

能の違いを検出できる評価方法の開発の必要性を示すものである。また実生産の変動をモニターする上でも変更においても安定性試験は重要である。変更による品質の経時変化は当初開発データでカバーされずに予測の困難なこともあるので適切な安定性試験で変更後の品質を確認することが重要である。新たな分解物に関しては安全性の評価が重要である。修飾型放出固形剤の機能性を示す指標としている溶出性能は薬物吸収特性に直接影響するため変更管理においては、これらの機能性評価を安定性試験に組み込むことは必須である。

5. 修飾型放出経口固形剤とは

修飾型放出経口固形剤は、所望される機能を発揮するように製造設計されているので、変更管理においては、製剤機能と品質が同等になるように、製造プロセスと規格試験項目について適切に管理することが求められる。そのため、修飾型放出経口固形剤の変更管理を考える場合には、修飾型放出経口固形剤とはいかなるものなのか？についても明らかにしておくことが必要である。また製造変更に際しては、意識していない変更があるか？変更によって生じる製剤機能の違いを十分に検出できる評価方法が開発されていることが必要である。

(1) 修飾型放出経口固形剤の目的と機能

一般的に、薬物の治療効果や副作用は、投与後の血中濃度によって規定されるため、即放性経口固形剤の投与では血中濃度が治療域内にある時間が限定され、この範囲に維持できない場合には、副作用が発現したり、十分な薬理効果が得られないことが懸念される。すなわち、生体のサーカディアンリズムに合った薬物血中濃度を維持し、クロモセラピーを考慮した薬理作用・効果を増大する薬物治療の概念に従い、薬物の血中濃度はそれぞれの固有の治療域濃度、すなわち最低薬効発現濃度と最低毒性発現濃度の間に維持されることが望ましい。このような要求に対して修飾型放出経口固形剤は、投与形態を工夫して薬物を生体に適当な速度で供給することにより、血中濃度を最適な形に制御しよう

とする考え方である。薬物を生体に対して有効に投与することは、極めて重大な課題であり、経口投与した薬物の量的並びに時間的制御が、血液中の薬物濃度を長時間にわたって有効に維持することができるように薬物を放出するのが、患者に期待されている修飾型放出経口固形剤である。

(2) 修飾型放出経口固形剤のメカニズムと分類

修飾型放出経口固形剤は、様々な製剤素材を添加し製剤技術を駆使して薬物の分子状態を制御することで様々な放出機能を有した経口製剤である。すなわち放出機能に着目した製剤設計が修飾型放出経口固形剤の重要事項であり、薬物の物性を最大に生かすべく、最も有効で副作用が低減されるように薬物を患者に投与するための合理的な剤形選択と処方・製法が設定されている。そして、難水溶性の薬物においては、製剤技術を駆使して溶解性を改善して放出機能を向上させた後に放出を制御するような工夫が加えられる場合もある。経口投与される修飾型放出経口固形剤の放出制御の方式は、薬物の量的な放出制御（コントロールドリリース型薬物放出、controlled drug release）と時間的な放出制御（パルス型薬物放出、pulsatile drug release）の2つのタイプに分けられる。コントロールドリリース型薬物放出においては、マトリックスや高分子皮膜による方法が広く普及しており、パルス型薬物放出では、生体の必要に応じてパルス型に薬物を放出する製剤である。また、これらの2つのタイプが組み合わせられて放出制御を行う方式も考えられる。修飾型放出経口固形剤の製剤設計の概念は、初期の血中濃度の立ち上がりを抑制して副作用を抑え、投与回数を減らしてコンプライアンスを確保し、所望する薬物を必要な場所に必要な量を必要な時間送達する薬物放出制御である。

修飾型放出経口固形剤の放出制御の放出機能は、複合型を含めると次の3つのタイプに分けられる。

- ①量的な放出制御：拡散又は溶解律速で制御
 - a)マトリックス型：拡散または溶解による制御。構成する素材が侵食一非崩壊、或

いは薬物がマトリックスに溶解・分散
か、などで放出速度をコントロールする。

b) 膜制御型：溶解性—不溶性で放出速度が
変化する。不溶性の膜の場合、一定速度
で薬物放出する。

②時間的な放出制御：生体リズム応答パルス
放出

③複合型：量的放出制御 (controlled
release) + 時間的放出制御 (pulsatile
release)

このような修飾型放出経口固形剤につ
いての品質評価は、溶出だけでなく放出機能の
メカニズムに基づく機能性を含めた製剤性
能試験が必要であり、製剤設計時にこの点を
十分に吟味しておくことが必要である。修飾
型放出経口固形剤の場合には特に、所望する
機能を適切に評価できる機能試験の設定が
重要となる。生体内 (消化管内) での挙動 (特
性) を *in vitro* で把握できる試験法を採用す
ることが期待される。

そのため、 \langle 機能試験 = 溶出試験 + 他の
個別的な試験 \rangle が必要と考えられる。例
えば、消化管運動の影響を受け難いような強
度のある徐放性顆粒を製剤設計した場合は、
溶出試験に加えて顆粒強度試験が必要と
なろう。また、製剤の粘性が *in vivo* の吸収
挙動に影響を与えるような場合には、粘度を
評価項目に入れる必要がある。

また、修飾型放出経口固形剤は必ずしも意
図して上記の3分類に明確に帰属しないこ
とも考えられる。すなわち、意識せずして例
えば分類①を志向したにも関わらず分類③
であったような場合が考えられる。設計者は、
分類①を考えて、試験法・評価法を設定し製
剤開発するが実際の製剤は③だったような
場合も考えられる。このような場合の製剤に
ついての製造変更の際には、意識していな
い変更があるか？変更によって生じる製剤
機能の違いを十分に検出できる評価方法を
開発しておくことも必要である。

(3) 修飾型放出経口固形剤製剤の設計

薬効成分の体内での動き方を調節するこ
とによって生物学的な利用能ひいては薬効
を制御することを目指して設計されるのが
修飾型放出経口固形剤である。これには一定

の剤形があるわけではなく、薬物の特性に
応じて最適な形態を付与すべく設計する。例
えば外観的に錠剤であっても、配合された薬物
が精度よく長時間放出されるように設計さ
れた製剤や消化管の特定部位で急速に薬物
が放出されるように作られたものなどがあ
る。

消化管の運動や消化液の pH、食事の影響
を受けることなく、予め設定したパターンに
従って薬物を放出するような製剤を設計す
れば、薬物の血中濃度は治療域に長時間一
定に維持される。服用回数が減少して患者の
コンプライアンスが高まるとともに、急激な血
中濃度の増大によって引き起こされる副作
用をさけることができる。

経口徐放性製剤の設計に際しては、放出制
御技術を用い、消化管内での製剤自体の挙動
を考慮し、吸収の安定した徐放性製剤を設計
することになる。多くの製剤加工技術が一つ
の製剤に濃縮され、さらにその機能を如何に
規格に反映するかが鍵となる。

①徐放性製剤 (経口投与製剤) の設計 (設計
及び評価に関するガイドラインより)

徐放性製剤の設計及び評価に関するガイ
ドラインには、下記の製剤設計の評価項目が
あげられており、重要な項目である。

- a) 対象薬物の薬力学的特性、生物薬剤学的
特性、化学的物物理学的特性
- b) 製剤の消化管内移動性
- c) 消化管内の生理学的特性
- d) 最終製剤からの放出特性 (攪拌力、機械
的崩壊力、消化された内容物の量、構成
成分、
pH、表面張力、粘度などの影響の調査)
- e) 放出特性が吸収に与える影響

②機能を規格に反映するためには下記の項
目に留意する必要がある：

形態：微粒子、フィルム、ゲル、固体分散体
放出制御：ワックス・不溶性基剤、ゲル形成
高分子基剤、腸溶性基剤、溶解型と分散型、
吸収部位と移動時間

放出パターン：侵食型 (シングルパルス)、
マルチプル型 (マルチパルス)、非崩壊型

(4) 修飾型放出経口固形剤の試験法・評価
項目

放出制御製剤の基本的なメカニズムは、拡散または溶解による制御と、膜透過性制御に大別され、それらを組み合わせて最適な溶出特性を得るために処方と製造方法が決定される。即放性製剤と違い、単に製剤からの薬物放出特性のみではなく、製剤自体の消化管内挙動の制御を含めて、製剤設計されているため、修飾型放出経口固形剤の品質評価は、溶出だけでなく機能性を含めた製剤性能試験が必要となる。従って、製剤設計時には、放出制御の機能も十分に評価できる試験法について吟味しておくことが必要である。溶出試験以外の評価の方法としては、例えば、不溶性膜からの拡散に基づいた放出制御製剤であるならば、メカニズムの中心である拡散を決定する成膜の状態を膜厚、密度、孔径など、また、不溶性マトリックスからの薬物の溶解・拡散が律速であるならば、マトリックス中での薬物の結晶状態やマトリックスの密度など、製剤の機能と直接的に結び付けられる評価方法を適切に選択して用いることが重要である。

