

[Jpn. J. Hosp. Pharm.,
20(3) 230-236 (1994)]

ブプレノルフィン舌下錠の調製と臨床効果^{†1}

大谷道輝^{†2}, 小滝 一^{†2}, 渋谷文則^{†2}, 西立野研二^{†3}, 澤田康文^{†2}, 伊賀立二^{†2}

東京大学医学部附属病院薬剤部^{†2}

東京大学医学部附属病院麻酔科^{†3}

Preparation of Buprenorphine Sublingual Tablets and Clinical Effects^{†1}

MICHITERU OHTANI^{†2}, HAJIME KOTAKI^{†2}, FUMINORI SHIBUYA^{†2},
KENJI NISHITATENO^{†3}, YASUFUMI SAWADA^{†2} and TATSUJI IGA^{†2}

Department of Pharmacy, University of Tokyo Hospital, Faculty
of Medicine, University of Tokyo^{†2}

Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, University of Tokyo^{†3}

(Received January 6, 1994)
(Accepted February 17, 1994)

We tried to improve buprenorphine (BN) sublingual tablets (previous tablets) prepared previously [Yakuzaigaku, 46:134-139 (1986)] by focusing on shortening the disintegration time because the disintegration of these tablets sublingually in man is quite long (7-9 minutes). Five different tablets (100mg) containing 100 μ g of BN were prepared, and the qualitative characteristics, pharmacokinetic behavior and clinical effect of BN were compared with the previous tablets. In the quality tests, one of the new tablets comprising 78.1 mg of 0.128% BN powder, 19.9 mg of lactose, 1 mg of magnesium stearate and 1 mg of powdered acacia per tablet was superior to the other products in terms of both disintegration and dissolution. The mean sublingual disintegration times for the placebo of the new tablet in five healthy volunteers and five patients were 3.0 and 3.6 minutes, respectively, values which were significantly shorter than those (7.5 and 6.5 minutes) for the previous tablet. The plasma concentration of BN or analgesic effect arising after sublingual administration of the new tablet in one healthy volunteer and two patients were closely comparable with those following sublingual administration of the previous tablet. The new tablet is biologically and pharmacologically equivalent to the previous one and is superior to the previous tablet in terms of disintegration characteristics.

Keywords—buprenorphine, sublingual tablet, qualitative improvement, plasma concentration, analgesic effect, healthy volunteer, patient

はじめに

^{†1} 本論文の一部は第3回病院薬学会（東京，1993年7月）で発表。

^{†2,3} 東京都文京区本郷7-3-1; 7-3-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, 113 Japan

癌性疼痛に効果を示すブプレノルフィン (BN) の製剤として，日本では注射剤および坐剤が市販されている．英国では舌下錠も市販されており，

その臨床的有用性が報告されている¹⁾。

当院では BN の舌下錠 (100 μ g/錠) を 9 年前から調製し、主として末期癌の在宅療養患者に適用するために診療科に提供している²⁾。この錠剤は 1 日あたりの適用錠数として 4～9 錠が最も多く処方されている。しかし、舌下での崩壊は 2 錠で健常人および患者において 7～9 分を要し、その錠数が多いほど延長する。このため舌下錠から溶出した BN を唾液とともに飲み込む恐れがある。BN は初回通過効果を大きく受ける薬物であることが報告³⁾ されているので、唾液と共に飲み込んだ場合には期待した臨床効果が得られない可能性がある。

本報告では従来の舌下錠をより崩壊性の優れた舌下錠に改良し、その製剤学的特性および体内動態と臨床効果について従来の舌下錠と比較検討した。

実験の部

1. 試料および試薬

BN 注射液は、塩酸ブプレノルフィン 0.216 mg/ml (BN として 0.2mg/ml) を含有する 1 アンプル 1.5ml のレペタン注射液 (大塚製薬, 東京) を用いた。定量のための BN の標品は大塚製薬より提供を受けた。トウモロコシデンプン (吉田製薬, 東京), 乳糖 (保栄薬工, 大阪) およびアラビアゴム末 (小堺製薬, 東京) はいずれも日局 11 適合品を用いた。ステアリン酸マグネシウムは小宗化学 (大阪) の製品を用いた。その他の試薬はすべて試薬特級のものをを用いた。

