

学位請求論文要旨

坐剤製剤の薬物放出試験の評価
-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

堀 聖一

研究課題

医薬品開発は、有効かつ安全な医薬品について、それを待ち望む患者の元に一日も早く届けるための重要な仕事と考えられる。企画立案から製品化されるまで、莫大な研究開発費と長い年月をかけて誕生した新薬は、開発時の多くの研究などから得られる情報に加え、製造販売後（市販後）の品質・有効性・安全性に関する情報収集と評価を行うことが必要になる。

医薬品は、開発段階における品質に関する検討、製造所（工場）での製造段階の品質確保、また製造販売業者による製造時から出荷後に至るまでの品質管理を行う必要があり、近年これらの品質関連分野は CMC (Chemistry, Manufacturing, and Control) と総称されている。特に製造段階における品質確保を目的として、我が国では既に GMP (Good Manufacturing Practice) が 1980 年に法制化されている。

医薬品が有効性と安全を発揮するためには、原体のみならずその製剤の品質の確保と保持が重要である。一定品質の製品を供給し続けるためには、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、定量法等があり、品質管理や規格に関する検討及び処方設計は、剤形によってその内容が異なる。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(JP17)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、これに記載されている方法を用いて試験を行い、適否を判定する。また、いわゆるオレンジブックなどには各製品の溶出挙動が掲載され、試験方法及び試験結果が共有されている。これに対して、市場に登場してから比較的年月の浅い剤形、例えば埋め込み剤やステントなどは、試験方法を規格化し、汎用型の試験法が確立するまでは多くの実験と年月が必要であると考えられる。

坐剤に代表される直腸投与製剤は、紀元前 400 年頃のヒポクラテスの時代にはすでに使われていた剤形であるが、各国の公定書では特定の薬物を含有する坐剤製剤に関する規格が定められているのみで、坐剤製剤に対する規格や試験方法は、未だに明示されていない。日本薬局方(JP17)では、JP16(2011)の製剤総則の大幅な改正で、坐剤と関連製剤の定義や位置付けが大きく変化した。この

なかで、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」の項目が追加されたが、試験方法の記載はなく、現在の第17改正(JP17)においても、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。このため、簡便で汎用性に富む坐剤の製剤評価法（薬物放出試験）を設定されることが望まれている。

直腸内に投与する坐剤は、経口投与が困難な患者、すなわち乳幼児、高齢者や意識がない患者に対しても投与が可能であり、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、また、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）が高いことが特徴である。これらの直腸内投与の特徴を利用して、坐剤は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、痔薬等の製剤があり、有効成分の種類と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で重要となる。

坐剤の薬物放出試験方法を選択する際、FIP/AAPS ガイドライン（溶出試験法）では、水溶性基剤の場合は、バスケット法あるいはパドル法が、油脂性基剤の場合はフロースルーセル法の選定が有利であると述べられている。しかしながら、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。

そこで著者は、簡便で汎用性に富む直腸投与用坐剤の物理化学的試験法（薬物放出試験）を提唱すべく、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、放出試験に関する研究を遂行した。その際には、試験条件の設定が薬物放出特性にどのような影響を及ぼすのかを詳細に評価した。本研究に用いる試験方法の選定については、上述のガイドライン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、JP17 に記載の試験法から、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)法を、さらに JP に収載された方法ではないが、透析膜を用いた方法として膜透過(DT)法の 4 種類の試験法を選定

し、モデル坐剤の薬物放出性を評価した。特にフロースルーセル法は、欧州薬局方(EP)や英国薬局方(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 1-チャンバー形の装置を選定し研究を進めた。

また、本研究では、坐剤の放出試験法の評価をするとともに、各試験条件の変化に対して薬物放出性がどの様に影響を受けるのか等についても検討を行い、坐剤の処方設計・品質管理をする際の参考となり得るように研究を遂行した。

論文の構成

論文は、緒言、第 1 編及び第 2 編の実験及び考察の部、結論から構成されている。緒言では、日本における現在の坐剤製剤を総括し、坐剤基剤の特長及びこれまでに報告されている薬物放出試験について整理し、本研究の目的を明示した。第 1 編では油脂性基剤からなる坐剤の放出試験の有用性評価を行い、第 2 編では基剤特性の異なる坐剤および製品間の薬物放出性評価を行い、薬物放出試験の有用性について評価した。