制御機能の評価項目例

マトリックス型制御システム

- ・ マトリックスの密度
- ・ 空隙率
- ・ マトリックスへの液の浸透速度
- ・ 水路の分布
- ・ 薬物の存在状態（結晶性）
- ・ 界面からの距離 = (顆粒の) 粒度
- ・ マトリックスの強度

膜制御型システム

- ・ 膜厚
- ・ 膜の密度
- ・ 孔径、孔密度
- ・ 界面からの距離 = (顆粒の) 粒度、芯顆粒の粒度
- ・ 内部の薬物の存在状態（結晶性）
- ・ 形状（凹凸、球形度）

修飾型放出経口固形剤の品質規格として、有効性・安全性に関わる薬物放出機能性、溶出試験（薬物吸収）、含量、含量均一性、安全性に関わる分解物、有効性・安全性には直

接関わらないが間接的に前記の規格項目に影響を与える可能性のある水分などがある。試験法開発において重要なことは、有効性・安全性の評価に耐えるような妥当性 (Validity) を持たすことである。溶出試験、含量、分解物、水分などの化学的試験法は、製品評価を直接的に表すので妥当性を与えるのは比較的容易である。直接的であれば“規格にあてはまらない”などの問題はすぐ顕在化しプロセス管理にただちに feedback できる。放出機能性の試験法としては、溶出試験測定そのものにはリスクは少ないが、製造プロセスの管理が難しいものは開発時あるいは変更時に重要な単位操作ごとに製造プロセスを評価すべきである。溶出試験だけでは、試験の妥当性を持つ範囲が限られるなど試験結果と製品品質評価が連動しにくい場合も考えられるので注意する必要がある。製造プロセスが薬物の放出機能性に影響を与える場合は、製造プロセスの管理が重要であり、通常の生産管理においても変更管理においてもリスクが高く、慎重に評価方法を選択しなければならない。規格の項目及び許容範囲は製造プロセス開発とともに設定されるので、プロセス変更においては開発段階での規格の設定根拠の立ち回り検討を要する。有効期間内の品質保証をする上で安定性試験は重要であり、放出機能性、含量、溶出、分解物などの経時変化は開発段階で安定性試験により評価されるべきである。そして試験法開発において重要なことは、有効性・安全性の評価に耐えるような妥当性 (Validity) を持たすことである。溶出試験、含量、分解物、水分などの化学的試験法は、製品評価を直接的に表すので妥当性を与えるのは比較的容易である。直接的であれば“規格にあてはまらない”などの問題はすぐ顕在化しプロセス管理にただちに feedback できる。放出機能性の試験法としては、溶出試験測定そのものにはリスクは少ないが、製造プロセスの管理が難しいものは開発時あるいは変更時に重要な単位操作ごとに製造プロセスを評価すべきである。有効期間内の品質保証をする上で安定性試験は重要であり、放出機能性、含量、溶出、分解物などの経時

変化は開発段階で安定性試験により評価されるべきである。また実生産の変動をモニターする上でも変更においても安定性試験は重要である。変更による品質の経時変化は当初の開発データではカバーされずに予測することが困難なこともあるので適切な安定性試験で変更後の品質を確認することが重要である。新たな分解物に関しては安全性の評価が重要である。そして修飾型放出固形剤の機能性を示す指標としている溶出性能は薬物吸収特性に直接影響するため変更管理においては、これらの機能性評価を安定性試験に組み込むことは必須事項である。

6. 修飾型放出経口固形剤の評価試験

薬物が製剤から放出され、吸収された後の体内動態においては、剤形による差異はないと考えられることから、修飾型放出経口固形剤の機能評価では、製剤から放出されるまでの過程が重要であり、薬剤学的価値を決定することになる。修飾型放出経口固形剤の開発では、通常、速放性製剤における十分なデータの蓄積がある場合がほとんどであると考えられるので、その管理においては、即放性製剤のデータが及ばない部分、すなわち製剤から薬物が放出されるまでの機能に特に重点を置く必要があり、そのうえで総合的な製剤の管理が行われるべきである。この機能は、徐放性の設計そのものであり、例えば、製剤からの薬物放出が拡散律速で制御されているのならば、溶出する間の拡散が一定の状態で行われていることの管理が品質保証につながる。また、放出制御以外の機能も併せ持つことによって効果を発揮する製剤の場合には、その点についても品質管理の対象とすべきである。このように、修飾型放出経口固形剤の管理では、製剤からの溶出の評価に加えて、溶出するに至るまでの制御段階を何らかの指標によって試験・評価することが重要である。

(1) 修飾型放出経口固形剤の変更管理上の特徴

一般に、即放性製剤と比較すると設計が緻密である修飾型放出固形剤の変更は、積極的理由で行われることが少なく、薬物放出に影

響を与えるような添加物の添加量やグレードの大幅な変更に至っては、ほとんど行われることはない。修飾型放出固形剤の変更では、むしろ、製造場所、製造スケール変更など、焦点を絞りにくい変更を行う機会が多いものと思われる。このような修飾型放出固形剤の変更に関する特徴からも、溶出試験による評価と併せて、製剤機能上の本質的な変化を捉えるために、別の側面から製剤の品質を評価できる試験法が確立されているべきである。

(2) 修飾型放出経口固形剤を評価するための測定項目

品質管理における溶出試験の重要性：経口固形剤の品質管理と変更管理においては、変更前後の規格適合性の検証が必須であるが、溶出特性の同等性の確保が特に重要である。そのためには、溶出規格の妥当性と同等性を評価できる溶出試験法を有していることが必要となる。特に、修飾型放出経口固形剤においては、*in vivo*と*in vitro*における溶出挙動の相関性 (IVIVC) を評価できる溶出試験を有していることが重要な要求事項となる。経口固形剤においては、主薬の溶解性と吸収・透過性が体内動態に影響することから (例えば BCS 分類)、主薬の物性と生物学的利用能に関わるパラメータを基に、修飾型放出経口固形剤の処方設計と品質設計が行われる。そのため、修飾型放出経口固形剤の開発と製品化の過程では、IVIVC に立脚した溶出試験の開発と確立が必須である。特に初期の開発における、主薬特性 (溶解性・透過性) に対応した放出制御メカニズム選択と処方設計においては、適した溶出試験の開発が鍵となる。そのため、溶出メカニズムの違い、例えば *swellable*, *floatable*, *swellable + sticking*, *erosion*, *osmotic pump* などの錠剤の物理特性と *hydrodynamic* な挙動の結果として具体化される放出制御メカニズムを識別できること、所望する血中動態パラメータを達成するための処方 (配合組成とプロセス) を識別できる試験法であることが目標とされる。そして、候補処方の *in vitro* 溶出データとヒトの *in vivo* における予測あるいは直接の BA パラメータとの相関性、あるいは

どの程度それらを反映するかに着目した試験法開発が行われる。理想的には、Fig. 1に示すような相関性を有する溶出試験であることが望まれている。

このような試験法を利用した候補処方を選択と critical manufacturing step の開発が行われているとき、この溶出試験は、品質管理の強力なツールとなるほか、開発全体を通して得られる製品品質、特に溶出の規格設定の根拠が、製品の品質管理の基点となる。すなわち、溶出制御に寄与する賦形剤の種類と組成、混合、造粒、コーティング工程などの運転パラメータについての optimization の妥当性が、溶出の規格という形で、最終品質の到達点である血中動態パラメータにつながることになる。そして、修飾型放出経口固形の原材料、プロセスなどの変更管理は、このような適切な IVIVC を反映する試験法と開発過程で得られた規格とプロセスの設定根拠データを基におこなわれるべきである。

加えて、溶出は、主薬と添加剤の物理化学的加工と、その結果具体化される形態によって制御されている。そのため、それらの物理化学的特性値、形態に関わるパラメータなどを一定の範囲で管理することが、製品のロット内、ロット間で均一性あるいは一貫性を確保する重要な因子となる。例えば、matrix の疎水性/水浸透性に関わる圧密度や基材高分子添加剤の分子量分布、水浸透時の膨潤挙動やゲル強度、錠剤硬度、コーティング膜表面の平滑性あるいは膜厚みと付着性などは、重要工程における均一性と再現性の指標となるデータである。このような機能評価が、開発データから得られる溶出規格の justification と関連づけられて管理項目となっているとき、これは、製品の品質管理と変更前後の溶出特性の同等性を主張する一つの手段となると考えられる。

以下に、溶出試験と機能評価の具体的な考え方や実施例を示す。溶出試験については、通常の緩衝液（例えば、日局 1 液や 2 液、適当な無機塩類からなる緩衝液）、規定された機器（溶出試験機など）を用いて行われる試験に限定するとした場合、試験の目的（薬物溶出の pH 依存性など）を明確にし、他の要

