の方法で実施した。

【軟化時間；坐剤針入度測定方法】

第 1 編第 1 章と同様の方法で実施した。

【放出特性の解析】

第 1 編第 1 章と同様の方法で実施した。

【放出試験の変動の評価】

第 1 編第 1 章と同様の方法で実施した。

第 2 節 基剤の種類が異なる坐剤の薬物放出性の評価

3 種類のインドメタシン坐剤の坐剤針入度計での測定結果は、油脂性基剤のインドメタシン坐剤シオエ[®]50 mgでは、 11.4 ± 0.7 分であったが、水溶性基剤にマクロゴールを使用した製品は、マクロゴールの融点は 37°C よりも高いため、本測定条件では基剤の融解は生じず、針の貫通が起こらないため、軟化時間が測定不可能であった (表 14)。また、水溶性基剤 (マクロゴール) と油脂性基剤 (ハードファット) の混合基剤でも、本条件での融解は認められなかったことから、軟化点の上昇が示唆された¹⁶⁾。さらに、42°C における Wet 法および Dry 法いずれにおいても、軟化時間の測定を試みたが、水溶性基剤および混合

型基剤で針棒の貫通は認められなかった。これら 2 つの坐剤は、直腸液に基剤が溶解することにより、薬物を放出するタイプであることが確認された⁴⁹⁾。

表 14 各インドメタシン坐剤の軟化時間（分）測定結果

モデル製剤	基剤	軟化点
インドメタシン坐剤 シオエ [®] 50 mg	ハードファット	11.4±0.7 分
インテバン [®] 50 mg	マクロゴール 4000, ハードファット	測定不能
インドメタシン坐剤 イセイ [®] 50 mg	マクロゴール 1500,4000	測定不能

3 種類のインドメタシン坐剤の、各種試験装置を用いた薬物放出試験結果を図 12 に、また各種試験結果から算出されたパラメータを表 15,16,17 に示す。

回転バスケット法 (RB)

図 12 a, b, c 及び表 15～16 に、RB 法による 3 製剤からの IDM の経時的な放出率とそのモデル非依存的パラメータを示す。IDM の放出速度は、基剤の脂溶性が高くなるにつれて低下した。また、パドル回転数の増加に伴い製剤間の放出速度の差が検出し難くなり、100 rpm 以上ではマクロゴールを含有する基剤では開始後まもなく明確な区別がつかなくなった。一方、回転数 50 rpm では、3 製剤を十分に識別可能であったが、油脂性坐剤からの放出率のばらつきが著しく大きかった。しかしながら、いずれの坐剤からの IDM 放出率も 360 分までに 90% 以上であった。

パドル法 (PD)

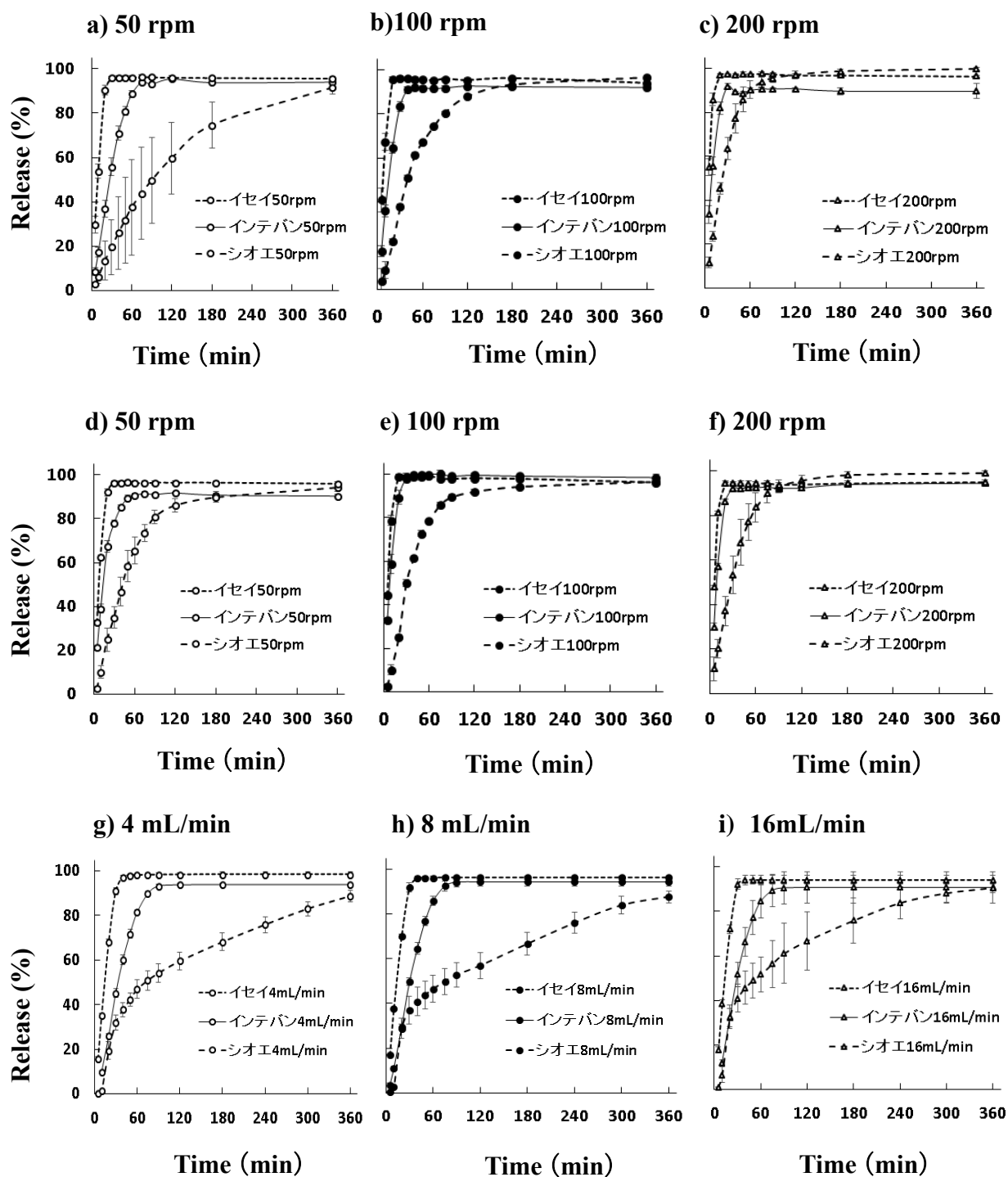
図 12d, e, f 及び表 15～16 には、PD 法による 3 製剤からの IDM の経時的な放出率の比較を示す。IDM の放出速度は、水溶性基剤と混合型基剤が非常に速く、試験開始直後から速やかに基剤が溶融することが観察された。この 2 製剤の放出速度に、見掛け上殆ど差はなかった。また、油脂性基剤でも速やかな溶融が生じ、水溶性坐剤と比較すると、主薬が放出されるまでに若干時間を要したものの、180 分までにはいずれの回転数でも 85%以上が放出され、以降他の水溶性および混合型の 2 製品と同様の放出挙動を示した。

フロースルーセル法 (FTC)

図 12g, h, i 及び表 15～16 に、試験方法として FTC 法を用いた時の 3 製剤からの IDM の経時的な放出プロファイルを示す。IDM の放出挙動は、送液速度の依存性は少なかったが、いずれの送液速度も基剤間の差は明確に反映していた。水溶性製剤では、放出速度が速く 30 分までにすべての送液で 90%以上が放出されたが、油脂性基剤を用いた製剤では、放出速度は緩やかであり、360 分までに 85%以上の放出率であった。

膜透過法 (DT)

図 12 j, k, l には、DT 法による 3 製剤からの IDM の経時的な放出率を示す。IDM の放出率およびその速度は、製剤間で同様な挙動を示し、360 分の放出率は 45%に過ぎなかった。なお、IDM 坐剤は水溶性基剤、油脂性基剤および混合型基剤のいずれを用いた時でも、透析膜内に添加した試験液の影響はなかった。



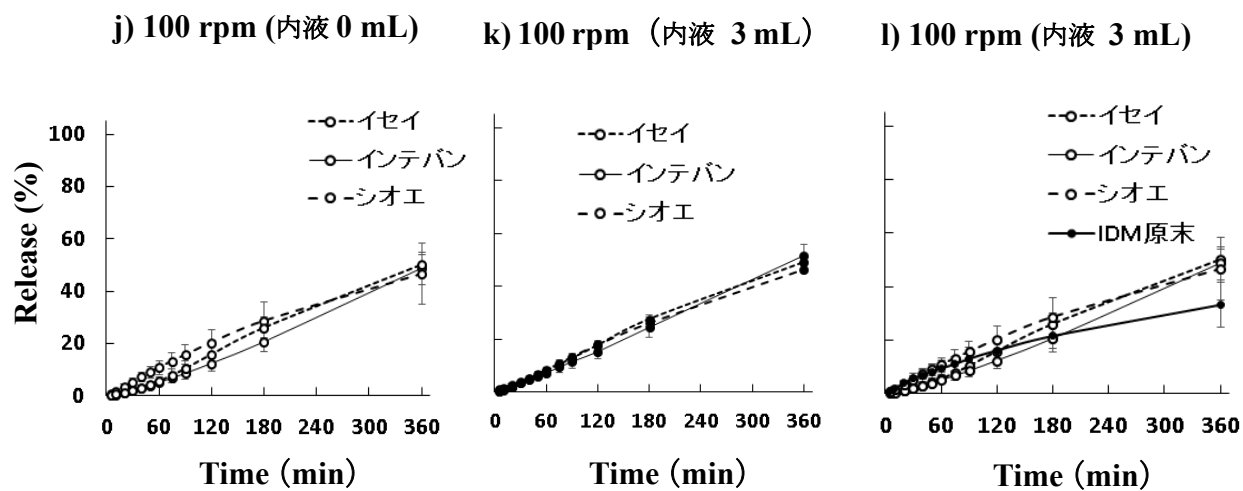


図 12. IDM 各種坐剤基剤からの IDM 放出率の経時的推移

表 15：油脂性坐剤シオエ（基剤：ハードファット）からの IDM 放出に関するモデルに依存しないパラメータの試験方法間の比較（n=4-6）.

方法	チューブ内試験 液量(mL)	回転数 / 送液速度	MDT(min)	Q(%)	DE(%)
RB 法		50 rpm	108.8±32.8 ^a	91.0± 2.6	63.8±10.5 ^b
		100 rpm	57.7±15.5	95.9± 0.9	80.6± 4.7
		200 rpm	30.4± 4.2	98.9±0.6	90.6± 1.6 ^b
PD 法		50 rpm	56.2± 6.5	93.7± 1.9	79.1± 2.5
		100 rpm	42.8± 7.8	95.7± 1.3	84.4± 2.5
		200 rpm	36.0± 6.8	98.4± 0.7	88.6± 2.3
FTC 法		4 mL/min	80.3± 3.7	88.7± 2.4	63.5± 3.3 ^b
		8 mL/min	87.7± 3.4 ^a	87.7± 2.6 ^b	63.4± 4.5 ^b
		16 mL/min	72.0±16.6	90.6± 2.2	70.0± 7.2
DT 法	0	100 rpm	N.D.	46.1±10.4 ^b	26.3± 5.7 ^b
	3			48.4± 7.3 ^b	25.1± 3.4 ^b

平均溶出時間 (MDT); 最終時間における溶出率 (Q_{max}); 溶出効率 (DE); 標準偏差 (SD).