2. BN 散の調製

BN 散の調製は既報²⁾ の調製法を若干変更して行った。すなわち、アンプル中の BN 注射液 (0.8 μ m, MILEX-HA, ミリポア, 東京) で篩過し、テフロンコーティングを施したステンレス製トレイに移した。これらのトレイを 85 $\pm$ 1 $^{\circ}$ C に保った乾燥機 (熱風強制循環式 A-4 型, 高杉製作所) に入れ、3～7 時間加熱して BN 注射液を濃縮した。これらの濃縮液にトウモロコシデンプンを加えて、既報²⁾ の方法に従って各種 BN 散を調製した。なお、加熱濃縮時における注射液中の

表 1. 市販注射液中の 85 $^{\circ}$ C におけるブプレノルフィンの安定性

加熱時間 (h)	表示量に対する割合 (%)
0	100.6 $\pm$ 1.1
1	99.1 $\pm$ 0.7
2	100.5 $\pm$ 0.9
3	100.4 $\pm$ 0.6
4	99.4 $\pm$ 0.6
5	99.8 $\pm$ 0.4
6	99.7 $\pm$ 0.9
7	99.9 $\pm$ 1.0
8	100.4 $\pm$ 1.1
9	100.3 $\pm$ 0.8
10	99.7 $\pm$ 0.5

データは 5 回の実験による平均値 $\pm$ 標準偏差

BN は少なくとも 10 時間まで安定であることを確かめた (表 1)。

3. BN 散の均一性試験

調製した各種 BN 散を 500ml のビーカーに移し、サンプリングプローブ (萱垣医理化工業) を用いて任意の 5 カ所から採取し、その 500mg ずつを秤量して BN 含量を測定した。

4. BN 舌下錠の調製

舌下錠の製錠に際しては、調製した 0.110% および 0.128% BN 散に 6 種類の処方 (表 2) に従って、賦形剤の乳糖および結合剤のアラビアゴムの配合比を変えて製剤原料を加えた。各舌下錠は 1 錠中に BN 含量 0.1mg, 直径 7mm, 重量 100mg を目標にして、顆粒圧縮法によりロータリー錠剤機 (HT-AP15SSII, 畑鉄工所) を用いて製錠した。

5. 舌下錠の品質試験

重量偏差試験, 崩壊試験, 含量均一性試験: 各々日局 12 の試験法⁴⁾ に準じて行った。舌下錠の直径と厚さの測定: 各舌下錠 20 錠について、個々の直径および厚さをノギスで測定した。

硬度試験: 各舌下錠 20 錠について、個々の硬度を木屋式デジタル硬度計 (KHT-20 型, 木屋製作所) を用いて測定した。

摩損度試験: 1 回の試験に各舌下錠 20 錠を用

表 2. 従来のブプレノルフィン (BN) 舌下錠 (処方A) と試作した5種類の舌下錠の処方

組成	処方					
	A	1	2	3	4	5
0.128% BN 散 (g)				78.1	78.1	78.1
0.110% BN 散 (g)	90.0	90.0	90.0			
乳糖 (g)	4.0	6.0	8.0	15.9	17.9	19.9
酸化マグネシウム (g)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
アラビアゴム末 (g)	5.0	3.0	1.0	5.0	3.0	1.0
全量 (g)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

い、摩損度試験器 (萱垣医理化工業) により、回転数 25rpm で10分間回転させて、重量減少率を算出した。

溶出試験：1回の試験に各舌下錠5錠を用い、溶出試験器 (NTR-5S3 型、富山産業) で、パドル法により回転数 50rpm で行った。溶出試験液 (pH 7.2) を用い、温度 37°C で行った。試験開始後 120 分まで経時的に試料を採取し、試料中の BN を定量した。