因（例えば、製剤のベッセル表面への接着など）の影響が少ない試験法をデザインすべきである。

薬物放出制御に加えて、製剤自体の消化管内挙動制御技術を組み合わせて設計されている放出制御製剤においては、その挙動制御機能を評価するための試験法を確立する。例えば、吸収部位を制限するために消化管粘膜付着性を利用するのであれば、その付着性を評価するための妥当な試験法と規格幅を設定する。その前提として、該当する製剤における IVIVC の確立に際しては、これら溶出特性と消化管内挙動特性の両パラメータを反映したものであることが確認されているべきである。以下に、消化管内挙動制御メカニズムとその試験法の例について示す。

a) 粘膜付着型製剤

In Vitro and In Vivo Adhesion Testing of Mucoadhesive Drug Delivery Systems

R. Bala Ramesha Chary, G Vani, and Y. Madhusudan Rao

Drug Development and Industrial Pharmacy, 25(5), 685-690 (1999)

この報告では、各種ポリマーと薬物の混合物を造粒、打錠して付着性錠剤を調整し、粘膜付着性の指標として、剪断応力測定、ヒツジの単離腸管を用いた剥離力測定を測定している。その結果、剪断応力測定では、hydroxypropyl methylcellulose K4M (HPCM K4M)、hydroxypropyl methylcellulose 100cps (HPMC 100cps)、carbopol-934、polyvinylpyrrolidone (PVP)、guar gum、および sodium carboxy methylcellulose (Na CMC) の順に強い付着性を示し、HPCM K4M では pH 5 と 6 の間で最も強い付着性を示した。剥離力測定の測定では十二指腸、空腸、回腸の順に強い付着性を示した。BaSO₄ 製剤を用いた *in vivo* の実験では、経口投与後 8 時間後においても粘膜付着性を示した。胃を通過した後は、腸溶性コーティングの影響は認められなかった。

b) 胃内浮遊型製剤

The Bilayer Floating Capsule: A Stomach-Directed Drug Delivery System for Misoprostol

Marianne Oth, Michel Franz, Jacques Timmermans, and Andre Moes
Pharmaceutical Research, 9(3), 298-302
(1992)

2層浮遊カプセルは、胃内容物上に製剤を浮かせておくための層と薬物の徐放層とからなる。

この報告では、胃内での浮遊能力の指標として、カプセルを緩衝液に沈めた状態で resultant-weight を測定している。また、崩壊試験器を用いて浮遊層と徐放層の接着強度の確認を行っている。

7. 経口放出制御型製剤の製造法による分類と製造例

製造法の変更管理と品質保証に関連する点を考慮すると、多くの経口放出制御型製剤においては、制御の基本的なメカニズムである 1)マトリックス拡散制御型と 2)膜透過制御型に分類されると思われる。徐放性製剤とは放出パターン概念が異なるパルス型放出製剤についても製造法の基本を考慮すれば 1)、2)もしくは 1)、2)を併せ持つ製剤とも考えられる。

このような放出制御を施された錠剤又はカプセル剤が一つのユニットとして消化管内を通過する剤形であればシングルユニット製剤となる。また放出制御を施された顆粒、それらを充填したカプセル剤や消化管内で徐放性顆粒として崩壊分散する錠剤などはマルチプルユニット製剤と呼ばれる。いずれの製剤においても通常の経口製剤以上に製造プロセスにおける管理・評価が重要となる。

マトリックス拡散制御型における薬物の放出率は時間の平方根に比例し、膜透過制御型における薬物放出速度はゼロ次で時間に比例する。経口投与された製剤は、消化管を移動しながら薬物を放出する。放出された薬物は、消化管壁に移動し、消化管粘膜により吸収された後、血流に乗って全身に運ばれる。この間の薬物の放出や吸収は、薬物や剤形の性質に応じて、pHの変化や蠕動運動のような消化管内の諸要因の影響を受ける。経口製剤の薬物放出制御は、消化管内の諸要因を巧みに利用または回避することによって、予め設

定したパターンに従って薬物を精密に放出し、望ましい薬物血中濃度を得るように設計されている。

経口投与された薬剤は、胃で2～6時間、小腸で3～10時間滞留した後大腸へ移動し、通常1日後には排便により体外に排出される。即放性固形経口製剤は、胃で崩壊または溶解して、速やかに薬物を放出する。腸溶性製剤は胃内では放出せず、小腸に移行して中性付近のpHで薬物を放出するのに対して、経口放出制御型製剤では、胃・小腸を通して徐々に薬物を放出する。そのため薬物吸収は主に小腸で、また薬物によっては大腸でも吸収がおこることから、特に胃排出と小腸内移動が製剤設計上重要であり、製剤の消化管内移動時間と製剤からの薬物放出パターンの両者を考慮した経口放出制御型製剤が開発されている。

主な製造法の例として、①ワックスマトリックス型製剤と②不溶性ポリマーコーティングによる膜透過制御型製剤をあげる。

①ワックスマトリックス型製剤（錠剤）

ワックスマトリックス型製剤における薬物放出速度に及ぼす諸要因としては、一般にマトリックス基剤の種類と量、薬物の粒度、添加剤、製造機械、製造工程、製造条件などが考えられる。これらの要因がマトリックス中への溶出液の浸透速度、水路の分布、溶出中に新たに形成される水路の曲路率などに影響して溶出が制御されると考えられる。典型的な製造フローを次の Fig.2 に示す。マトリックス基剤については、有機溶媒又は水混合溶媒中に懸濁液又は乳化液として造粒時のバインダーとして用いることも可能である。

製造場所変更に伴う技術移転、外的要因が絡む原材料の銘柄、グレードの変更を仮定すると、例えば①ワックスマトリックス型製剤（錠剤）の品質に係ると考えられる主な変動要因として Table 1 のようなことが想定されるであろう。

②不溶性ポリマーコーティングによる膜透過制御型製剤（徐放性顆粒を充填した硬カプセル剤）

膜透過制御型製剤における薬物放出速度に及ぼす諸要因としては、皮膜組成、皮膜の厚さ、芯粒子の粒径、形状の不均一性、製造機械、製造工程、製造条件などが考えられる。これらの要因が皮膜におけるポリマー密度、空隙率・多孔度に影響して薬物の皮膜中の拡散速度を制御する。典型的な製造フローを次の Fig.3 に示す。製造場所変更に伴う技術移転、外的要因が絡む原材料の銘柄、グレードの変更を仮定すると、例えば②膜透過制御型製剤の品質に係ると考えられる主な変動要因として Table 2 のようなことが想定される。

8. 修飾型放出経口固形剤の変更管理と評価方法

変更管理は開発段階、実製品化後の段階（実生産場所・実生産機で製造条件を確定して行う予測的バリデーション後の段階）、その後の工程改善や製造量が増加したことに対応する段階で行われる。変更する際には、後発品生物学的同等性ガイドライン（GL）、処方変更GL、含量の異なる製剤のGL、剤形追加GLに従って変更管理を行うことになる。しかし、企業においては一般に、変更はGMP管理下で自社担保のデータ内での変更が中心となり、一変申請を伴う変更は一般には行われていないのが現状と思われる。その変更管理は、溶出試験のデータを中心とした規格試験結果が変更前後で差のないことを確認してなされている。この時の変更管理は、全く同じ品質の製剤を製造するための技術移転に必要な検討項目と同じと考えられる。研究段階から実生産段階への技術移転、同じ工場内での技術移転、自社での違った工場への技術移転、他の会社の工場への技術移転がある。検討する要素は、人、技術報告書、施設、支援システム、装置・機械・機器、原薬、原材料（原薬、賦形剤、結合剤、流動化剤、水、溶媒、空気、滑沢剤、コーティング剤、包装材料、など）、製剤、製造（粉碎、混合、造粒、乾燥、打錠、コーティング、カプセル充填、他）、包装、分析、倉庫、流通、環境などである。

一般に企業では、特別の理由がない限り承認後には経口徐放性製剤の処方の変更は行

われない。それは経口徐放性製剤の場合には特に、変更前後で生物学的に同等な結果を得ることが困難なことに起因している。特別な例とは、BSE問題に係る副原料を用いていた場合や、当該副原料の入手が困難になった場合がある。現実には、既承認事項内での添加剤のメーカーやグレードの変更、製造場所の変更、バッチサイズの変更、製造機械の変更、製造法の変更などが行われていると予想される。より詳細には以下のような流れで変更がなされている、或いは予想されている。つまり、徐放性製剤の機能・生物学的利用率に影響を与える重要因子の把握がなされ、バリデーションデータを取得し、各種規格が設定され製造方法のプロセスコントロールがなされて実生産に入る。その後、製造量の増大に伴う製造機械の増加、製造部屋の増設、製造機械の更新、部品の更新などでの変更管理が行われる。他には、原薬メーカーの変更、副原料の変更（グレード、購入メーカー）、仕込量、操作条件、溶媒の量と比率、製造実績を積んでのプロセスの条件最適化（温度条件、湿度条件、乾燥時間、噴霧時間、コーティング時間、風量、水分含量、粒度分布など）、包材、製剤の保管、保管容器、包装形態、中間製品の保管と移送など。さらには担当者の交代、製造場所変更、製造事業所変更、外部委託、製造を支援するシステムの変更、洗浄方法の変更（製造室、機械、機器類）など。