*透析膜内の緩衝液の容積.

^a PD 法 50 rpm と比較して統計学的有意差あり (*Dunnett test*) $p<0.05$.

^b RB 法 50, 100 あるいは 200 rpm との間に統計学的有意差あり (*Turkey test*) $p<0.05$.

表 16：混合型坐剤インテバン（基剤：ハードファット+マクロゴール 4000）からの IDM 放出に関するモデルに依存しないパラメータの試験方法間の比較

方法	チューブ [*] 内試験 液量(mL)	回転数 / 送液速度	MDT(min)	Q(%)	DE(%)
RB 法		50 rpm	28.3 ± 2.3 ^a	94.0 ± 0.7	86.8 ± 0.8
		100 rpm	15.4 ± 1.2	92.2 ± 0.7	88.4 ± 0.5
		200 rpm	10.0 ± 1.0	89.6 ± 3.4	87.6 ± 1.0
PD 法		50 rpm	12.2 ± 2.8	90.4 ± 0.7	87.0 ± 0.5
		100 rpm	8.5 ± 1.2	98.4 ± 1.5	94.6 ± 0.6 ^b
		200 rpm	8.2 ± 1.1	94.6 ± 0.6	91.0 ± 0.1
FTC 法		4 mL/min	46.8 ± 2.7 ^a	98.4 ± 1.0 ^b	85.6 ± 0.4
		8 mL/min	32.1 ± 0.8 ^a	94.4 ± 2.0	86.0 ± 1.9
		16 mL/min	30.2 ± 2.2 ^a	94.8 ± 4.6	86.8 ± 4.8
DT 法	0	100 rpm	N.D.	48.8 ± 6.2 ^b	21.9 ± 3.3 ^b
	3			51.7 ± 4.1 ^b	24.8 ± 3.0 ^b

(n=4-6).

平均溶出時間 (MDT); 最終時間における溶出率 (Q_{max}); 溶出効率 (DE);
標準偏差 (SD).

*透析膜内の緩衝液の容積.

^a PD 法 50 rpm と比較して統計学的有意差あり (Dunnett test) $p<0.05$.

^b RB 法 50, 100 あるいは 200 rpm との間に統計学的有意差あり (Turkey test) $p<0.05$.

表 17：水溶性坐剤イセイ（基剤：マクロゴール）からの IDM 放出におけるモデルに依存しないパラメータの試験方法間の比較（n=4-6）.

方法	チューブ内試験 液量(mL)	回転数 / 送液速度	MDT(min)	Q(%)	DE(%)
RB 法		50 rpm	10.1 ± 0.7 ^b	95.7 ± 0.7	93.3 ± 0.4
		100 rpm	7.9 ± 0.5	94.0 ± 1.1	93.5 ± 1.1
		200 rpm	5.7 ± 0.5 ^b	96.5 ± 0.5	95.5 ± 0.5
PD 法		50 rpm	9.0 ± 0.3	95.9 ± 1.0	93.9 ± 0.9
		100 rpm	7.1 ± 0.4 ^b	96.0 ± 0.7	95.6 ± 0.4
		200 rpm	6.6 ± 0.1 ^b	95.1 ± 0.9	93.0 ± 0.9
FTC 法		4 mL/min	15.5 ± 0.4 ^b	98.4 ± 1.0	94.2 ± 0.9
		8 mL/min	14.4 ± 0.3 ^b	96.2 ± 0.8	92.4 ± 0.7
		16 mL/min	13.6 ± 0.9 ^b	94.2 ± 2.1	90.6 ± 1.9 ^b
DT 法	0	100 rpm	N.D.	50.2 ± 3.5 ^b	24.7 ± 2.7 ^b
	3			49.1 ± 1.4 ^b	25.7 ± 1.3 ^b

平均溶出時間 (MDT); 最終時間における溶出率 (Q_{max}); 溶出効率 (DE); 標準偏差 (SD).

*透析膜内の緩衝液の容積.

^a PD 法 50 rpm と比較して統計学的有意差あり (Dunnett test) $p < 0.05$.

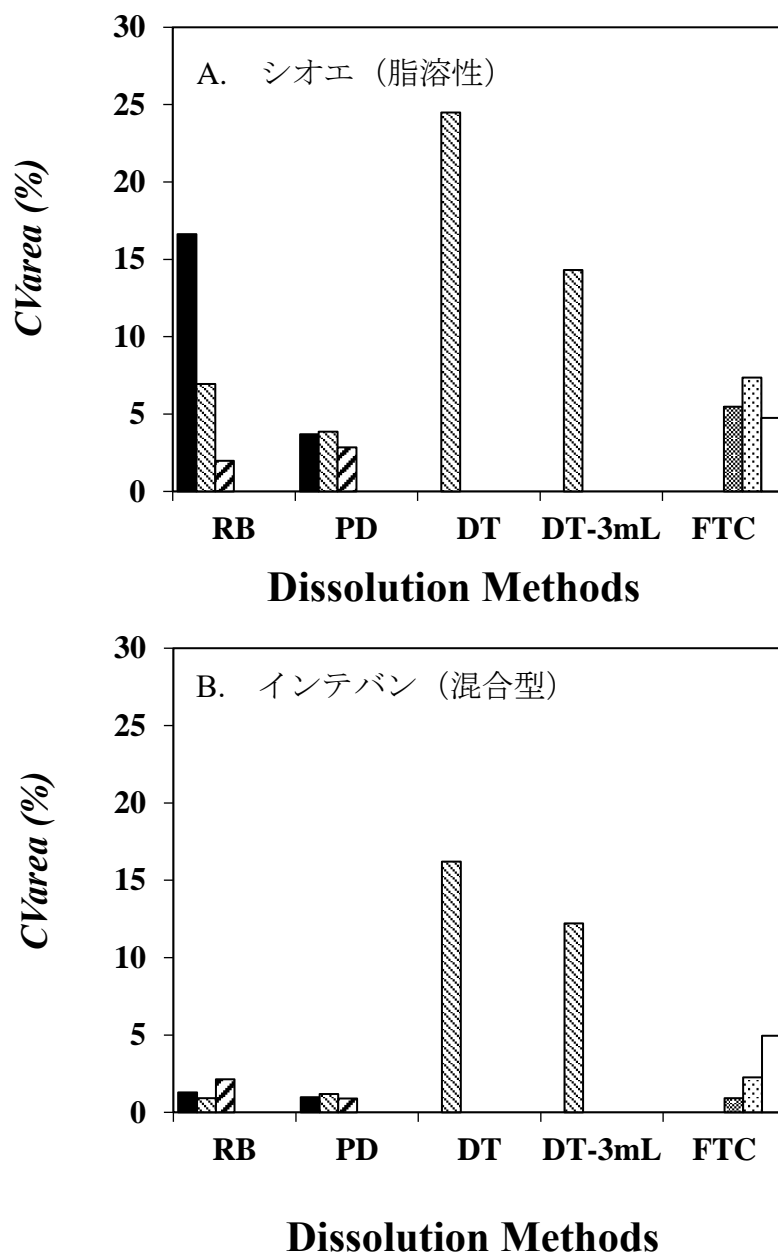
^b RB 法 50, 100 あるいは 200 rpm との間に統計学的有意差あり (Turkey test) $p < 0.05$.

第 3 節 各試験法のばらつきの評価

図 13 に今回実施した IDM 坐剤からの経時的放出率について、各試験法を用いた場合の累積変動係数 (CV_{0-6h}) を示す。なお比較のために、前章で述べた IDM 油脂性坐剤についても併せて示す。DT 法を除いて、水溶性基剤および混合型基剤からの IDM 放出のばらつきは油脂性基剤からのものよりも小さいことが観察された。DT 法以外のいずれの方法においても、累積のばらつきは 5%以内であった。

また図 14 に各試験法で求めた MDT 値を示した。MDT 値はそれぞれの基剤と放出速度の関係を最も識別できる回転数/送液速度と思われる PD 法の 50 rpm、RB 法の 50 rpm 及び FTC 法の 16 mL/min で比較を試みた。いずれの方法においても、油脂性基剤の MDT 値のばらつきが大きいことは明確で、特に RB

法の 50 rpm はこの比較の中で最も大きなばらつきを示した。一方、PD 法は最もばらつきは小さかったものの、インテバン（混合型）とイセイ（水溶性）の MDT 値の速度の差は小さく、基剤間の識別は難しいと思われる。PD 法は、放出速度があまりに速く試験開始初期に放出が終了するので、全体としてばらつきは小さくなったものと考えられる。