結果と考察

第 1 編では、3 種類の油脂性の基剤で構成されるモデル坐剤を用いて、4 種類の薬物放出試験で評価した。その結果、各試験結果からは様々な情報が得られた。各試験方法で評価を行った結果を以下に述べる。

回転バスケット法(RB)

アセトアミノフェン坐剤及びインドメタシン坐剤の試験において、バスケットの回転数の違いが薬物放出性に影響を及ぼす結果が得られており、また累積変動係数も相対的に大きい結果であった。これに対して、ジクロフェナクナトリウム坐剤では、この特性は認められなかったことから、ジクロフェナクナトリウム坐剤の試験法としては使用できることが示唆された。

パドル法(PD)

今回試験に供した 3 つのモデル坐剤では、いずれも放出速度および放出率も高いことから、品質管理用の試験装置として使用は可能であることが示唆された。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 2,3 時間に設定できるので、スクリーニング試験としては有用であると考えられる。しかし

ながら、放出速度が速すぎる傾向があり、基剤間やロット間の放出速度の差を識別することが難しいという短所があると思われた。

フロースルーセル法(FTC)

アセトアミノフェン坐剤及びインドメタシン坐剤の試験において、平均溶出時間(MDT)が70分から90分と、薬物の放出挙動が回転バスケット法及びパドル法と比較して緩やかであった。品質管理試験では、Lot.間差を比較する機会が多いため、この特性は他の試験法と比較し、識別力の点で有用性が高いと考えられる。

膜透過法(DT)

アセトアミノフェン坐剤及びジクロフェナク坐剤では、フロースルーセル法と同様な薬物放出性を示し、試験法として候補になり得たが、難溶性薬物のインドメタシンを含有する坐剤では薬物放出性は膜透過律速となっている可能性を示唆する結果が得られており、インドメタシン坐剤には不適である結果であった。品質管理試験として膜透過法を採用する場合には、薬物の物性を十分に評価する必要があることが示唆された。

第2編では、第1編で確立した放出試験条件を用いて、基剤の異なるインドメタシン3製剤およびアセトアミノフェンの4製品の比較を行い、放出試験による基剤間あるいは製品間の物理化学的評価を行った結果を述べた。

第1章では、脂溶性基剤、水溶性基剤、及び混合型基剤のインドメタシン坐剤からの薬物放出性を評価した。一般に水溶性基剤の軟化点は、坐剤針入度試験器による測定が困難であることは知られているが、混合型基剤でも軟化時間の測定は不可能であった。薬物放出試験、殊にフロースルーセル法は、マクロゴールを基剤とする水溶性坐剤、マクロゴールとハードファットの混合基剤、ハードファットの油脂性基剤からの放出速度を明確に識別可能であった。薬物放出試験は、軟化点測定では明らかにし難い物理化学的性質を把握できることが明らかにできることが示された。

第2章では、アセトアミノフェン含有坐剤の後発品の放出性を今回確立した試験条件を用いて評価した。4製品中2製品は先に検討したアンヒバ同様良好な放出率を示したが、同じハードファットを用いた油脂性基剤でも2製品の放出性は不良であった。油性基剤の融解は坐剤硬度を反映すると推測されるため、4

製品の坐剤針入時間と薬物放出性の関連の検討を試みた。針入時間の長い油脂性坐剤は、薬物放出性が低い傾向があった。放出試験は同じ基剤であっても、製品の微妙な物理化学的性質の違いを検出するのに優れている可能性が示された。なお油脂性坐剤に関しては、基剤の分散・溶融が不十分な場合がある。そこで基剤の分散・溶解性を上げてロット間の放出率比較を容易に行えるようにするため、界面活性剤添加の影響も検討した。その結果、ポリソルベート 80 添加により、坐剤からの放出率増加とばらつきの低下が認められた。また放出温度について検討し、油脂性坐剤からの薬物放出速度は温度の影響を顕著に受けることを見出した。坐剤放出温度は 37°C の一点のみで検討するのではなく、坐剤の溶融温度などを考慮して、複数の放出温度条件で検討することの重要性を認識した。