（1）変更の動機と品質に影響する変更点

実際の変更における品質を考察するため変更の動機、1 次的な変更点とそれから派生する 2 次的な変更点を考える。製造所変更など 1 次変更点だけでは具体的な製品品質への影響を予測することは困難であり、製造プロセスにおいて品質に影響する具体的な 2 次変更点を洗い出すことが重要となる。

変更の動機は技術進歩によるもの（例：より安定な、工程管理のやり易い製造工程への変更、既成試験法と同等な性能を持ち時間が短縮できる分析法への変更）、経済的効率によるもの（例：需要増加のため生産スケールの拡大変更）、企業戦略によるもの（例：社内製造を委託製造に変更、物流事情による生産の海外移転）、新しい規制あるいは原料仕入れ

先によるもの(例:原薬メーカーの製造事業所変更、賦形剤メーカーの製造プロセス変更) 変更がなされる場合、ある程度の具体的変更点が推察できることもあるが、実際には意図する変更点以上に2次変更点が広がるのが少なからずある。このため現在の製品の製造に関する管理情報のみでなく開発データにもどって変更提案を検討し評価する必要がある。また、製造プロセス、製造機器の変更さらに異なる製造管理システムをもった事業所へ移転する場合は十分な検討が必要である。長期にわたって同一メーカーのものを使ってきた場合、個々の製品にどのような規格が必要であるかを認識しないで仕入れ先を局方等の規格のみでもって変更した場合、製造性、時には最終製品の品質に大きな不具合を生じることがあるので注意を要する。

1 次変更点(変更の動機:下線付き)と品質に影響する2次変更点例は

- a. 処方技術革新—処方、原材料、製造機器、etc
 - b. 製造技術革新—製造プロセス、処方、製造機器、製造施設、etc
 - c. 製造規模拡大縮小—製造機器、製造プロセス、製造事業所、etc
 - d. 製造事業所変更—製造事業所、品質保証システム、技術移転、製造規模、製造プロセス、etc
 - e. 原材料変更—原材料供給事業所、原薬品質、出発原料品質、処方、etc
 - f. 試験技術革新—規格試験法、試験室、etc
- のようになるが品質に直接影響を与える要

因まで考慮したうえで変更を遂行すべきである。

E. 修飾型放出経口固形剤の変更管理の結論

修飾型放出経口固形剤についての研究開発過程からの知識により製造管理がいかに行われるかを製造プロセスと評価法の関わりから変更管理のための重要点を考察した。また規格試験の項目から、試験そのものからの評価リスク、製造からの製品品質リスクを考え、さらに製造管理の視点から変更管理の運営について考察した。変更管理は規格試験のみからでなく、既存製品が如何に開発され品質保証をされているかにち帰り、当該変更を含め全体を再評価して行われるべきである。有効性、安全性から、固形製剤の変更における重要点は薬物吸収、均一性、分解物並びに意図した薬剤の機能保持である。これらの薬剤特有の要因を変更の動機からの1次要因だけでなく品質に直接影響する派生要因をすべて考慮し変更を管理すべきである。

F. 研究発表:

なし

G. 知的所有権の取得情報:

なし

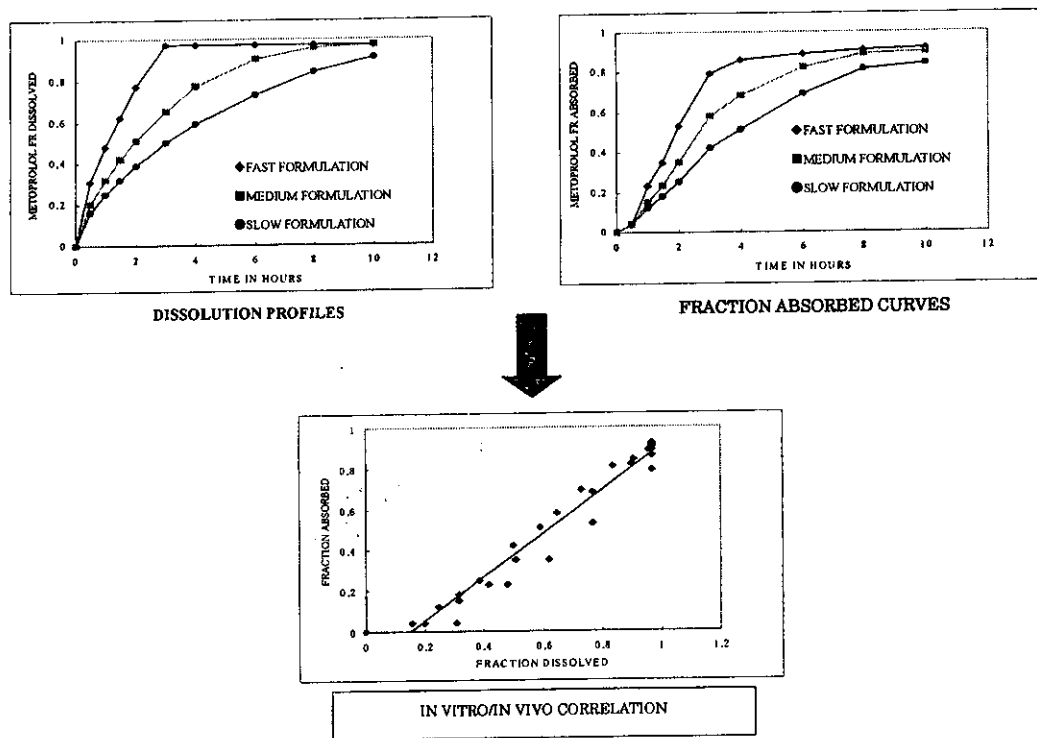


Fig.1 *in vitro* / *in vivo* 相関の開発 (,Regulatory perspective on *in vitro* / *in vivo* (bioavailability) correlation, Venkata Ramana S et.al, J Controlled Release 72 (2001) 127-132 fig2 を改編))

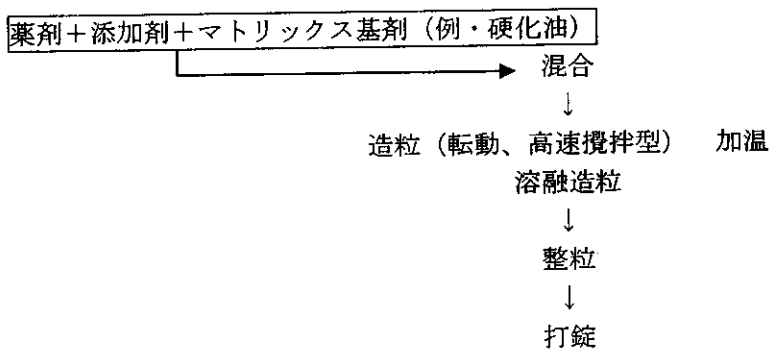


Fig.2 ワックスマトリックス型製剤の典型的な製造フロー

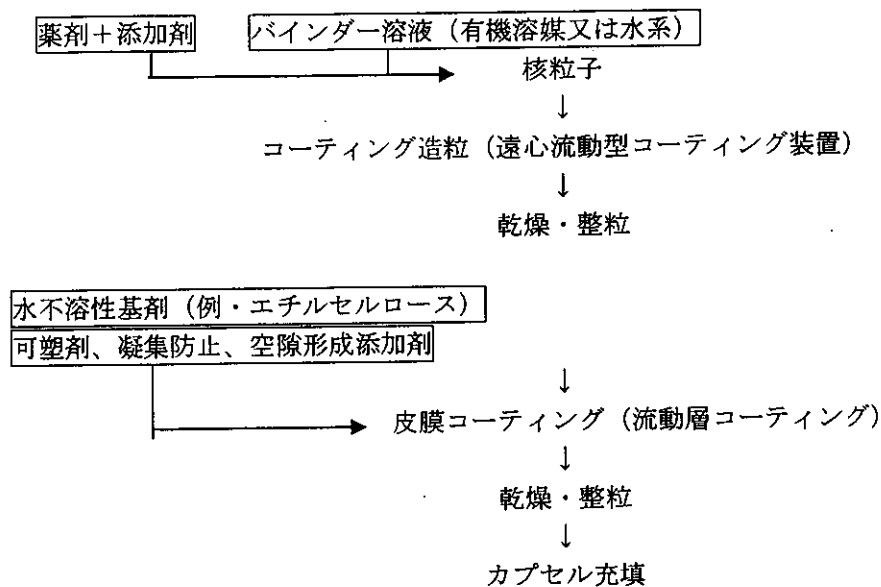


Fig.3 膜透過制御型製剤の典型的な製造フロー

Table 1 ワックスマトリックス型製剤の品質に係ると考えられる主な変動要因

	変更する項目	変動要因	製造・品質に対する影響
材料	マトリックス基材 (ワックス) の銘柄又はグレード	成分組成、粒子径、密度	<ul style="list-style-type: none"> ・ 熔融造粒における温度条件 ・ 溶媒への乳化・懸濁条件 ・ 溶出挙動
	マトリックス基材以外の添加剤の銘柄又はグレード	純度、粒子径、密度	<ul style="list-style-type: none"> ・ 造粒における操作条件 ・ 製剤における水路への影響
場所	製造場所	温湿度の差に由来する原材料の保管条件	<ul style="list-style-type: none"> ・ ワックス類の物理化学的変化 (結晶転移)
機械	造粒機 (ミキサー: 転動型、高速攪拌型)	容器内部の形状、攪拌羽根の形状・位置、チョッパー ミキサー容量 (装入量の変更)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 造粒における操作条件 (回転数、時間、加温) ・ 錠剤硬度、溶出挙動
	整粒 (ミル)	機種、スケール	<ul style="list-style-type: none"> ・ 顆粒の粒度分布 → 打錠工程の操作条件 ・ 錠剤硬度、溶出挙動
	打錠	機種 (圧縮機構の相違)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 操作条件 (打錠圧、回転数) ・ 錠剤硬度、溶出挙動