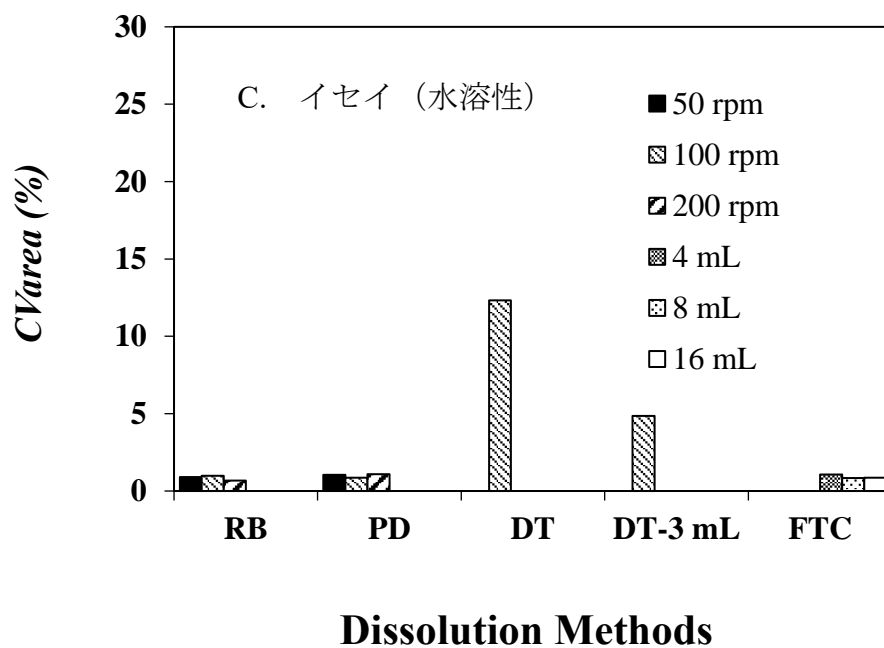


図 13. IDM 坐剤からの薬物放出率の基剤間における累積変動係数（ばらつき）の比較（シオエ：油脂性基剤，インテバン：混合型基剤，イセイ：水溶性基剤）

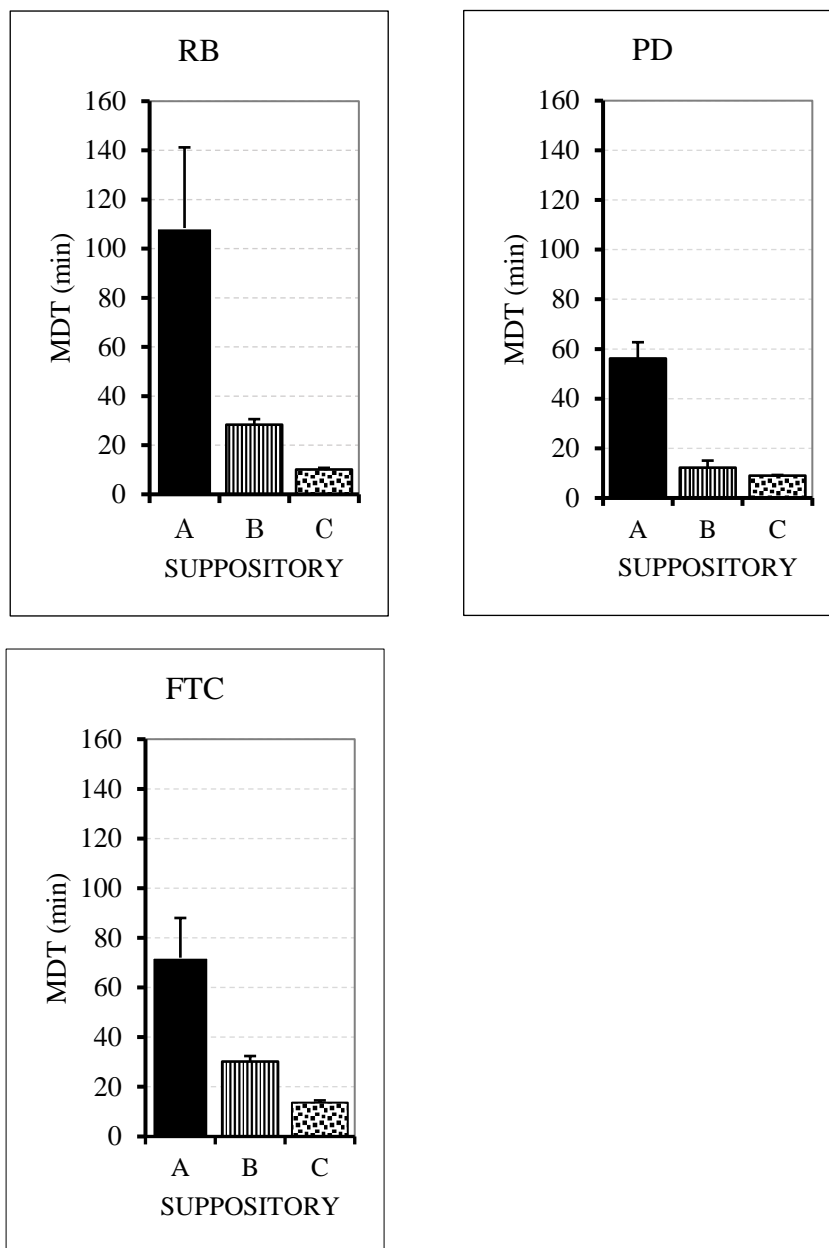


図 14. 各基剤からの経時的放出率から算出した MDT(min)の試験方法間による比較 (A: シオエ (油脂性基剤), B: インデバン (混合型基剤), C: イセイ (水溶性基剤))

第4節 小括

基剤の異なる3種類のインドメタシン坐剤の放出試験を行った結果、JP17記載のRB法、PD法、FTC法いずれの試験方法でも基剤の脂溶性が高くなるにつれてIDMの放出が遅延する傾向を示した。一方、DT法はいずれの製剤でも、JP17記載の試験法よりも明らかに低い放出率を示した。またIDM原末とほぼ同じ放出プロファイルを示したことから、油脂性基剤だけでなく水溶性基剤でも結果的にIDM自体の膜透過速度の測定となったことが明らかになった。

EPの2-チャンバーFTC法を採用したWoyczikowskiらの研究では油脂性基剤を用いたIDMは著しく低い放出速度であり、放出速度の速いマクロゴールを用いた水溶性基剤とは著しい相違があることが報告されている⁴²⁾。この結果は著者の結果とも一致するものであり、水溶性基剤からのIDMの放出は良好であった。さらに、著者は混合型基剤からの放出も良好であり、水溶性基剤に近いことを見出した。これは、針入度試験の結果により、混合型基剤は油脂性基剤の性質よりも水溶性基剤の結果に近いことに一致している⁴⁹⁾。一方、油脂性基剤に関しては、85%以上の薬物放出率であった著者の結果とは著しい相違があった。さらに、油脂性基剤からの放出率は再現性が乏しいと報告されているが、著者の得た結果からは、比較的ばらつきが小さく、再現性は高いように思われた。Woyczikowskiらは試験終了後でもチャンバー内に坐剤の残滓が認められたと報告しているが⁴²⁾、著者の実験でそれは確認できなかった。油脂性坐剤の製剤間の比較を、再現性を持って実施するためには、①高い放出率、②至適な放出速度を示すことが必要であり、そのためには基剤を良好に分散・溶融させる条件が放出試験法には大切なことが推察された。今回の実験から、送液により常にシンク条件を維持できるFTC法は、放出率が高く、攪拌力により坐剤に強い機械的衝撃を与えるPD法やRB法よりも至適な放出速度を示すことが実証できた⁵⁰⁾。

第2章 アセトアミノフェン（AAP）坐剤の評価

現在アセトアミノフェン坐剤は7製品が市販されている^{28,51-56)}。アンヒバ®坐剤は、基剤としてハードファットのみが表示であるが、ハードファットのほかに中鎖脂肪酸トリグリセリド、軽質無水ケイ酸で構成されている後発品の坐剤もあり、それぞれの重量、融点規格などが異なっている。そこで、著者はハードファットのみを基剤表示のあるアセトアミノフェン坐剤を用いて、JP 溶出試験法による薬物放出性評価について、有用性と問題点を検証した。

本試験では代表的坐剤として、先発品①アルピニー坐剤 100mg（アルピニーと略）、②カロナール坐剤 100mg（カロナールと略）、後発品③パラセタ坐剤 100mg（パラセタと略）、及び④アセトアミノフェン坐剤小児用 100mg「JG」（JG と略）の4製品を用いた。

第1節 材料・実験方法

【坐剤】

試験に供した坐剤は以下の4製品を用いた（表 18）。

表 18 試験に供したアセトアミノフェン坐剤

製品名	発売元
アルピニー坐剤 100mg ⁵²⁾	久光製薬(株)
カロナール坐剤 100mg ⁵⁴⁾	あゆみ製薬(株)
パラセタ坐剤 100mg ⁵⁵⁾	シオエ製薬(株)
アセトアミノフェン坐剤小児用 100mg「JG」 ⁵⁶⁾	日本ジェネリック(株)

【放出試験液】

リン酸緩衝液 pH 6.8（ナカライテスク(株)）に水酸化ナトリウム（和光純薬工業）を用いて、50 mM リン酸緩衝液（pH 7.2）に調製した。

【放出試験液；界面活性剤添加】

リン酸緩衝液 pH 6.8（ナカライテスク(株)）に、ポリソルベート 80 を 1.0% 加え、水酸化ナトリウム（和光純薬工業）を用いて、50 mM リン酸緩衝液（pH 7.2）に調製した。

【定量法】

HPLC システム（島津）を用いて以下の条件で定量を行った（表 10）。

なお、AAP 原末（和光純薬工業(株)）を用いて、定量のための標準溶液を作成した。

表 19 HPLC の測定条件

条件	
移動相	アセトニトリル： 0.1%リン酸水溶液＝5：95
流速	1.0 mL/min
検出波長	242 nm
注入量	10 μ L
カラム	ODS カラム（TSK-gel）(4.6 mm I.D.×150 mm)
カラム温度	40℃

【放出試験】

パドル法（PD 法）

図 1b に示す溶出試験器（富山産業（株） NTR-6100A ）を用い、ベッセルに放出試験液 900 mL を入れ 37.0℃とした。パドル回転数を 50 rpm のみとし、ベッセル内に坐剤を適用し、経時的に放出試験液を採取し HPLC により定量し、放出量を算出した。なお、ベッセル表面に坐剤が浮遊する場合は、シンカー（富山産業（株）、D1731）に入れて、浮揚を防止した。試験は 6 回繰り返し、平均値 \pm S.D.を算出した。

フローズルーセル法（FT 法）

図 1c, d に示すフローズルーセル溶出試験器（(株)大日本精機 DF-1）を用い、坐剤を封入したセル内に 37.0℃あるいは 40.0℃に保った放出試験液を 16 mL/min で送液した。フローズルーセルを通った放出試験液の全量を経時的に採取し、試験液中の薬物を HPLC により定量し、放出量を算出した。試験はオープンシステムにより 4 回繰り返し、平均値 \pm S.D.を算出した。

膜透過法（DT 法）

図 1e に示すように PD 法同様に溶出試験器（富山産業（株） NTR-6100A ）を用い、ベッセルに放出試験液 900 mL を入れ 37.0℃とした。パドルの回転数を 50, 100, 200 rpm として、坐剤又は坐剤と試験液（2 または 3 または 6 mL）をセルロース膜からなる筒状の透析チューブ（ポアサイズ 25-50 Å 和光純薬工業（株））に入れ、ベッセル中に浸し、セルロース膜を通過してベッセル中の放出試験液を経時的に採取し、放出される薬物を HPLC により定量し、放出量を算出した。試験は 6 回繰り返し、平均値 \pm S.D.を算出した。

【軟化時間；坐剤針入度測定方法】

第1編 第1章と同様の方法で実施した^{5,16)}。

第2節 各種市販製剤の放出試験

坐剤の特性

今回の試験に用いた各坐剤の添加物、融点、及び軟化点測定結果を表20に示す。アルピニー坐剤は、軟化時間がカロナール坐剤やパラセタ坐剤が11分程度であったのに対して、16.6分と軟化に時間がかかることが認められた。アルピニー坐剤は、溶け始めの融点が高いことが確認できる。また、JGも融点の幅はパラセタ坐剤と同様ではあるが、軟化時間は13.3分と比較的長かった⁴⁹⁾。

表20 各アセトアミノフェン坐剤の軟化時間（分）測定結果

製品名	添加物	融点（℃）	軟化時間 min（±S.D.）
アルピニー坐剤 100mg	ハードファット	34.5~36.5	16.6（1.2）
カロナール坐剤 100mg	ハードファット	33.5~36.0	10.9（1.2）
パラセタ坐剤 100mg	ハードファット	33~37	11.7（0.6）
アセトアミノフェン坐剤 小児用 100mg「JG」	ハードファット	33~37	13.3（0.3）