6. 長期保存中の吸湿性、崩壊および溶出試験

舌下錠の個々の重量を直示天秤で測定した後、錠剤包装機 (2-CF 型、目黒薬品機械) を用いてポリエチレンラミネートセロハン (ポリセロ30, 進洋) で1錠ずつ包装し、塩化ナトリウム飽和溶液を入れて相対湿度 75±2% に保ったデシケータに入れた。このデシケータを25±0.5°C に保った恒温槽 (ELI-8 型、須中理科工業) に入れ18週間保存した。その間、1週間毎に5錠ずつデシケータから取り出し、その重量を測定した。崩壊試験と溶出試験を18週間後の試料について行った。

7. 舌下錠の患者および健常人における舌下での壊崩試験

処方Aおよび処方5についてそれぞれの BN 散を除き、代りに対応するブドウ糖とトウモロコシデンプンを加えて顆粒圧縮法によりプラセボを調製した。これらの *in vivo* 崩壊時間は各々 268.2±5.4秒と122.4±4.1秒であった。これらの舌下錠を患者および健常人5名ずつに二重盲検法により投与し、舌下での崩壊時間を測定した。

8. 健常人における BN 舌下錠投与試験

血液採取：健常人1名 (年齢36歳、体重 60kg)

に処方Aの舌下錠および改良した舌下錠2錠を3週間の間隔をあけて投与した。投与後15分および30分、1, 1.5, 2, 3, 5, 7, および9時間後に、左前腕部に留置したカテーテル血液 (5ml) を採取した。採取した血液を遠心分離して血漿を分離し、測定するまで -80°C で保存した。なお、被験者に舌下錠の投与後少なくとも3時間まで唾液を飲み込まないように説明した。

鎮痛効果測定：各々の舌下錠を投与する前および投与した後の各採血直後に、ペインメータを用いて右前腕部に 250kcal/cm² の刺激熱を与え、痛みで我慢できなくなるまでの時間 (反応潜時) を測定した。投与後の反応潜時から投与前の反応潜時を差し引いた値を反応潜時延長時間とした。

9. 患者における BN 舌下錠投与試験

従来の舌下錠を繰り返し投与されている2名の癌患者を対象にして試験を行った。1名は30歳の女性で、舌下錠を1回4錠、1日12錠を1カ月に渡って服用している患者で、他の1名は59歳の男性で舌下錠を1回2錠、1日6錠を3カ月に渡って服用している患者である。

なお、患者および健常人における上記の投与試験については、いずれもその内容について十分に説明し、同意を得た。

血液採取：試験当日、上記2名の患者に処方Aの舌下錠を投与前と投与後2時間に血液 (5ml) を左前腕部の静脈から採取した。2週間後に改良した舌下錠の投与試験を行い、同様な方法で採血を行った。採取した血液は上記と同様に血漿を分離し、測定するまで -80°C で保存した。なお、患者には投与後2時間の血液採取まで唾液を飲み

込まないように説明した。

鎮痛効果測定：投与後2時間の血液採取直前に、痛みの程度を10段階で評価するアナログメジャー⁵⁾を用いて鎮痛効果を測定した。

10. BN の定量

注射液, BN 散, 製錠用の顆粒および舌下錠中の BN の定量は既報⁶⁾の高速液体クロマトグラフ法により行った。健康人および患者の血漿中 BN 濃度の測定は既報⁷⁾のガスクロマトグラフィー・

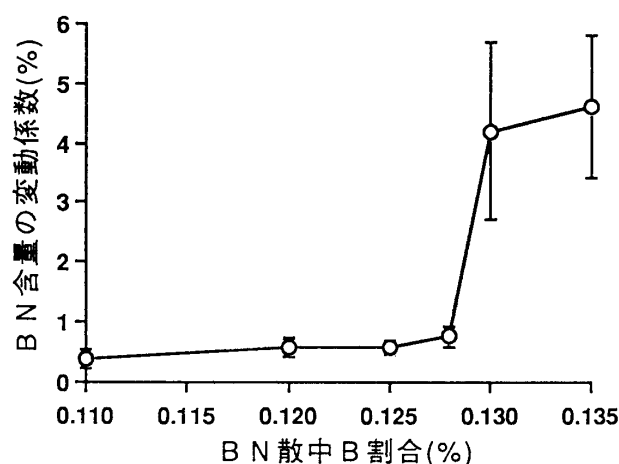


図 1. 種々の量のブプレルフィン (BN) を含む BN 散と BN 含量のバラツキとの関係
変動係数は BN 散の5箇所から採取したときの平均値と標準偏差から求めた。