本研究において、4 種類の薬物放出試験法、すなわち、パドル法、バスケット法、フロースルーセル法、膜透過法の比較を行った。回転バスケット法は、油脂性基剤で放出率にバラツキが大きい結果が得られており、必ずしも汎用性があるとは考えられない。一方、パドル法は簡便で、操作性に優れるものの、回転数が大きい場合に放出速度が速く、製剤間の差を検出しにくい欠点がある。フロースルーセル法は、日本薬局方に収載されている溶出試験法ではあるが、油性基剤のみならず水溶性基剤にも適用可能であり、かつ異なる有効成分の物理化学的特性の違いにも、ある程度の範囲で適用が可能である。しかしながら、フロースルーセル法及びパドル法を用いても、放出性の低い坐剤が存在することも明らかになった。その場合は、放出液の温度条件を変更することや界面活性剤を添加することで放出性が高まることが明らかとなった。油性基剤であるハードファットは種類により溶融温度が異なることから、油脂性坐剤からの放出は温度の影響を顕著に受け、一定温度のみでは放出性を正確に評価できないことが確認された。特に油脂性坐剤の放出試験は、直腸温度の変動を考慮して、数点の温度条件で実施することが望ましいと思われる。活性剤添加は、品質試験としての放出試験を設定する目的や有効成分及び基剤の物理化学的特性を十分に認識したうえで検討する必要があると考えるが、放出率を高め、バラツキを低下させることは可能であった。製品によっては、活性剤の添加が品質管理試験においても有用な場面もあると推察される。

結論

本研究では、文献情報及びガイドライン等を参考に、JP17 から 4 種類の試験法を選定して直腸投与坐剤からの薬物放出性を評価した。その結果、第 1 編のモデル坐剤を用いた薬物放出試験結果から、フロースルーセル法は坐剤からの薬物放出試験に適すると考えられた。また第 2 編の薬物放出試験結果からは、基剤特性の異なる坐剤の薬物放出性は軟化時間を反映した結果が、先発品と後発品の薬物放出性は界面活性剤の添加によって改善される結果が得られた。従って、フロースルーセル法は坐剤の基剤特性の違いを検出でき、かつ試験条件の影響を受け難いことが明らかとなり、JP17 の直腸に適用する坐剤の放出試験法として提案できる可能性を見出すことができた。

総括

これまでに、坐剤の薬物放出性については数多くの報告がされているが、薬物放出試験実施の指針は存在しない。この理由として、坐剤基剤及び含有薬物の物理化性質が水溶性から脂溶性の多岐にわたることから、統一された手法を明示することが容易でないことが挙げられる。また、日本薬局方(17)において坐剤の薬物放出性の項目は挙げられてはいるが、試験方法の記述がなく、適切であれば、いかなる試験方法を選択しても許容されると判断できるが、その科学的根拠を裏付けるためには多くの時間と費用が発生するものと考えられる。著者の研究では、坐剤の製品開発を行うに際して、放出試験の在り方と意義を示すことできたと考える。

最後に、4 年間の大学院での学びを通して、企業医薬品開発研究者とアカデミアの考え方の違いを再認識することができた。今回の研究において、製剤の物理化学的特性について詳細を調べ、これらの内容を十分に理解することで、微力ではあるが CMC 研究分野において新たな知見を付与できたと考える。

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, p118
- 2) 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, p17
- 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) Siewert M., Dressman J., Brown CK., Shah VP., FIP/AAPS guidelines to dissolution/in vitro release testing of novel/special dosage forms., *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 6-15 (2003): Available at: <http://www.pharmscitech.org>.
- 6) 村西昌三 編, 「坐剤」製剤から臨床応用まで 第1版, 南山堂, 東京, 1985, pp.142-147.
- 7) 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)

論文で引用の参考文献

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., *IYAKUHIN 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. *IYAKUHIN 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. Pharm. 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 Bio-technology: <<http://www.scbt.com/datasheet-2012/36-diclofenac-sodium.html>>.
25. Macheras P.E., Koupparis M.A., Antimisiaris 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. *Byoinkyugaku*, **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. *Byoinkyakugaku*, **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.* **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. Woyczkowski 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.1-10, 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://jpd.db.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 Paracetamo: 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 suppositoies and soft gelatin capsules of both hdrophilic 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