放出試験結果

AAP坐剤4製品の薬物放出性を、FTC法及びDT法を用いて評価した結果をそれぞれ図15及び16に示す。第1編で述べた通り、RB法はハードファットを基剤として用いたAAP坐剤での放出が不完全であり、かつ正確な放出速度が算出できなかったため、本章では試験法の検討対象から除外した。

FTC法

図13に、試験液送液速度を16 mL/minとしたときの各AAP坐剤の薬物放出率をFTC法で検討した結果を示した。パラセタ及びカロナールは、アンヒバ同様試験開始後180分までにAAPの放出率はほぼ100%に到達した。それに対し、JGあるいはアルピニーは試験開始後360分の放出率Q値が、それぞれ51.8%、および4.6%であり、FTC法によるAAP放出率はアルピニーで極めて低い結果を示した。FTC法においても、AAPで完全な放出率が得られない坐剤製品があることがわかった。

DT法

図16に、DT法による各アセトアミノフェン後発品の薬物放出率の時間推移を示す。パラセタ及びカロナールは、試験開始後180分までにアセトアミノフ

エンの放出はほぼ 100%に到達したのに対し、他の製剤では試験開始後 360 分の放出率 Q 値が、JG で 32.2%、アルピニーで 9.9%と不完全であった。FTC 法により評価できない製品は、DT 法でも評価できなかった。

両法によるばらつきの比較

表 21 及び表 22 は、それぞれパラセタ及びカロナールの放出率と CV 値を FTC 法と DT 法で測定したものを示している。パラセタにおいては、いずれの時間においても、FTC 法の方が DT 法に比べてばらつきが小さいことが観察された。また、カロナールにおいても、試験開始から 90 分までの CV 値は FTC 法の方が小さく、AAP の放出性を観察する上で、ばらつきの小さい方法であることが実証された。

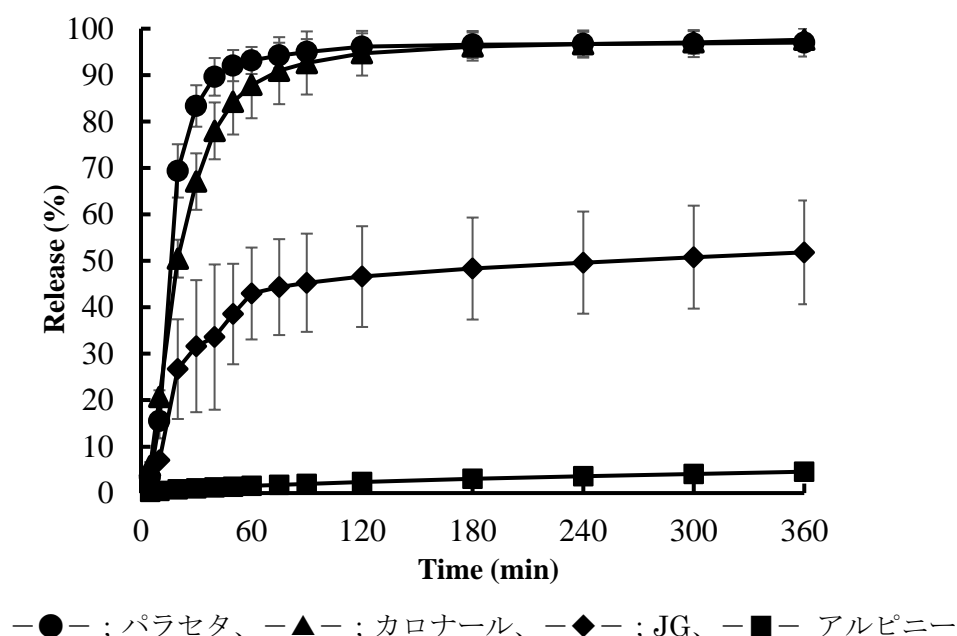
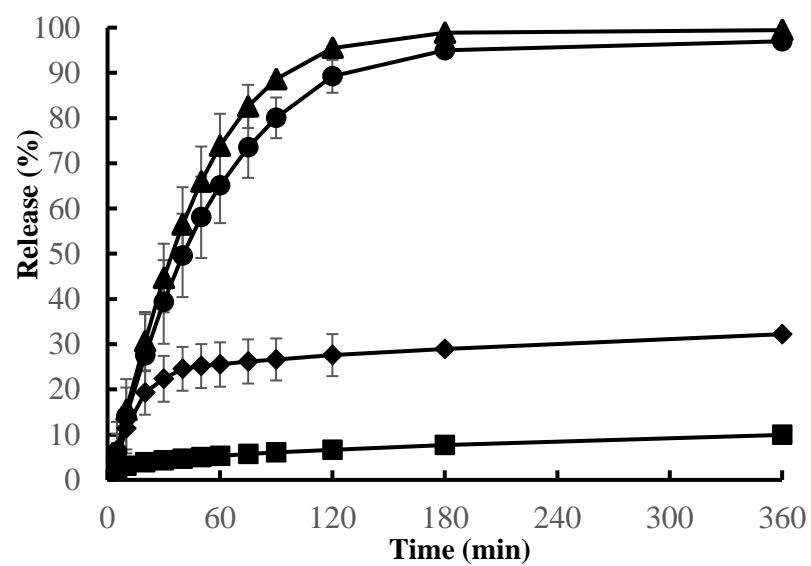


図 15 FTC 法を用いた時の AAP 坐剤からの経時的薬物放出



—●— ; パラセタ、—▲— ; カロナール、—◆— ; JG、—■— アルピニー

図 16. DT 法を用いた時の AAP 坐剤からの経時的薬物放出

表 21. AAP 坐剤 100 mg “パラセタ” からの薬物放出率の比較
(DT 法 vs. FTC 法)

Time (min)	DT (100 rpm)*		Flow-through cell (16 mL/min)	
	mean	CV(%)	mean	CV(%)
5	6.1	29.1	3.5	13.6
10	14.1	29.0	15.5	24.2
20	27.5	24.3	69.4	8.3
30	39.3	20.9	83.4	5.4
40	49.6	18.3	89.6	4.5
50	58.1	15.9	92.0	3.6
60	65.1	14.2	93.2	3.1
75	73.5	12.3	94.2	2.9
90	80.1	10.4	95.0	2.9
120	89.2	7.6	96.1	3.0
180	95.0	4.7	96.6	3.0
240			96.7	3.0
300			96.8	3.0
360	97.0	3.7	97.0	3.1

表 22. AAP 坐剤 100 mg “カロナール” からの薬物放出率の比較
(DT 法 vs. FTC 法)

Time (min)	DT (100 rpm)*		Flow-through cell (16 mL/min)	
	mean	CV(%)	mean	CV(%)
5	6.3	14.2	5.8	14.9
10	15.5	14.0	20.7	7.1
20	30.6	12.7	50.5	8.1
30	44.6	11.1	67.1	9.1
40	56.4	11.6	78.0	7.8
50	66.0	11.5	84.2	8.3
60	73.9	11.3	87.9	8.2
75	82.6	9.4	91.0	7.9
90	88.6	8.0	92.6	7.3
120	95.5	5.0	94.7	5.1
180	98.9	0.4	96.2	3.2
240			96.7	2.7
300			97.0	2.5
360	99.4	0.3	97.6	2.6

第 3 節 これまでの報告例との考察的評価

第 1 編において先発品「アンヒバ®坐剤小児用 200 mg」の薬物放出を 4 種類の放出試験を用いて評価を行った際、いずれの試験法でも比較的良好な薬物放出性が認められている。しかしながら、黒田らの報告⁵⁷⁾では、市販 7 剤のアセトアミノフェン坐剤 100 mg を用いて、上下膜運動法を用いた薬物放出試験を行った結果、溶出性に差があることを認めている。黒田らの報告で薬物放出性が最も低い坐剤は、添加物としてハードファットの他に、中鎖脂肪酸トリグリセリド、軽質無水ケイ酸が配合されていた⁵⁷⁾。著者の行った試験で、放出率の低いアルピニー坐剤にはハードファットの記載のみで、詳細な組成は不明である。しかしながら、軟化時間の測定結果においては、アルピニーが 16.6 分と他の坐剤よりも長いことから、坐剤硬度や基剤の分散性が放出の違いに関係していることが推察された。

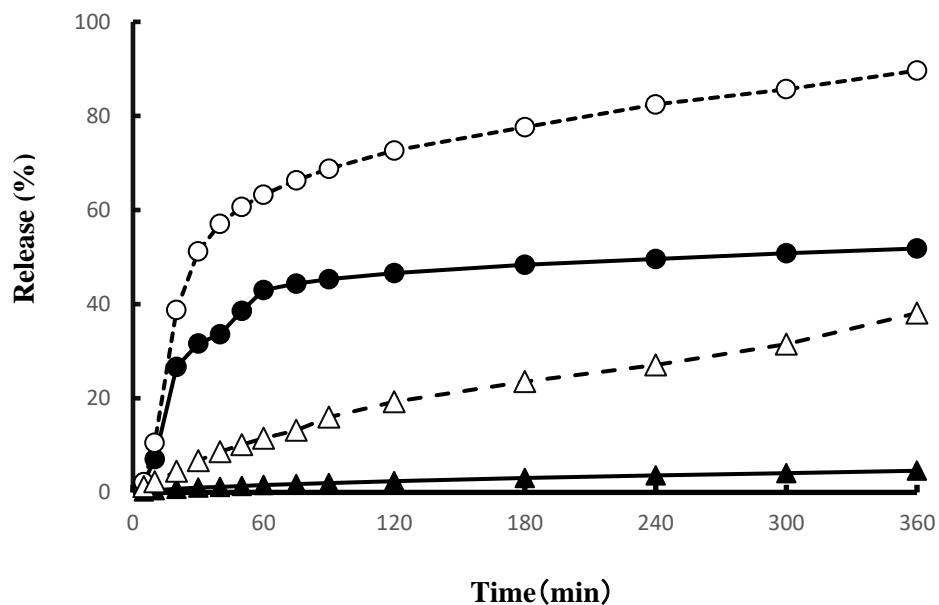
村西らは、坐剤からの薬物放出性に影響を及ぼす要因をあげており³¹⁾、1) 薬物側の要因及び 2) 基剤側の要因に分けられると述べている。薬物側の要因と