質量分析法により行った。

結果および考察

1. BN 散の均一性

BN の濃度を種々変えて調製した BN 散中の BN 含量の均一性について調べた。図 1 に示すように、処方 A の舌下錠調製において使用していた 0.110% BN 散中の含量の変動係数は 0.4% であり、0.128% 散ではその変動係数はわずかに大きくなる程度であった。しかし、0.130% 以上の BN 散ではその値は 4.0% と急激に増大した。この原因として、加熱濃縮液の粘性が増して飴状になるため分散性が悪くなったと考えられる。以上の検討から、0.128% BN 散を BN 舌下錠の調製のために選んだ。なお、0.128% 散は 85°C で 5 時間加熱濃縮して得られた。

2. BN 舌下錠の特性

6 種類の舌下錠についての特性値を表 3 に示す。重量、直径、厚さ、硬度および摩損度については各製剤間に差は認められなかった。崩壊時間については、結合剤 (アラビアゴム末) の添加量の割合を従来の 5% から 1% にした処方 2 と 5 では、各々 46.5% と 52.5% 短くなり、50% 溶出時間は 51.7% と 57.9%, および 90% 溶出時間については各々 31.9% と 39.0% 短くなった。特に、処方 5

表 3. 試作した 5 種類のブプレノルフィン舌下錠と従来の舌下錠 (処方 A) との製剤学的特性値の比較

特性値	処方					
	A	1	2	3	4	5
重量 (mg)	101.2±0.7	101.1±0.9	99.9±1.4	101.1±0.6	100.3±1.2	100.7±1.7
直径 (mm)	7.1±0.0	7.1±0.0	7.2±0.0	7.0±0.0	7.0±0.0	7.1±0.0
厚さ (mm)	3.0±0.0	3.0±0.0	2.9±0.1	2.9±0.1	3.1±0.1	3.0±0.0
硬度 (kg)	1.4±0.2	1.3±0.2	1.2±0.2	1.3±0.1	1.4±0.2	1.2±0.1
摩損度 (%)	0.6±0.1	0.5±0.1	0.4±0.2	0.4±0.1	0.3±0.2	0.4±0.1
含量 (μg)	100.4±1.0	100.9±2.0	100.0±1.5	101.6±1.2	99.9±1.0	100.9±1.9
崩壊時間 (秒)	263.3±6.8 (268.2±5.4)	217.3±6.3	140.7±4.2	212.2±7.2	176.2±6.2	125.0±5.3 (125.0±5.3)
50% 溶出時間 (分)	9.5±1.4	7.2±0.7	4.6±1.1*	8.7±1.0	6.4±1.1*	4.0±0.8*
90% 溶出時間 (分)	38.9±4.8	31.4±2.6	26.5±2.2*	39.2±3.7	28.4±2.7*	23.7±1.9*

重量、直径、厚さ、硬度、および含量の各測定値は 20 錠の平均値±標準偏差 (S.D.) を示す。

摩損度試験の測定値は 5 回の繰り返しによる平均値±標準偏差 (S.D.) を示す。

崩壊および溶出試験の各測定値は 6 回の繰り返しによる平均値±標準偏差 (S.D.) を示す。

崩壊時間の () 内はそれぞれのプラセボの値を示す。

* p<0.05. 処方 A の舌下錠と有意差あり。

の5錠剤は、崩壊時間と溶出時間が他の処方錠剤に比べて最も短いことがわかった。

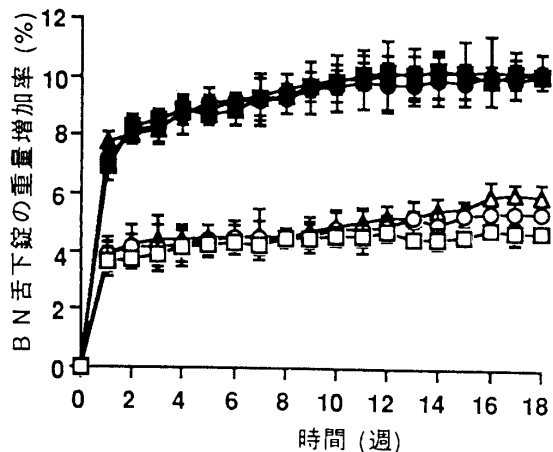


図 2. 試作した5種類のプブレンルフィン (BN) 舌下錠と従来の舌下錠 (処方A) とにおける重量増加の経時変化
データは6個の平均値と標準偏差。
▲: 処方A, ●: 処方1, ■: 処方2,
△: 処方3, ○: 処方4, □: 処方5