Table 2 膜透過制御型製剤の品質に係ると考えられる主な変動要因

	変更する項目	変動要因	製造・品質に対する影響
材料	核粒子の銘柄又はグレード	球形度、粒度分布、密度、顆粒強度	造粒における操作条件 → 表面湿潤度
	球形造粒におけるその他の添加剤の銘柄又はグレード	粒度分布、密度	造粒における操作条件 → 表面湿潤度、乾燥後の顆粒の表面（平滑性）
	水不溶性基材の銘柄又はグレード	組成、分子量分布	コーティング液粘度、コーティング膜表面への影響
	その他のコーティング基材	粒度分布、密度	上に同じ
場所	製造場所	<ul style="list-style-type: none"> ・ 温湿度の差に由来する原材料の保管条件 ・ 製造の際の導入空気（湿度） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 高分子の物理的変化？ ・ CF 装置、流動層の操作条件 → コーティング膜への影響
機械	遠心流動型コーティング造粒機	導入エア温度、風量、スリット・エア風速、スプレー位置、スプレー圧、送液速度、ローター回転数、ミキサー容量（装入量の変更）	<ul style="list-style-type: none"> ・ 製造過程における顆粒表面湿潤度、液滴径に影響 ・ 球形顆粒の密度、表面状態に影響 → コーティング膜層に影響
	流動層コーティング	導入エア温度、風量、スプレーノズルの機種・位置・高さ、噴霧圧、噴霧パターン（噴霧角度）、目皿板、フィルター スケール：装入量	液滴径 噴霧液粘度 粒子と液滴の距離
	カプセル充填機	充填機構	溶出への影響は小

APPENDIX

I 経口放出制御型製剤の分類と事例

変更を管理することを念頭に、修飾型放出経口固形剤を放出制御の特性から分類し、徐放性などの薬物放出制御に関する修飾機能について、薬剤特有の要因を変更の動機から品質に直接影響する派生要因について薬剤特有の要因について考察する。変更管理は規格試験のみからでなく、固形製剤の変更における薬物吸収、均一性、分解物に加えて、既存製品が如何に開発され品質保証をされているかに立ち帰り、当該変更を含め全体を再評価して行われるべきである。

I-(1) 薬物拡散制御の設計による分類

経口製剤の放出制御は、薬効の持続化、放出速度の制御 (rate-controlled delivery system) を目的とした製剤技術の開発が中心であり、マトリックス型あるいは浸透圧ポンプ型などさまざまな方法論や技術が考案されて、これらの技術をもとにした徐放性製剤が薬物療法に使用されている。

① マトリックス型制御システムについて

薬物の放出制御のためには、ワックスや不溶性高分子高分子のような不溶性基剤、ゲル形成高分子基剤、腸溶性基剤が使用される。製剤中の放出制御系である高分子マトリックス中の薬物濃度が飽和濃度以下の溶解型と飽和濃度以上の分散型との2つのタイプに分けられる。また、マトリックスが崩壊するか否かによっても分けられる。

a) 浸食型システム：薬物がゲルマトリックスから放出するシステムで、マトリックス自体が浸食するシステム

b) 非崩壊型システム：不溶性高分子のマトリックスから薬物が放出するシステム
分散型で、非崩壊型の場合、高分子マトリックスからの薬物放出は時間の平方根に比例する。一方、溶解型の場合には薬物放出は時間経過に従って減少し、一定の薬物放出速度を維持することはない。

② 膜透過制御システムと事例

放出制御膜によって包み込まれた内部の薬物が膜を通過して外部に放出される。製剤内部の薬物が飽和溶液と固体の共存するような系で、制御膜内外の薬物の濃度勾配が常に一定となれば放出速度は時間によらず一定の零次放出となる。製剤からの薬物の零次放出によって有効血中濃度を継続して維持することができる制御システムである。可溶性皮膜を使用し、膜の厚さが異なる顆粒を混合して目的の放出プロファイルを得る製剤もある。また、半透膜を利用した浸透圧ポンプシステムがある。

a) 浸透圧ポンプシステム (オロス) :
Products Incorporating ALZA's OROS® Technology

<Alpress・LP (prazosin)> once-daily extended-release tablet sold in France for the treatment of hypertension.

<Cardura® XL (doxazosin mesylate)> sold in Germany for the treatment of hypertension.

<Concerta® (methylphenidate HCl) CII> once-daily extended-release tablet for the treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in patients age six and older.

<Covera-HS® (verapamil)> a Controlled Onset Extended Release (COER-24・system for the management of hypertension and angina pectoris.

<Ditropan XL® (oxybutynin chloride)> extended-release tablet for the once-a-day treatment of overactive bladder characterized by symptoms of urge urinary incontinence, urgency and frequency.

< DynaCirc CR® (isradipine) > once-daily extended-release tablet for the treatment of hypertension.

< Efidac 24® (chlorpheniramine) > over-the-counter extended-release tablet providing 24-hour relief from allergy

symptoms and nasal congestion.

< Glucotrol XL® (glipizide) > extended-release tablet used as an adjunct to diet for the control of hyperglycemia in patients with non-insulin-dependent diabetes.

< Sudafed® 24 Hour (pseudoephedrine) > over-the-counter nasal decongestant for 24-hour relief of colds, sinusitis, hay fever and other respiratory allergies.

< Procardia XL® (nifedipine) > extended-release tablet for the treatment of angina and hypertension.

< Volmax® (albuterol) > extended-release tablet for relief of bronchospasm in patients with reversible obstructive airway disease.

b) 薬物を含んだビーズまたは顆粒をコーティングし、膜を介して放出制御するシステム Meter-Release® (KV Pharmaceutical 社)

I-(2) パルス型薬物放出製剤（時間的な放出制御）の分類と事例

合理的な経口薬物療法を可能とするために、放出開始時間を制御するシステム(time-controlled delivery system)に関する研究が行われている。時間薬物治療学(Chronopharmacotherapeutics)に関連して放出開始時間を制御する製剤技術について述べる。

理想的な薬物の放出制御は、生体内外の物理信号や化学信号に反応して薬物放出を時間的に制御できることである。パルス型薬物放出製剤は、生体から薬物を必要としているという情報が入った時に、パルス型に薬物を放出する製剤である。パルス型の薬物放出は、シングルパルス型とマルチパルス型の2つのタイプに分けられる。シングルパルス型の薬物放出製剤は、1度だけ製剤が崩壊して薬物を放出する。マルチパルス型の薬物放出製剤は、製剤が可逆的に変形して、繰り返し、薬物を何度も放出する製剤である。薬物が生体に対して必要であるという情報には、2つのタイプがあり、1つは投与後の製剤外部の温度やpHのような環境変化が情報になる場

合であり、もう一方は、製剤投与後の時間情報である。前者は、先の経口コントロールドリリース型の薬物放出製剤において、多くのケースで使用されている。一方、後者は薬物の投与時間（時期・時刻）に関する時間薬理学(chronopharmacology)や時間治療学(chronotherapeutics)の概念に基づいて、薬理作用の時間的変動を明らかにして、薬物の効果的な投与時間の設定や副作用軽減を目指した投与法の開発などの時間療法として重要な考え方である。修飾型放出経口固形剤の薬物放出においては、マトリックスや高分子皮膜による方法が広く普及されているが、パルス型薬物放出においては、生体の要求に応じてパルス型に薬物を放出する。また、以下のように分類することができる。

① パルス型薬物放出製剤（時間的な放出制御）の機作による分類

- a) シングルパルス型薬物放出製剤
- b) マルチパルス型薬物放出製剤
- c) pH に応答した変形を利用した薬物放出制御
- d) 温度に応答した変形を利用した薬物放出制御
- e) 化学物質に応答した変形を利用した薬物放出制御
- f) 酵素反応を利用した薬物放出制御
- g) ゲルの膨潤崩壊による薬物放出制御

② パルス型薬物放出製剤の時限放出技術による分類と事例

パルス型薬物放出製剤の薬物放出の特徴は、服用後一定の時間は放出しない時間帯(ラグタイム)が存在し、その後パルス型(又は所定の速度)で薬物を放出する点である。このような時限放出技術の開発においては、薬物放出のラグタイムを作り出すことと、その後の速やかなパルス型の薬物放出を達成する技術の開発である。これらの技術は、放出原理に従って以下の4つに分類される。