しては、水への溶解度、粒子径、脂溶性をあげている。また基剤側の要因として、融点と液化時間、レオロジー特性があげられる。軽質無水ケイ酸は医薬品添加物として流動性改善効果を目的として配合されており⁵⁸⁾、ケトプロフェン坐剤 50mg「JG」等の市販坐剤への添加が認められている。一方、本添加物は水中で膨潤する特性を併せ持つため、放出試験装置中で基剤と一緒に膨潤し、マトリックス構造を形成することが考えられる。もし添加物として配合されていれば、放出率低下の一因と推察されるが、添加物は企業秘密でもあり、本坐剤に配合されているかは、あくまでも推論の域をでないのが現状である。なお黒田らの報告⁵⁷⁾では、放出の悪い坐剤でも試験終了時点で 50% 余りの Q 値を示しており、筆者の結果と若干乖離していた。著者のデータとの相違の原因は、彼らは試験法に上下膜運動法を採用しており、物理的に坐剤を透析膜中で機械的に衝撃を与えていたことによると思われる。いずれにしても、坐剤軟化時間は放出性との関係を示していると思われ、基剤溶融に問題のある坐剤は放出性が低いことが示唆された。実際アルピニーのみならず、JG でも軟化時間は比較的長く、放出性も完全ではないことを確認した。

FTC 法での試験結果後の坐剤の性状を観察したところ、JG およびアルピニーの 2 製品で、セル中に坐剤の残滓物を認めた。したがって、放出性の不十分な坐剤ロット間の品質を評価する際には、装置中での基剤残滓をある程度分散溶解させて一定の放出を確保する条件を見出す必要性もあるかもしれない。

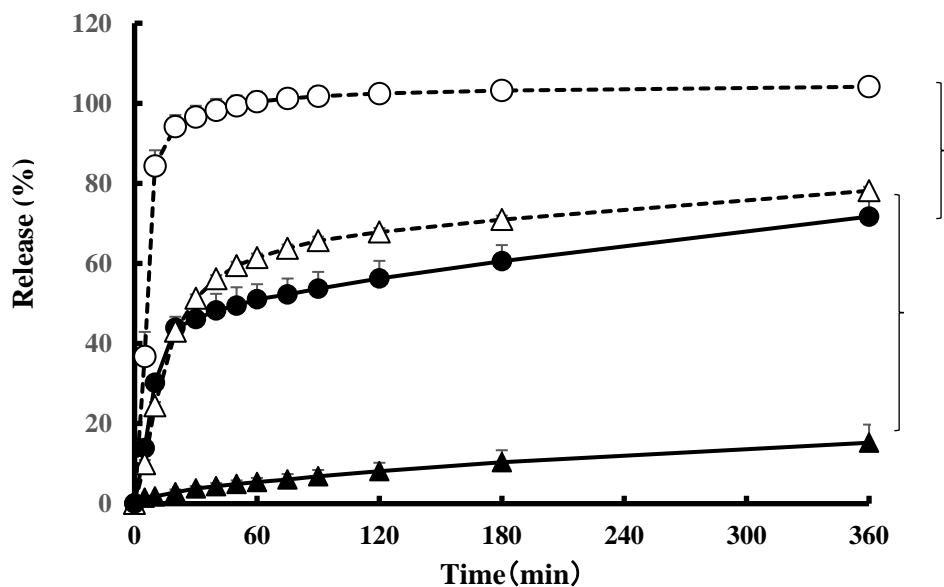
第 4 節 薬物放出液への界面活性剤添加の影響

Medina らは、薬物放出率の低いケトプロフェン坐剤の *in vitro* 放出試験の実施に際して、界面活性剤（1% ラウリル硫酸ナトリウム）の添加を試みている²¹⁾。活性剤の添加は、直腸の生理学的条件とは異なるが、多くの研究者が使用を試みている。著者も難溶性薬物の溶出試験での使用を参考にして²⁰⁾、界面活性剤の薬物放出への影響を検討した。なお、放出性の良かった坐剤には添加物として界面活性剤の含有も考えられるため、活性剤による放出性への影響の程度も併せて確認した。第 2 節で薬物放出性が不十分と確認された坐剤について、放出試験液に界面活性剤であるポリソルベート 80 を 1% 配合した放出試験液を用い、FTC 法とパドル法を用いて薬物放出を評価した結果を、図 17 と図 18 に示す。



—●— ; JG, --○--; JG (界面活性剤添加)
 —▲— ; アルピニー、--△--; アルピニー (界面活性剤添加)

図 17. FTC 法を用いた各種 AAP 坐剤からの薬物放出性



—●— ; JG, --○--; JG (界面活性剤添加)
 —▲— ; アルピニー、--△--; アルピニー (界面活性剤添加)

図 18. PD 法を用いた各種 AAP 坐剤からの薬物放出性

第2節で、FTC法及びDT法で、30～50%の放出率を示したJG及び10%以下であったアルピニーを用いて、PD法にてAAPの放出性を評価した。JGは試験終了360分で71.7%の放出率が観察され、さらにポリソルベート80を1%放出液に添加した場合は360分でほぼ100%の値が観察された。一方、アルピニーでは試験終了後360分で15.2%の放出率であったが、ポリソルベート80を1%放出液に添加した場合は360分で78.1%まで放出率が増加した（表23）。今回の試験結果から、溶出液に界面活性剤を添加することで、薬物放出率をある程度改善することを確認することができた。JGではポリソルベート80を添加した場合では約100%の放出率が得られ、良好な放出プロファイルを得ることができた。アルピニーでは、FTC法、DT法、PD法の3つの試験条件で試験終了時でも10%台の放出率を示し、通常の試験液では放出率の改善が認められなかったが、活性剤添加で約5倍の放出率改善結果が得られた。また、また、両製品ともに活性剤添加時の方が、表24および表25に示すように、ばらつきの減少も認められた。しかしながら、活性剤添加によりアルピニーでは完全な放出率が得られたわけではなかった。

表 23. AAP 坐剤の薬物放出に及ぼす界面活性剤の効果

試験法	坐剤	界面活性剤	MDT(min)	Q (%)	DE (%)
FTC	カロナール	－	21.0 ± 0.8	97.6 ± 2.5	89.2 ± 3.4
		－	19.9 ± 0.3	97.0 ± 3.0	91.2 ± 2.4
	アルピニー	－	(87.8 ± 3.4)*	4.6 ± 0.5	2.9 ± 0.3
		＋	(85.4 ± 28.8)*	31.5 ± 11.4	12.4 ± 1.6
	JG	－	(41.3 ± 9.3)*	51.8 ± 11.4	44.9 ± 9.7
		＋	67.1 ± 11.8	89.6 ± 5.0	44.2 ± 0.8
PD	アルピニー	－	(130.7 ± 18.7)*	15.2 ± 4.5	7.2 ± 2.2
		＋	12.4 ± 1.6	78.1 ± 11.0	66.7 ± 9.6
	JG	－	66.3 ± 7.8	71.7 ± 4.6	58.5 ± 3.6
		＋	7.4 ± 1.4	104.1 ± 1.8	99.8 ± 1.3

*()内は参考値

表 24. “アセトアミノフェン坐剤 100 mg 「JG」” からの薬物放出率の
ばらつきに及ぼす界面活性剤¹⁾ 添加の影響

Time (min)	Paddle (50 rpm)				Flow-through cell (16 mL/min)			
	detergent (-)		detergent (+)		detergent (-)		detergent (+)	
	mean	CV(%)	mean	CV(%)	mean	CV(%)	mean	CV(%)
5	13.8	10.0	36.8	16.7	2.1	25.8	2.1	1.1
10	30.1	5.9	84.3	4.6	7.1	5.1	10.5	1.3
20	43.9	6.3	94.2	3.0	26.7	40.2	38.8	0.5
30	46.1	7.6	96.6	2.9	31.6	44.9	51.2	0.5
40	48.2	8.7	98.3	2.9	33.6	46.6	57.1	0.4
50	49.5	9.2	99.4	2.6	38.6	28.1	60.7	0.3
60	51.0	7.4	100.4	2.5	43.0	23.0	63.3	0.2
75	52.3	7.6	101.2	2.3	44.4	23.3	66.3	0.2
90	53.7	7.8	101.8	2.4	45.3	23.3	68.8	0.2
120	56.2	7.9	102.4	2.1	46.6	23.3	72.7	0.2
180	60.6	6.6	103.2	1.9	48.3	22.7	77.6	0.2
240					49.6	22.2	82.4	0.4
300					50.8	21.8	85.7	0.5
360	71.7	6.4	104.1	1.7	51.8	21.6	89.6	0.6

1) 界面活性剤：1 %ポリソルベート 80

表 25. アセトアミノフェン坐剤 100 mg 「アルピニー」 からの薬物放出率の
ばらつきに及ぼす界面活性剤¹⁾ 添加の影響

Time (min)	Paddle (50 rpm)				Flow-through cell (16 mL/min)			
	detergent (-)		detergent (+)		detergent (-)		detergent (+)	
	mean	CV(%)	mean	CV(%)	mean	CV(%)	mean	CV(%)
5	1.5	9.4	9.9	12.9	0.2	10.4	1.2	4.1
10	1.8	11.9	24.4	13.2	0.4	11.7	2.2	2.5
20	2.9	24.1	43.1	14.6	0.8	14.1	4.5	1.2
30	3.8	17.9	51.3	15.3	1.0	11.9	6.7	0.7
40	4.4	17.8	56.1	15.5	1.2	16.9	8.6	0.7
50	4.9	18.7	59.4	15.1	1.4	16.1	10.1	0.8
60	5.4	20.3	61.5	15.3	1.5	15.3	11.5	0.8
75	6.1	22.2	63.7	15.4	1.8	15.0	13.2	0.9
90	6.8	23.4	65.7	15.4	2.0	14.9	16.0	1.8
120	8.1	26.0	67.9	15.4	2.4	14.6	19.3	2.3
180	10.3	29.5	70.9	15.0	3.1	10.7	23.5	2.7
240					3.6	10.2	27.1	3.1
300					4.1	10.7	31.5	3.2
360	15.2	29.7	78.1	14.0	4.6	10.7	38.1	2.7

1) 界面活性剤：1 %ポリソルベート 80

第5節 薬物溶出液の温度の影響

第2節で薬物放出性が不十分とされたアルピニー坐剤について、放出試験液の温度条件を37℃から40℃として、FTC法を用いて薬物放出性を比較した結果を、図19に示す。

試験液の温度を37℃から40℃に変化させたとき、6時間後の薬物放出率Q値は4.6%から97.3%に増加した。この結果より、アルピニーは少なくとも37℃以上で薬物放出が開始されることが示唆された。溶融温度が比較的高い坐剤に関しては、38℃から40℃程度までの温度で放出試験を追加する必要性が示唆された。また、表26に示すように、放出液の温度を増加させることにより、37℃で常に10%以上あった放出率のばらつきを低減させることが可能になった。以上より、放出試験は基剤の溶融温度を考慮に入れ、何点かの温度で実施することが望ましいものと結論した。