- a) 膜崩壊型: Time-Controlled Explosion System(TES) (藤澤薬品工業で開発された崩壊型時限放出システムであり、水不溶性高分子膜、水分を吸収する膨潤剤層、薬物層、芯粒)

Pulsatile 放出錠 (田辺製薬で検討された有核錠型の時限放出システム)

Time-Controlled Release Capsule (京都薬科大学検討)

- b) 膜離脱型 : Pulsincap (イギリスの SchererDDS 社が開発した時限放出システム) 水不溶性のポディーにハイドロゲル性プラグが付いており、さらにそれを水溶性キャップで覆ったカプセル。キャップが胃液で溶解した後、プラグが膨張してポディーから弾き飛ばされ、薬物の放出が開始される。本システムの時限放出機能はヒト消化管内において in vitro - in vivo 相関が得られている。

Chronset system (米 ALZA 社で開発された、浸透圧を利用したカプセル型時限放出システム)

- c) 膜溶解型 : TIME CLOCK System (イタリアの ZambonGroup で考案された時限放出システム)

CHRONOTOPIC System (イタリアの Pavia 大学で開発された表面浸食型の時限放出製剤)

HEC 有核錠 (熊本大学で考案された有核錠型の時限放出システム)

- d) 膜透過型 : Sigmoidial Release System (SRS、田辺製薬で開発された顆粒タイプの時限放出システムであり、ユニークな機作により長いラグタイムとシグモイド状の放出パターンを示す。)

II 修飾型放出経口固形剤の剤形的分類

修飾型放出経口固形剤の変更管理を考える場合、放出のメカニズムとは別の観点から分類することも必要であると考えられる。特に剤形や製造方法 (例えば顆粒を製した後の圧縮工程の有無等) を考慮した分類は重要である。剤形では、製造時に打錠のような圧縮工程のない顆粒状製剤 (カプセルも含む) か、圧縮工程のある錠剤状製剤に分類される。さらにそれぞれの場合に、構成成分として単一成分か放出速度の異なる異質成分の組合せをしているかにより分類できる。

外観的なものでなく、投与した後の放出段階での形状に注目すると、多数の顆粒に分散す

るマルチプルか (胃からの排出時間等の影響を受けにくい)、錠剤等の形のまま放出が持続するシングルユニット (マルチプルより小型にできる) により分類することができる。

- ① スパンスル (Spansules) : カプセル中に、数種類の速溶性と徐放性の顆粒が充填されている。それぞれのタイプの顆粒からの薬物の放出速度が異なるため、比較的一定した血中濃度を維持することができる。
- ② グラデュメット (Gradumets) : 多孔性のプラスチックの格子間隙に薬物を満たしたものである。拡散により薬物が放出される。
- ③ ワックスマトリックス (Wax matrix) : 薬物を脂肪やロウに溶解または懸濁して錠剤化したもの。
- ④ レペタブ (Repetabs) : 内核錠には腸溶性皮膜または徐放性皮膜を施してあり、外層は糖衣をほどこした錠剤である。内相の錠剤は小腸に移行した後に、徐々に薬物を放出する。
- ⑤ スパスタブ (Spacetabs) : 速溶性と徐放性または腸溶性の顆粒の混合物を錠剤化したもの。
- ⑥ スパントブ (Spantab) : 速溶層と徐放層の 2 相または 3 相にわけて錠剤化したもの。
- ⑦ ロンタブ (Lontab) : 内層を徐放性に、外層を速溶性で錠剤化したもの。

III その他、補足資料 : 経口徐放性製剤の評価に関する事例

製剤開発においては、各種因子が変動してもできるだけ製剤の放出特性に影響を与えないような製剤の設計が図られている。つまり、生物学的利用能、経口吸収性が変動しないような製剤設計が試みられている。下記に経口徐放性製剤の評価に関する 4 つの事例を補足資料として示した。

徐放性製剤の設計思想により、機能性に関わる要因が変わるので、それぞれについて検討する必要がある

- ① 経口徐放性製剤の粒子設計 (小林征雄)
遠心流動コーティング装置 (CF

Granulator) を用いて、球形の核顆粒に主薬層を付着させ、この上に疎水性ポリマー層をコーティングしたマルチプル型量的放出制御製剤を開発した。

a) <工夫した点>

1) 溶出に与える消化管運動の影響を小さくする工夫として以下を考慮した。

- ・疎水性皮膜による溶出制御
- ・溶出の非 pH 依存性化、溶出の界面活性剤非依存性化、溶出の攪拌速度非依存性化
- ・食事の影響の非依存性化
- ・バースト的放出の防止化

2) 胃内滞留時間のバラツキを小さくする工夫として以下を考慮した。

- ・マルチプル型
- ・芯粒子、皮膜組成の選択

b) <薬物溶出のメカニズム>皮膜内部と溶出液中との濃度差による。

c) 製造法として以下の項目が検討されている。

製造機械、製造工程、製造条件
皮膜の厚さ、芯粒子の粒径、形状の不均一性

d) 皮膜素材として以下のものが検討されている。

エチルセルロース、硬化油、オイドラギット、酢酸ビニル

e) 徐放性製剤の溶出の考察がなされている。

0 次型、1 次型、 \sqrt{t} 型、ラグタイム後のパルス放出型など

f) 疎水性皮膜の実例として以下の例があげられている。

- ・エチルセルロース
- ・ワックス溶融コーティング
- ・オイドラギット RS (アクリル系の合成ポリマー)

g) 多孔性皮膜を製造するための工夫として以下の検討がなされている。

- ・有機溶媒に溶解してスプレー、混合溶媒、可塑剤、凝集防止剤
- ・微粒子状の高分子を可塑剤とともに水に懸濁してスプレー
- ・空隙形成剤 (ケイ酸、ケイ酸の塩、タルク、沈降炭酸カルシウム、酸化チタ

ン、ステアリン酸塩など)

- ・ポリマー密度、皮膜の空隙率・多孔度と溶出速度

h) 核顆粒についての検討もなされている。
生物学的利用能に対する比重の影響

<評価方法について>

溶出率時間の関係は、0 次型、1 次型、 \sqrt{t} 型、ラグタイム後のパルス放出型 (一定時間後に急速に溶出する) があげられるが (Fig 4)、一般には 0 次型が一つの目標であり、パルス放出型は、組み合わせにより自在に溶出パターンが組み立てられるので応用性が広いと言われる。

溶出試験は製剤に対して適応されるが、個々の粒子の溶出を評価する必要は無い。しかし、皮膜の基本的性質や製造条件の影響を知るためには、個々の粒子の溶出測定は有用である。この方法で、有用情報を得るためには多数回の測定の必要があるので、ロボットなどを用いて多数検体を処理することなども必要であろう。

個々の粒子の溶出は、時にはかなり大きくバラつくことが認められている。これは、皮膜の厚さや、芯粒子の粒径や形状の不均一性に起因するものと推定される。製造工程を安定させ、一定の品質を確保するためにはバラツキが小さいことが望ましい。

製造に関わる、場所やスケールを変更する場合には、この点も十分に留意することが重要である。

② 半固形油性マトリックス OOSM を用いた徐放性製剤の設計 (西村憲治)

半固形油性マトリックスを硬カプセルに充填して、徐放性製剤を開発した。アンジオテンシン変換酵素阻害剤カプトプリル CP の Oily Semisolid Matrix: OOSM の徐放性製剤。

加温溶融した油性基剤中に CP を均一に懸濁した後に、温時硬カプセルに充填し、キャップかん合して冷却して製造している。

a) カプトプリル CP の物理化学的および生物薬剤学的性質を先ず把握している。

水に対する溶解度が低い、酸化されて disulfide を形成する、最適吸収部位は小腸、

吸収部位の局在化は認められていない、食餌の影響は大（食後は低下、食餌由来物質とのmixed disulfideの形成）。メインの吸収部位は小腸の上～中部という性質を持つ主薬。

b) 各種徐放性製剤の試作と評価を行う。

- ・イヌとヒトで類似、イヌを用いて評価。
- ・各種の放出速度を示す徐放性製剤を試作し、*in vitro*放出挙動とイヌ経口投与後血中濃度を測定。
- ・膜透過制御マルチ型製剤、一面開放型錠剤、腸溶性顆粒、半固形油性マトリックス

c) CP-OSSMの設計を行う。

mixed disulfideの形成を防止するための安定化剤としてアスコルビン酸を選択。

d) CP-OSSMの薬理効果持続性を確認する。

e) ヒトへの適用を図る。

数種の放出速度をもつ試作製剤をヒトに経口投与し、尿中排泄速度を解析し、最適のマトリックス組成を選択。臨床試験で血中濃度、薬理効果の持続性を確認。1日3回から1日2回へ。

f) OSSMからの薬物放出機構を考察する。

OSSMは柔らかいマトリックスで、攪拌速度の影響を受け、侵食を受ける。結果として、薬物放出速度の経時的変化が小さい。柔らかいマトリックスは放出速度が消化管内の攪拌速度の影響を受け易い欠点を有している。一面開放マトリックスは硬いマトリックスで、侵食を受けない。攪拌速度の影響を受ける。

③ ワックスマトリックス徐放錠の薬物放出制御機構とその応用（石野隆三）

溶融造粒法で調製した医薬粉体と、ワックスからなる打錠用顆粒を圧縮形成して徐放性のワックスマトリックス錠を開発した。薬物とマトリックス基剤（硬化油）を混合し、硬化油が溶融して均一な造粒物が得られるまで混練する。造粒物を室温まで放冷し、粉碎して打錠用顆粒とする。ワックスマトリックスはマトリックス中の薬物あるいは水溶性成分が溶出した後も崩壊せず、多孔質構造体となる。

a) ワックスマトリックス錠からの薬物放出機構を考察している。

- ・Higuchiの式：単位表面積当たりの薬物放出量は時間の平方根に比例
拡散定数、空隙率、曲路率、溶解度
- ・Cobbyの式：溶出界面の退行現象として取り扱う、界面退行理論
- ・Cobbyの変法：錠剤の内部構造の不均一性、圧縮性の差、粉体粒子の非対称変形を考慮した式であり、このワックスマトリックス徐放錠はこの式がフィッティングした。

b) 薬物放出速度に及ぼす諸要因として以下の項目を検討している。

マトリックス基剤の種類と量、薬物の粒度、添加物、調製法、マトリックス中への溶出液の浸透速度、水路の分布、溶出中に新たに形成される水路の曲路率

打錠圧とマトリックス中の薬物密度、マトリックス基剤の濡れ性

c) 新規薬物放出制御システムを提案している。

ワックスマトリックス層を外層とした有核錠は、長時間のラグタイムの後に、急速に薬物を放出する。内核錠には膨潤性崩壊剤を配合。（パルス放出製剤となる。）

④ ワックス溶融法を用いた徐放性顆粒の設計（宮嶋勝春）

ワックス類は加熱により容易に流動化し、冷却すると直ちに固体になる。この性質を利用すると、溶媒を用いずにコーティングができて徐放化が可能となる。コーティングにおける温度設定が重要因子。

製剤の消化管内移動に与える因子として以下の項目をあげている。

シングルタイプ（錠剤）か、マルチプレユニットタイプ（顆粒、ペレット）か製剤のサイズ、比重、強さ（消化管運動による崩壊性）なども重要

a) 徐放性顆粒の構造に関しては以下の通り。

- ・芯物質の周りに主薬粉体のコーティング、その外側に放出コントロール膜

放出コントロール膜として、エチルセルロース、エチルセルロースとヒドロキ

シプロピルセルロースとの組み合わせ
ゼロ次放出パターンを得るために高分子膜の組成と厚みを工夫

- ・ 顆粒にワックスを使用した徐放性顆粒
薬物と添加物からなる芯物質、この外側にワックス（カルナウバロウなどの疎水性物質）と水溶性高

分子からなる層（薬物の放出コントロール層）。ワックスコーティングの例もある。

芯物質：ノンパレル、ワックス：カルナウバワックス、ラブリーワックス
水溶性成分：ヒドロキシプロピルセルロース、乳糖、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート

- b) 徐放性顆粒の製造に関しては以下の通り。

- ・ 製造機械は遠心流動造粒機
ワックス単品の溶融コーティングと、ワックスと非溶融性粉体との混合物の溶融コーティング法がある。芯粒子に結合液（ヒドロキシプロピルセルロース）をスプレーしながら、ワックス・薬物・水溶性成分粉末を付着させて顆粒を作る。70～80℃で数時間乾燥をする（粉体粒子同士が結合液成分により弱く結合した状態）。この顆粒のワックスの融点より1～5℃高い温度で30～60分再乾燥を行い徐放性顆粒を製造する。
- ・ 徐放性に影響を与える因子
芯物質の粒子径、ワックス成分の選択、芯物質とコーティング層の比率、コーティング層中のワックスの配合比、水溶性成分の選択と配合比、顆粒の乾燥条件、使用装置

- c) 徐放性顆粒の評価項目として以下の項目をあげている。

- ・ 物理的特性（粒子径、表面の状態、顆粒強度）

- ・ 薬物の溶出特性（顆粒の組成と溶出のpH依存性、パドル回転数の影響、溶出終了時点の顆粒強度）

なお、水路を通っての拡散では薬物の溶解度のpH依存性が溶出のpH依存性を支配するため、酸性薬物には顆粒中にク

エン酸を添加して高pHでの溶出速度アップを抑制する工夫が述べられている。

- d) *In vivo* 試験で確認を行う。

徐放性顆粒をビーグル犬に投与して血漿中濃度の時間推移を観察

<課題>：熱不安定な薬物に応用できない、投与量の大きな薬物ではワックス量が大きくなる。

IV 具体的な薬剤分類例

ワックス・マトリックス

疎水性・親水性の放出抑制物質の基剤のマトリックス（母型）の中に主薬を分散させたもので、マトリックスから、またはその崩壊によって徐々に主薬が放出される。

〔市販医薬品例〕 ヘルベッサ錠（田辺）、スローケー（チバガイギー）、スローフィー（チバガイギー）、プロタノールS（日研）、MSコンチン（塩野義）

グラデュメット

多孔性の不溶性プラスチックマトリックスに含まれた主薬が消化管液に拡散して放出されるタイプ。

〔市販医薬品例〕 フェログラデュメット（ダイナボットー大日本）

レパタブ

腸溶性コーティング錠の外側を胃内で溶ける胃溶層で覆った複層錠。

〔市販医薬品例〕 ポララミン複効錠（シェーリング・プラウ）、トリラホン二重錠（プラウ）

スパンタブ

速溶層と徐放層を重ね合わせた二重の錠剤。

〔市販医薬品例〕 ペクトレックス錠（塩野義）
ロンタブ（タイムスパン、エクステンタブとも呼ぶ）

速溶性の外殻層と徐放性の内殻層を、二重あるいは三重にもつ錠剤。

〔市販医薬品例〕 プロエントラ（ウエルカム）、カルビスケンR（サンド）、フォリスタルロンタブ（チバガイギー）

スペイスタブ

徐放性の顆粒のコアと徐放性のマトリック

ス（つなぎ部分）からなる錠剤。

〔市販医薬品例〕テオドール錠（三菱化成・日研）、フランドル（トーアエイヨー）

レジネート

イオン交換樹脂に主薬を結合させて消化管液中のイオンと主薬を徐々に交換させて放出するもの。

〔市販医薬品例〕ハイスタミン錠（エーザイ）薬物をイオン交換樹脂の微粒子に吸着させポリエチレングリコールで処理した後、その上をさらにエチルセルロースでコーティングした微粒子製剤。

〔市販医薬品例〕Delsym（デキストロメトルファン、Fison社、アメリカ）

スパンスール錠

コーティング層の厚さが異なり主薬の放出時間に差のある数種の顆粒をカプセルに充填したもの。

〔市販医薬品例〕インダシンR（万有）、インテバンSP（住友）、ダンリッチ（住友）
付着錠

口腔粘膜に貼付するもの。指先で軽く口腔粘膜面の患部へ押さえれば付着層により付着し、支持層が唾液により膨潤して皮膜をつくり患部を覆って主薬を持続的に患部に浸透させる錠剤。

〔市販医薬品例〕Egislong®（ニトログリセリン、EGIS社、オランダ）、Synchron®（口腔粘膜付着型製剤、ニトログリセリン、Forest Laboratories社、アメリカ）

半固形油性マトリックス製剤

カプトプリル（三共）

半固形油性基剤を連続相とし、薬物（カプトプリル）が懸濁した構造をしている。経口投与後、ゼラチン硬カプセルが溶解し、マトリックスは消化管運動を受けることにより、薬物は徐々にしかも完全に放出される。

〔市販医薬品例〕ヘルベッサ（田辺）

V 局方剤形分類の経口放出制御製剤の事例

錠剤

・MSコンチン錠（塩野義）10, 30, 60mg/錠
20~60mg/日 1日2回経口投与 t_{max} : 2.6~2.9hr

セルロースを主成分とした多孔性の微少カプセルで硫酸モルヒネを包んだ製剤。徐々に放出されるので血中有効濃度が長時間持続される。1日2回12時間毎の投与、Fが約30%。吸収は食事によって影響を受けない。投与後1.5時間で吸収が始まり約3時間で最高濃度に達する。 t_{max} : 2.6~2.9hr。初回通過効果により50~66%消失する。

・Repro-Dose®（Benzon Pharma社、オランダ）

分散型錠剤とカプセル剤がある。結晶やペレットを水系コートする。

〔その他市販医薬品例〕テオロング錠（エーザイ）、デタントールR錠（エーザイ）、Repro-Dose Aspirin（アスピリン）、Ibuprofen Retard（イブプロフェン）、Indotard（インドメタシン）