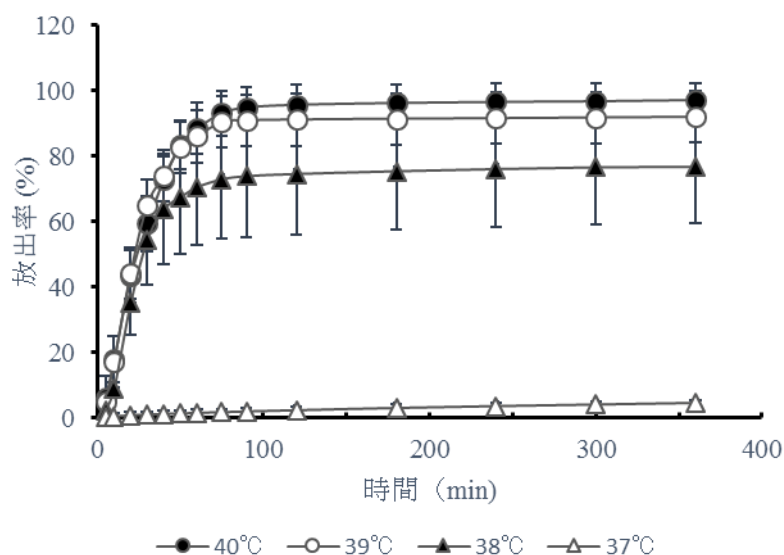


図19. アルピニー坐剤からのAAP放出に及ぼす温度の影響

表 26. アルピニー坐剤からの AAP 放出率に及ぼす温度の影響

Time (min)	37°C (N=4)		40°C (N=3)	
	mean	CV(%)	mean	CV(%)
5	0.2	10.4	6.5	6.8
10	0.4	11.7	18.3	11.6
20	0.8	14.1	45.7	18.8
30	1.0	11.9	62.9	11.3
40	1.2	16.9	75.4	8.9
50	1.4	16.1	85.5	8.8
60	1.5	15.3	89.4	10.1
75	1.8	15.0	92.7	8.4
90	2.0	14.9	94.4	7.5
120	2.4	14.6	95.5	7.1
180	3.1	10.7	96.2	6.7
240	3.6	10.2	96.6	6.5
300	4.1	10.7	96.8	6.4
360	4.6	10.7	97.2	6.0

第5節 小括

現在、日本で市販されているアセトアミノフェン坐剤の薬物放出性を評価した。第1編にて、アンヒバ®坐剤について4種類の薬物放出性を評価した際にFTC法及びDT法ではほぼ同様の薬物放出性が認められたことから、本章第1節にて両試験方法を用いて市販の4種類のアセトアミノフェン坐剤を評価した。その結果、二つの方法とも、JGとアルピニーは薬物放出率（Q値）が低い結果であった。FTC法では、試験終了後にセル中に坐剤の残留物が付着している状態が観察され（図20、写真）、このレオロジー特性が坐剤の薬物放出性に影響を与えた可能性が示唆された。この現象は、黒田らの報告⁵⁷⁾でも同様に認められており、特に坐剤基剤に高分子化合物などを添加する場合には、薬物放出特性に影響を与えることを考慮する必要がある¹⁶⁾。今回アルピニーおよびJG坐剤はハードファット以外の添加物については明らかではないが、何らかの添加剤が含まれていることも否定できない。いずれにしても、放出試験は坐剤の軟化による薬物放出性の変化を反映する結果が得られた。

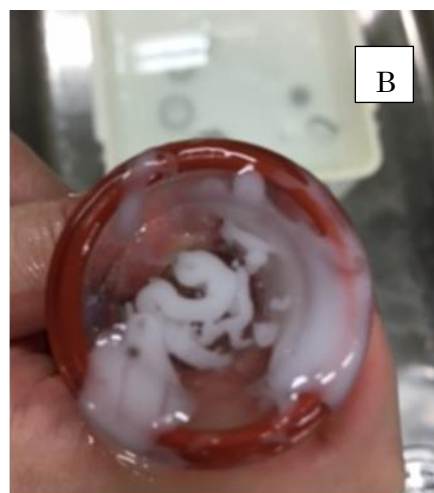
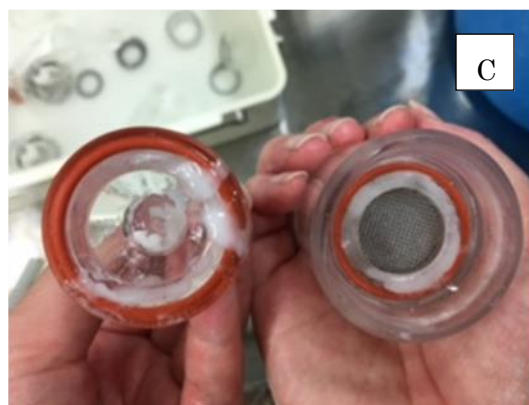


図 20. FTC 放出試験後の坐剤残滓（37℃）
（A, B : JG, C, D : アルピニー）



第4節では放出率の低かった JG 及びアルピニーについて、試験法中最も過激な試験条件である PD 法を用いて薬物放出性を評価した。その結果、JG は PD 法で放出率やばらつきはかなり改善されたが、最終的な放出率 Q 値は不完全であった。アルピニーは PD 法でも低い放出率 Q 値であり、試験方法を変更することでは、明確な放出改善は認められなかった。難溶性薬物を含む経口製剤では、溶出率の低い段階で飽和溶解度に達するために製剤間の放出率の比較が難しいため、界面活性剤を加えて薬物溶解度を上げて、試験を実施する場合がある²⁰⁾。油脂性坐剤においては、基剤の溶解性を上げることにより、放出率とばらつきの改善の可能性があることから、効果を検討した。その結果、試験液に界面活性剤であるポリソルベート 80 を 1 % 添加した試験条件では、JG で著しく放出速度が改善し、PD 法では、ほぼ完全な放出率の得られることを確認した(図 17, 18)。一方、アルピニーは界面活性剤添加により、78% 余りの放出率が得られたものの、90% 以上の放出率には至らなかった(表 25)。今回、著者は FTC 法の試験液にも同様に活性剤を添加して試験を行った。その結果、JG の放出率は無添加時の約 7 倍とかなりの改善が認められ、さらに CV 値が著しく減少した(表 24)。一方のアルピニーであるが、放出性が不規則であり、基剤の試験液中への分散性・溶解性が未だ不十分であることが推察された。活性剤添加は、放出率のばらつきが無添加の時よりも明らかに改善されているものの、安定した放出率が得られる製品でない限り、坐剤の放出試験として推奨できない場合がある。

油脂性基剤の溶融・分散を促進させることに関して、放出液の温度を変更する方がより実際的であると考えられる。表 20 に示すように、基剤の溶融温度は製品間で異なり、軟化時間も異なるため 37℃ のみで放出性を判断するのは適切ではないと思われる。岩田らは、DS 坐剤からの薬物放出におよぼす温度の影響を検討しており、市販の DS 坐剤からの放出が温度低下によって減少する可能性を指摘している⁵⁹⁾。同様に、Ito らも市販の AAP 坐剤において 37℃ と 38℃ で、それほど放出率が変わらない製品と大きく変化する坐剤があることを示している⁶⁰⁾。ハードファット基剤は多くの種類があり、溶融温度が 33.5~39℃ と様々である⁶¹⁾。また直腸温度は、正常時は平均 37.2℃^{62,63)}、小児の発熱時で 38-41.5℃ との報告⁶⁴⁾がある。それ故、油脂性基剤の場合、溶融温度あるいは体温を考慮に入れた放出液温度の選択が重要であると考えられた。図 21 にアルピニー坐剤に関して、37-40℃ での針入度試験により坐剤軟化時間を評価した結果を示す。温度が高くなるにつれて、坐剤からの AAP の放出性が向上しており、油脂性坐剤における放出液温度の重要性が示された。

本章で得られた試験結果から、薬物放出性が低い結果を示す製品でも、放出試験液や放出試験方法を検討することで、製品間あるいは開発段階の試作品間での放出性比較ができる可能性が示された。品質保証・品質管理面からの薬物放出

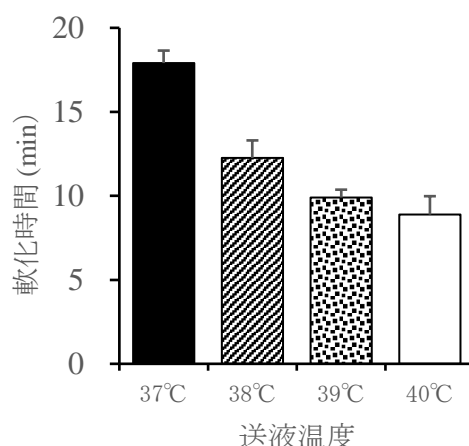


図 21. 油脂性坐剤（アルピニー坐剤）の軟化時間に及ぼす温度の影響

試験を考えた場合、品質劣化や製法変更など何らかの原因により製剤の物理化学的特性が変化した場合⁶⁵⁾に、これを検出する必要がある。従って、微妙な薬物放出速度の差のためにロット間や製品間の比較が難しい場合、試験装置の改良や新規開発を行うよりも、FTC 法などの公定書記載の試験方法⁶⁶⁾で試験条件を変更する方が現実的であり、坐剤の放出試験を実施する場合のオプションは常に考えておくべきであろう。今回、FTC 法で界面活性剤ポリソルベート 80 の効果が十分発揮できなかった事例（アルピニー坐剤）が認められたが、放出液の温度を変更することで放出性の改善が期待できることが明らかとなり、分散・軟化しにくい油脂性基剤の放出試験にも JP 溶出試験 FTC 法を適用できる十分な可能性を提示することができたものとする。

第 3 章 第 2 編の総括

坐剤に適用される基剤成分は、様々な可能性が報告され、油性基剤、乳剤性基剤、水性基剤等の分類が報告されている。しかしながら、市販の坐剤を調査すると、ハードファットに代表される油脂性基剤、マクロゴールに代表される水溶性基剤がそのほとんどである。理想的には、種々の坐剤基剤からの薬物放出速度を 1 試験法で試験できることが、理想ではあるが現状は難しい。

村西らは、坐剤からの薬物放出性に影響を及ぼす要因をあげている³¹⁾。製剤としては、1) 薬物側の要因及び 2) 基剤側の要因に分けられる。薬物側の要因としては、水への溶解度、粒子径、脂溶性が、基剤側の要因としては、融点と液化時間、レオロジー特性をあげている。これらの因子が試験法間の放出の違いに

影響を及ぼすものと考えられる。

第1章では、脂溶性基剤、水溶性基剤、及びその両者の混合タイプの IDM 坐剤の薬物放出性を RB 法、PD 法、DT 法および FTC 法で比較した。DT 法は透析膜内に坐剤の残滓物が堆積するように白濁がみられ、放出率はいずれタイプの坐剤でも不完全であった。DT 法以外の試験法では、基剤からの薬物放出速度はいずれの試験法でも同様な順序となり、水溶性＞混合型＞油脂性の順であった。なお、マクロゴールを基剤とする坐剤は、37℃の条件下では軟化時間の観測が不可能であるが（本試験条件下では融解が起こらない）、本基剤は体液に溶解してから薬物放出するものであり、油脂性基剤とは違い融解の必要がなく、速やかな基剤の溶解があったものと推測される^{66,67)}。その基剤において、FTC 法による放出率は良好であるだけでなく、ゆっくりとした放出速度を示し、ビーカー法（PD, RB 法）よりも基剤間の差を識別する能力があるものと判断した。

第2章では、アセトアミノフェン含有坐剤の後発品の薬物放出性を第1編で使用した FTC 法により評価した。第1編で見られたように FTC 法だけで十分に評価可能な油脂性坐剤がある一方、中には薬物放出速度の極めて低いものがあることを見出した。この原因として、高分子を配合した坐剤の薬物放出性は、油脂性基剤のみで構成される坐剤よりも薬物放出性が低い結果が得られる可能性が指摘されている。あるいは、融融温度の異なる（高い）ハードファットを使用している可能性も考えられた⁶¹⁾。しかしながら、詳細な処方是不明であり、あくまでも推測の域を出ていないのが現状である。いずれにしても、放出液への基剤の分散性・融融性が低いために薬物放出率が低く、ロット間や製剤間の差が比較し難いことが予測される。そこで、PD 法の様な攪拌力の強い試験法への変更や界面活性剤添加、放出液温度の変更で、こうした坐剤についても放出率を向上させることが可能になることが明らかとなった。Ghorab らは⁶⁵⁾、水溶性基剤あるいは油脂性基剤を用いて、 $\beta 2$ アドレナリン受容体刺激剤であるフェロテロール坐剤の放出性を、パドル法を用いて評価している。ポリエチレングリコール（PEG）を基剤に用いた場合には、試験終了後の薬物放出率が 100%であるのに対して、油脂性坐剤基剤であるウィテップゾル H15 では 24.0%、E75 を用いた時には 13.0%であった。また、ウィテップゾル H15 の基剤に界面活性剤等の添加剤を加えた時には最大で約 3 倍の薬物放出性の増大が確認されていることから、基剤の特性により薬物放出性が大きく変化することは予想できる⁶⁸⁾。従っ

て、基剤の性質により薬物放出性が異なることがあり、薬物放出性が低い結果が得られた時には、試験条件（攪拌力、温度、界面活性剤あるいは分散剤等の影響）を変更するなどして、放出特性を把握することが必要と考えられる。

製剤間差の識別性がある FTC 法などの試験法を選択しても、低い薬物放出性しか示さない場合に、放出液の温度などの条件を変更することで溶出率の改善につながる事が明確となった（図 20 及び 21）。それにより、試作製品間やロット間の差をみることが明確になることが予想できる。従って、JP 記載の試験方法を選定しても低い薬物放出しか得られない場合は、放出試験液を 36℃から 40℃まで 1℃刻みに設定するなど、温度条件の変更を検討することは有意義であり、特に油脂性基剤の場合に選択肢として必ず考慮すべき事項と考えられた。

結論

坐剤製品を開発する際の薬物放出試験の位置付けは、その開発ステージにより目的が異なる。目的は大別して2つあり、一方は、開発初期の試作製剤からの薬物放出性を評価するための試験であり、もう一方は、製品の品質管理を行うための試験である。本研究において JP の溶出試験を準用した坐剤の放出試験法、すなわち、PD 法、RB 法、FTC 法および DT 法での薬物放出性結果を比較した。結論としては、坐剤の放出試験は新規の装置を使用しなくとも、放出性を十分に評価することが可能であると考えられた。しかしながら、DT 法は、難溶性の IDM を用いた試験において、放出率が極めて低く、IDM 原末と同様に膜透過律速の可能性が示唆される結果が得られた。また、RB 法は、IDM の一部試験で放出率のばらつきが著しく、また AAP 坐剤からの放出率が極めて低い結果が得られた。PD 法は実施上の簡便さ、結果の再現性、過去のデータの豊富さ等から汎用されている。しかしながら、著者の研究からも明らかなように PD 法は、薬物放出速度が極めて速いことから、製剤間の放出性に関する識別力に難があるように思える。また、攪拌力の大きい PD 法でさえも、完全な放出性の望めない製品があることも判明した。FTC 法は、多くの坐剤で放出速度が比較的緩和であり、製剤間やロット間の比較に適することが、今回の研究において確認された。しかしながら、PD 法と同様に基剤によっては、放出率が低い事例が存在することも確認された。それぞれの溶出試験法は、坐剤の放出評価に関して一長一短があり、多種多様な坐剤を一試験法で全て評価するのは極めて難しいことも、この研究から明らかになった成果である。一方で、いくつかの試験液温度での FTC 法の実施は、放出率の増加のみならず、CV 値の低下をもたらし、放出率のばらつきを低減できる可能性を示すことができた。

以上、坐剤の品質管理を目的とした物理化学試験において、溶出試験法に準拠して放出性を評価することは十分有用であるという結論に達した。特に、JP の FTC 法による坐剤からの放出を評価した報告は少ないが、製剤間の放出性の差を識別するのに適した方法であると言える。放出特性が明らかでない場合でも、本法は一定の精度で品質保証、ロット間差の識別、さらには著しい生物学的非同等性の防止に有用な物理化学的試験法になり得るものと思われた。

以 上

参考文献

1. 古澤康秀監修; 医薬品開発入門, 第3版, じほう, 東京, 2016, p.118.
2. 第17改正日本薬局方, 一般試験法, 6.10 溶出試験法 141
3. 鈴木嘉治, 本間真人, 直腸の生理と直腸投与製剤の薬物動態学的特徴, *薬局*, **65**, 33-37 (2014).
4. 柴田寛子, 伊豆津健一, 直腸投与製剤の種類と用途, *薬局*, **65**, 20-25 (2014).
5. 第16改正日本薬局方, 製剤総則, 9 直腸に適用する製剤, 9.1 坐剤 17
6. 第17改正日本薬局方, 製剤総則, 9 直腸に適用する製剤, 9.1 坐剤 17
7. International Pharmaceutical Federation (FIP) Workshop. “Special dosage forms- what’s new with *in vitro* drug release?”; Abe A, *In Vitro* Release of Suppositories, cited 7-8 Oct., 2008.
8. Hanson R., Gray V. ed., HANDBOOK OF DISSOLUTION TESTING 3rd Edition, Dissolution Technologies Inc., Hockessin, DE, 2004, pp. 33-53.
9. European Pharmacopeia, 7th ed.; European Directorate of the Quality of Medicines & Healthcare, Council of Europe: Strasbourg, France, 2011.
10. Yamazaki M., Ito S., Tanabe K., Comparison of Test Methods for Drug Release from Suppositories., *IYAKUJIN KENKYU*, **28** (3), 232-240 (1997).
11. Muranishi S., Okubo Y., Sezaki H., Manufacture and Examination of Apparatus for Drug Release from Suppositories, *Yakuzaigaku*, **39**(1), 1-7 (1979).
12. El-Arini S.K., Shiu G.K., Skelly J.P., Theophylline-controlled release preparations and fatty food: an *in vitro* study using the rotating dialysis cell method. *Pharm. Res.*, **7** (11), 1134-1140 (1990).
13. Yamazaki M., Itoh S., Sasaki N., Tanabe K., Uchiyama M., Modification of the dialysis membrane method for drug release from suppositories. *Pharm. Res.*, **10**(6), 927-929 (1993).
14. Siewert M., Dressman J., Brown K.B., Shah V.P., FIP/AAPS Guidelines to Dissolution/*in Vitro* Release Testing of Novel/Special Dosage Forms.
<<http://www.pharmscitech.org>> *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2003; **4** Article 7; 1-10.
15. Yamazaki M., Itoh S., Tanabe K., Comparison of Test Methods for Drug Release from Suppositories. *IYAKUJIN KENKYU*, **28** (3), 232-240 (1997).
16. Nakajima T., Takashima Y., Furuya A., Ozawa Y., Kawashima Y., Indomethacin sustained-release suppositories containing sugar ester. *Chem. Pharm. Bull.*, **38**(4), 1027-1031 (1990).
17. Iwasa A., Murata M., Kishi H., Kasai S., Nagai T., Evaluation of Releasing Test of Sustained-Release Diclofenac Na Suppositories, *Yakuzaigaku*, **51**(3), 192-198 (1991).

18. Janiki S., Sznitowska M., Zebrowska W., Gabiga H., Kupiec M., Evaluation of paracetamol suppositories by a pharmacopoeial dissolution test – comments on the methodology, *Eur. J. Phram. Biopharm.*, **52**, 249-254 (2001).
19. Moeller H., Wirbitzki E., Regulatory aspects of modified release dosage forms: special cases of dissolution testing using the flow through system. *Bollettino chimico farmaceutico.*, **132** (4), 105-115(1993).
20. 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに関する質疑応答集 (Q&A)について」等の改正等について, 厚生労働省医薬食品審査管理課, (2006).
21. Medina JR., Padilla A.R., Hurtado M., Cortes A.R., Dominguez-Ramirez A.M., In vitro release of ketoprofen suppositories using the USP basket and the flow-through cell dissolution methods, *Pak. J. Pharm. Sci.*, **27**(3), 453-458 (2014).
22. Cardot J-M., Beyssac E., Alric M., In Vitro-In Vitro Correlation: Importance of Dissolution in IVIVC, *Dissolution Technologies*, **10**, 15-19 (2007).
23. Gjellan K., Graffner C., Quiding H., Influence of amount of hard fat in suppositories on the in vitro release rate and bioavailability of paracetamol and codeine. 1. A comparison of three suppository compositions in vivo, *Int. J. Pharm.*, **102**, 71-80 (1994).
24. Chemical Book, CAS DataBase List, Diclofenac Sodium, CAS15307-79-6: <http://www.chemicalbook.com/chemicalProperty-Property_EN_CB5474464.htm>, Data sheet, Diclofenac Sodium, CAS15307-79-6, Santa Cruz Biotechnology: <<http://www.scbt.com/datasheet-2012/36-diclofenac-sodium.html>>.
25. Macheras P.E., Koupparis M.A., Antimisariaris S.G., Drug Binding and Solubility in Milk, *Pharm. Res.*, **7**(5), 537-541 (1990).
26. Hyllested M., Jones S., Pedersen J.L., Kehlet H., Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review. *Br. J. Anaesth.*, **88**, 199-214 (2002).
27. Graham G.G., Scott K.F., Day R.O., Tolerability of Paracetamol. *Drug safety*, **28**, 227-240 (2005).
28. 医薬品インタビューフォーム, アンヒバ®坐剤小児用 200 mg, アボットジャパン (株) : <www.Abbott.co.jp>, 2012 年 11 月改訂 (改訂第 7 版) .
29. Tanabe K., Yamamoto K., Yoshida S., Yamazaki H., Hiraoka E., Ito S., Yamazaki M., Design of Drug Release Apparatus with Dialysis Tubing from Suppository. *Byoinyakugaku*, **14** (5), 307-311 (1988).