カプセル剤

・カディアンカプセル（大日本製薬）

20, 30, 60mg/カプセル 20~120mg/日 1日1~2回経口投与 T_{max} : 7.3hr

硫酸モルヒネを含むマルチユニットタイプの直径1.0~1.7mmのペレット（粒剤）を除放性製剤の基本単位とし、これを硬カプセルに充填したカプセル剤。この除放性ペレットの放出制御機構はpH依存型の膜制御機構であり、その放出速度はpHの影響を受けるが、機械的力の影響は受けない。

・SODAS®（solid oral drug absorption system, Elan社、アイルランド）

直径1mmのマルチパーティクルビーズをカプセルに充填した徐放性製剤。胃排泄時間、消化管運動、pH変化、食物の有無、患者の姿勢などの要因を受けにくい。

〔その他市販医薬品例〕20~30製品がある。

・EUCAP®（Euderm社、ドイツ）

硬カプセル内に徐放性ビーズを充填する製剤。1日1回投与型。

〔その他市販医薬品例〕ニトロールR錠（エーザイ）、硝酸イソソルビド、ジツチアゼム、ニカルジピン、ピンドロール、テルブタリンなど

顆粒剤（分包剤）

・Lケフラー（セファクロール、塩野義製

薬)

胃内で薬物を放出する速放性の顆粒と腸内で薬物を放出する腸溶性の顆粒を組み合わせると、薬物の血中濃度は長時間持続する。

薬物によっては、徐放部として時間に応じて薬物を放出する徐放性顆粒を採用する場合もある。

〔その他市販医薬品例〕バルプロ酸顆粒

シロップ剤

・テオドール (三菱化成・日研)、

薬物を含有した直径 100 μ m 以下の徐放性微粒子を含む製剤であり、液相に懸濁した懸濁シロップ剤と、糖類を主体とする添加剤とともに造粒したドライシロップ剤がある。

〔その他市販医薬品例〕

VI 修飾型放出経口固形剤における *in vivo* と *in vitro* における溶出挙動の相関性 (IVIVC) 評価の事例

(1) Guar Gum-Based Sustained Release Diltiazem

S. A. Altaf, K. Yu, J. Parasrampur, and D. R. Friend

Pharm. Res., (1998)15, 1196-1201

既存の diltiazem 徐放性カプセル (Dilacor XR) と guar gum を用いた diltiazem 徐放性錠剤との比較をした。従来の徐放製剤はコスト (特殊な製造機器など) がかかるが、guar gum 製剤にすることでコストダウンできる。guar gum を用いた diltiazem 製剤 (処方 A) を作成し、種々条件を変化させて溶出試験を実施。溶出量-時間曲線を $F(t) = f^*(1-\exp(-t/d)^b)$ の式で fitting して shape parameter b と scale parameter d を比較した。guar gum の供給元 (3社)、製剤ロット間、打錠圧、顆粒の水分、溶出試験におけるパドル回転速度、および過酷保存期間の変化に対して、 b と d の有為な変化は認められなかった。粒子分布の異なる guar gum を用いた場合のみ、微細な顆粒の存在によるゲル化速度の増加に起因すると考えられる diltiazem の溶出遅延が認められた。溶出試験溶液の pH に依存して溶出速度は変化した。Dilacor XR のそれと有為な差異は認めら

れなかった。3種の guar gum 製剤 (処方 A, B, C) の溶出量-時間曲線は Dilacor XR のそれとほぼ同様であり、ヒトにおいても約 16-24 時間まで、diltiazem の血中濃度を維持した。処方 A が最も Dilacor XR に近い diltiazem 血中濃度プロファイルを示し、精製した guar gum を用いた処方 B で血中濃度推移の被験者間ばらつきが最も小さかった。

(2) 連報としての文献

Optimization of Sustained-release Diltiazem Formulations in Man by use of an *In vitro/In vivo* Correlation

K. Yu, M. Gebert, S. A. Altaf, D. Wong, and D. R. Friend

J. Pharm. Pharmacol.(1998) 50, 845-850

既存の処方では食餌によって C_{max} が DilacorXR に比較し 20% の増加があった。絶食と摂食の両方において DilacorXR により近い C_{max} を与える製剤の開発が目的。処方 D: 最初の 4~6 時間の間は薬物放出速度は増加し、その後は DilacorXR に比較してゆっくりと放出する製剤 (fast-slow 処方)、処方 E: 全般に渡って放出速度を減少させる製剤 (slower release 処方) を作製した。絶食下においては、Dilacor XR の IVIVC は放出-時間曲線のごく初期において既存の guar-gum 製剤 (原著文献参照) とわずかに異なる。また、摂食下 *in vivo* 薬物溶出が 25%~75% の間で、処方 A における薬物の吸収量が Dilacor XR に比べて顕著に低いことが示された。処方 D と E では、確立した IVIVC から予測された C_{max} と AUC 値は、絶食および摂食下のいずれでも実測された血中濃度プロファイルと良い一致を示しており、Dilacor XR で実測されたプロファイルともよく一致していた。絶食下および摂食下で得られたデータに基づいて、処方 D および E からの diltiazem の *in vivo* 放出は Dilacor XR と同様であることが示された。IVIVC は絶食下と摂食下での C_{max} と AUC の変化を予測することに利用できた。

(3) Application of *in vitro-in vivo* correlation (IVIVC) in setting formulation release specifications.

Nishit B. Modi, Andrew Lam, Elizabeth

Lindemulder, Bei Wang and Suneel K. Gupta

Biopharm. Drug Dispos., (2000) 21, 321-326

Alza 社のグループは、自社で開発した浸透圧徐放システム (OROS システム) における IVIVC について検討した。通常の製剤を服用した際に得られる血中薬物濃度-時間曲線から 2-compartment モデルでの PK パラメータを設定した。IVIVC 確立のための OROS 製剤の *in vitro* での薬物放出プロファイルから Cmax と AUC の予測値を計算した。同一製剤を服用したボランティアにおける Cmax と AUC の計算値との誤差 (Predictive Error, PE) は 10% 以内であり、Level A の相関関係が得られた (Internal validation)。異なる OROS 製剤の薬物放出プロファイルから計算した Cmax と AUC の予測値についても、実際の臨床データに対して 10% 以下の PE を示した (External validation)。

(4) Predictive Ability of Level A *in Vitro-in Vivo* Correlation for RingCap Controlled-Release Acetoaminophen Tablets

J. T. Dalton, A. B. Straughn, D. A. Dickason, and G. P. Grandolfi

Pharm. Res. (2001) 18, 1729-1724

matrix tablet と RingCap banded matrix tablet の 2 種の徐放性製剤の IVIVC 確立を

目的とした。モデル薬物としては BCS の class 1 薬物であるアセトアミノフェンを用いた。通常の錠剤の服用によって得られた PK パラメータを用いて matrix tablet における *in vivo* での溶出プロファイルを計算し、*in vitro* の溶出プロファイルとの IVIVC を設定した ($[\text{Fraction of absorption}] = [\text{slope}] \times [\text{Fraction of dissolution}] + [\text{intercept}]$)。溶出速度の異なる matrix tablet を用いて IVIVC から PK パラメータを予測し、実際の臨床データと合致することを確認した (Internal validation)。この IVIVC を用いて RingCap tablet の溶出プロファイルから RingCap tablet 服用時の PK パラメータを算出し、臨床データから計算された PK パラメータとの誤差 (Predictive Error) が 10% 以内であることを確認した (External validation)。以上のようにして、2 種の経口徐放製剤について Level A の IVIVC が確立された。

BCS は Biopharmaceutics Classification System の略で、生物薬剤学的分類システムとも呼ばれている。溶解性と透過性 (吸収性) に基づいた薬物の分類システムで、以下の 4 つのクラスに分類される。経口固形製剤のインビトロ溶出の規格設定の根拠や、*in vitro-in vivo* 相関 (IVIVC) を予測する基準として使用される。

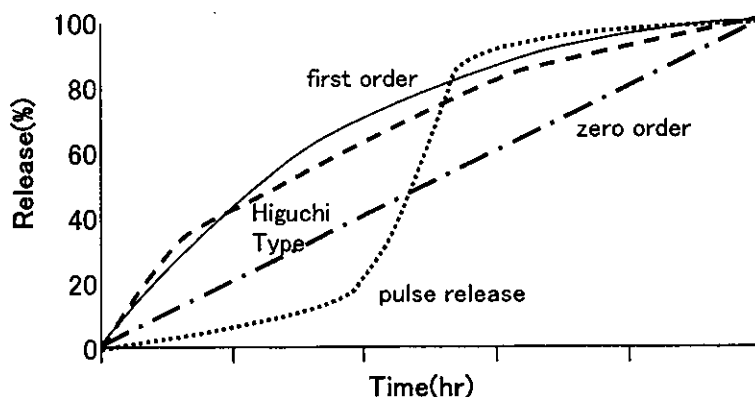


Fig. 4 Release Patterns of Controlled Release Dosage Form