30. Tanabe K., Yamamoto K., Yoshida S., Ito S., Yamazaki M., Sawanoi M., Release Characteristics of Indomethacin from Commercial Suppositories and Its Rectal Absorption in Rabbits. *Byoinyakugaku*, **14** (5), 307-311 (1988).
31. 村西昌三 編, “「坐剤」製剤から臨床応用まで”, 南山堂, 東京, 第1版 pp.64-65 (1985).
32. Rinaki E., Dokoumetzidis A., Macheras P., The Mean Dissolution Time Depends on the Dose/Solubility Ratio, *Pharm. Res.*, **20**(3), 406-408 (2003).
33. Kassaye L., Genete G., Evaluation and comparison of *in-vitro* dissolution profiles for different brands of amoxicillin capsules, *African Health Science*, **13**(2), 369-375 (2013).
34. Hori S., Kawada T., Kogure S., Yabu S., Mori K., Akimoto M., Comparative release studies on suppositories using the basket, paddle, dialysis tubing and flow-through cell methods I. Acetaminophen in a lipophilic base suppository., *Pharm Dev. Technol. Sep.* **30** 1-6 (2016).
35. OFIRMEV® (acetaminophen) injection (package insert), San Diego, CA: Cadence Pharmaceuticals (2010).
36. Lauroba J., Diez I., Rius M., Peraire C., Domenech J., Study of the release process of drugs: Suppositories of paracetamol., *Int. J. Clin. Pharmacol. Toxicol.*, **28**, 118-122 (1990).
37. Palmieri A., III., Suppository Dissolution testing: Apparatus design and release of aspirin., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **7**(2), 245-259 (1981).
38. 医薬品インタビューフォーム, ボルタレン®サポ®50 mg, ノバルティスファーマ (株) : 2016 年 7 月改訂 (改訂第 12 版).
39. Mizushima Y., Tei S., Yafune A., Higashio N., Inagami M., Iwado T., Uno K., Nakagawa T., Hayashi T., Tolerability and bioavailability of diclofenac after single administration of Voltaren® tablet and suppository in healthy volunteers. *Ensho*, **8**(5), 475-482 (1988).
40. Willis J.V., Kendall M.J., Flinn R.M., Thornhill D.P., Welling P.G., The pharmacokinetics of diclofenac sodium following intravenous and oral administration., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **16**(6), 405-410 (1979).
41. 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」, 厚生労働省医薬食品審査管理課, 薬食審査発 0229 号 (2012).
42. Woyczikowski B., Szulc J., Sznitowska M., Janicki S., Pilichowski J., Urbańska A., Feasibility of the Ph.Eur. flow-through cell for dissolution testing of the compounded rectal suppositories containing indomethacin or sodium diclofenac., *Acta Pol. Pharm.*, **60** (3), 169-172 (2003).

43. Medina R.M, Salazar D.K, Hurtado M, Cortes A.R, Dominguez-Ramirez A.M., Comparative *in vitro* study of carbamazepine immediate-release products using the USP paddles method and the flow-through cell system., *Saudi Pharm. J.*, **22**, 141-147 (2014).
44. 第 17 改正日本薬局方, 医薬品各条, インドメタシン坐剤, 524-525.
45. 医薬品インタビューフォーム, インドメタシン坐剤シオエ 50, シオエ製薬株式会社 : <<http://www.sioe-pharm.co.jp/>>, 2016 年 3 月 改訂 (改訂第 7 版)
46. Kwan K.C., Breault G.O., Umbenhauer E.R., McMahon F.G., Duggan D.E., Kinetics of indomethacin absorption, elimination, and enterohepatic circulation in man., *J Pharmacokinet Biopharm.*, **4**(3), 255-280 (1976).
47. 医薬品インタビューフォーム, インドメタシン坐剤 インテバン[®]50, 帝國製薬株式会社, 2014 年 7 月改訂 (改訂第 4 版).
48. 医薬品インタビューフォーム, インドメタシン坐剤 イセイ 50 mg, 株式会社イセイ : <<http://www.isei-pharm.co.jp/>>, 2011 年 6 月改訂 (改訂第 3 版).
49. 堀 聖一, 松本かおり, 森 健二, 長谷川哲也, 秋元雅之, 坐剤針入度試験装置による直腸適用坐剤の軟化時間測定, 城西国際大学大学院紀要, pp.69-70, 第 20 号 (2017 年 3 月).
50. Brown C.K., Friedel H.D., Barker A.R., Buhse L.F., Keitel S., Cecil T.L., Kraemer J., Morris J.M., Reppas C., Stickelmeyer M.P., Yomoda C., Shah V.P., FIP/AAPS Joint Workshop Report: Dissolution/In Vitro Release Testing of Novel/Special Dosage Forms., AAPS PharmSciTech., published online 18 June, 2011.
51. 医薬品インタビューフォーム, アセトアミノフェン坐剤小児用 100mg 「TYK」, 武田テバ薬品株式会社 : <<https://www.med.takeda-teva.com/>>, 2016 年 10 月改訂 (改訂第 12 版).
52. 医薬品インタビューフォーム, アルピニー坐剤 100mg, 久光製薬株式会社 : <<http://med.skk-net.com/>>, 2014 年 12 月改訂 (第 3 版).
53. 医薬品インタビューフォーム, アセトアミノフェン坐剤小児用 100mg 「日新」, 日新製薬株式会社 : <<http://www.yg-nissin.co.jp/>>, 2014 年 10 月改訂 (第 7 版).
54. 医薬品インタビューフォーム, カロナール[®]坐剤 100, あゆみ製薬株式会社 : <<http://www.ayumi-pharma.com/med>>, 2016 年 1 月改訂 (改訂第 13 版).
55. 医薬品インタビューフォーム, パラセタ[®]坐剤 100mg, シオエ製薬株式会社, 2011 年 9 月改訂 (第 4 版).

56. 医薬品インタビューフォーム，アセトアミノフェン坐剤小児用 100mg「JG」，日本ジェネリック株式会社：<<http://www.nihon-generic.co.jp/medical/index.html>>，2014 年 10 月改訂（第 10 版）.
57. Kuroda Y., Tokuda M., Inoue M., Masuda K., Terajima T., Maezawa K., Matsumoto K., Kizu J., A comparison of the solubility and divisibility of commercial acetamino-phen suppository, *Jap. J.Pharm. Health Care Sci.*, **41**(10), 714-721 (2015).
58. 第 17 改正日本薬局方名称データベース，医薬品各条の化学薬品等及び生薬等，軽質無水ケイ酸，国立医薬品食品衛生研究所:<<https://jpdb.nihs.go.jp/>>.
59. Iwata M., Takayama K., Takahashi Y., Obana Y., Machida Y., Nagai T., Shirotake S., Effect of Temperature on Drug Release and Drug Absorption in Mixed Type Diclofenac Sodium Suppositories., *Yakugaku Zasshi*, **119**(2), 170-177 (1999).
60. Ito S., Teraoka N., Matsuda T., Okamoto K., Takagi T., Oo C., Danny Kao H., Reciprocating dialysis tube method: Periodic tapping improved in vitro release/dissolution testing of suppositories., *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **64**, 393-398 (2006).
61. 医薬品添付文書，坐薬基剤 ホスコ[®]H-15，ホスコ[®]E-75，ホスコ[®]S-55，丸石製薬株式会社：<<http://database.japic.or.jp>>，2005 年 4 月改訂（第 3 版）.
62. Odinaka K.K., Edeln B.O., Nwolisa C.E., Amamilo I.B., Okolo S.N., Temporal artery thermometry in children younger than 5 years: a comparison with rectal thermometer., *Pediatr. Emerg. Care*, **30**(12), 867-870 (2014).
63. 沼田光弘 監修，「Q&A でわかる ヒトの体の正常/異常」，ナーシングカレッジ 2006.6 臨時増刊号，医学芸術社，東京，pp.182-186 (2006).
64. Sharif M.R., Rezael M.H., Aalinezhad M., Sarami G., Rangraz M., Rectal Diclofenac Versus Rectal Paracetamol: Comparison of Antipyretic effectiveness in Children., *Iran Red. Crescent Med. J.*, **18**(1), e27932 (2016).
65. Yoshida T., Itoh Y., Gomita Y., Oishi R., Influence of Storage Temperature on Indomethacin Release from Fatty-Base Suppositories *In Vitro* and *In Vivo*., *Acta Med. Okayama*, **45**(1), 37-42 (1991).
66. Gjellan K., Graffner C., Comparative dissolution studies of rectal formulations using the Basket, the Paddle and the Flow-Through methods. 1. Paracetamol in suppositories and soft gelatin capsules of both hydrophilic and lipophilic types. *Acta Pharm. Nord.*, **1**(6), 349-354 (1989).
67. Gjellan K., Graffner C., Comparative dissolution studies of rectal formulations using the Basket, the Paddle and the Flow-Through methods. 2. Ibuprofen in

suppositoies of both hdrophilic and lipophilic types., *Int. J. Pharm.*, **112**, 233-240 (1994).

68. Ghorab D., Refai H., Tag R., Preparation and evaluation of fenoterol hydrobromide suppositories, *Drug Discoveries & Therapeutics*, **5**(6), 311-318 (2011).

以 上

謝辞

本研究に際し、城西国際大学薬学部薬物動態学研究室 教授 秋元雅之先生には、研究テーマの決定から結論に至るまで、終始御懇篤なるご指導、ご鞭撻を賜り衷心より深甚なる謝意を表します。

城西国際大学薬学部製剤物性解析学研究室 准教授 森健二先生には、実験の細部にわたり終始ご指導並びにご助言を賜り、深謝の意を表します。

また、本研究に際し終始有益なご指導並びに御助言を賜りました城西国際大学薬学部薬物動態学研究室 准教授 長谷川哲也先生に深謝の意を表します。

さらに、坐剤針入度計をご提供いただきました前兵庫医療大学薬学部教授・伊藤壮一先生に、またフロースルーセル溶出試験器を提供頂きました株式会社大日本精機に深く感謝致します。

最後に、本研究に終始御実験にご協力頂きました城西国際大学薬学部薬物動態学研究室 助手 松本かおり先生をはじめとする諸氏、並びに製剤物性解析学研究室 川田翼氏をはじめとする諸氏に深く感謝致します。

発表論文目録

本学位論文は以下の論文をもとに作成した。

1. Hori S., Kawata T., Kogure S., Yabu S., Mori K., Akimoto M., Comparative release studies on suppositories using the basket, paddle, dialysis tubing and flow-through cell methods I. Acetaminophen in a lipophilic base suppository. *Pharm. Dev. Technol.*, **22**, 130-135 (2017).
2. Mori K., Hori S., Kawata T., Kogure S., Matsumoto K., Hasegawa T., Akimoto M., The *in Vitro* Release of Indomethacin from Suppositories: Effects of Base and Comparison of Different Dissolution Methods. *Chem. Pharm. Bull.*, **65**, 674-677 (2017).
3. Hori S., Matsumoto K., Mori K., Hasegawa T., Akimoto M., Softening (Penetration) Time Test for Commercially Available Suppositories (*in Japanese*). *The Bulletin of the Graduate School of Josai International University*, **20**, 69-77 (2017).