3. 長期保存中の吸湿性

6種類の舌下錠の包装品についての条件下で18週間にわたる重量の経時変化をそれぞれ図2に示す。処方A, 処方1および2は18週間で約10%の重量増加が認められた。一方, 処方3~5では4.0~5.3%の増加率であり, 乳糖の添加率が高いほど処方重量増加率が小さかった (処方3, 4および5の順)。この原因として, 処方A, 1および2は処方3~5に比べて, 吸湿性がほとんどない乳糖の含有率が小さく, 吸湿性の高いトウモロコシデンプンの含有率が高いためであると考えられる。

以上のことから, 処方5が他の舌下錠に比べて吸湿性の低い舌下錠であることがわかった。なお, いずれの舌下錠においても18週間後のBN含量は平均98.9~102%の範囲内であり, 保存中のBN含量の低下は認められなかった。

4. 長期保存中の崩壊および溶出性

処方Aの舌下錠および崩壊性と溶出性が最も優れていた処方5の舌下錠 (表3) について, 長期

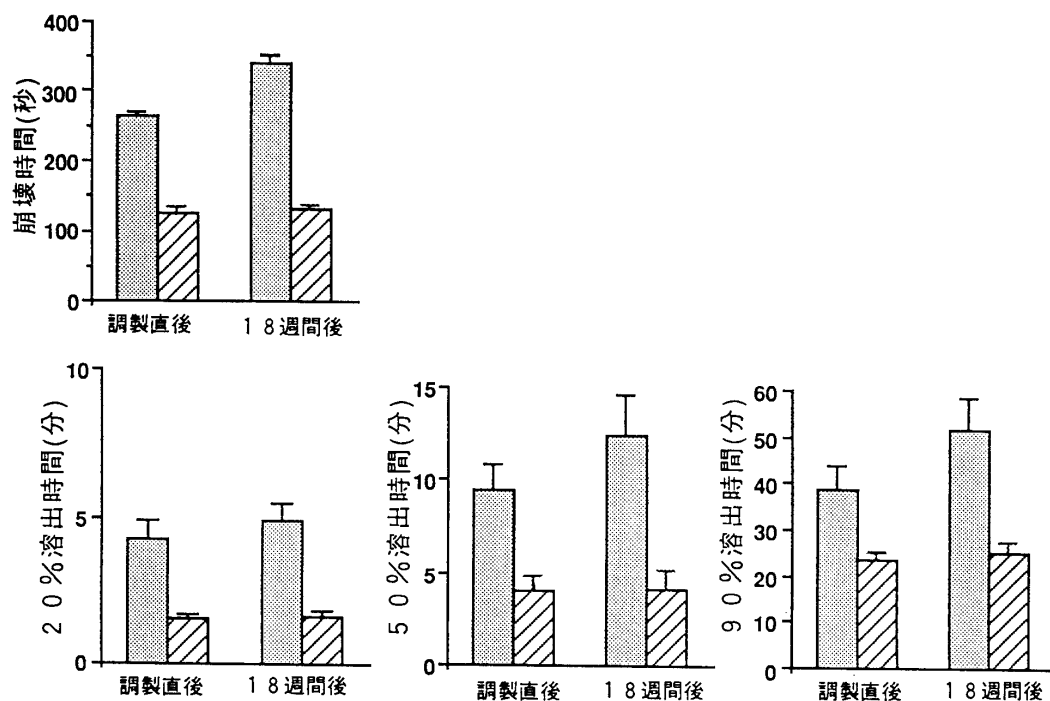


図 3. 処方5のプブレンルフィン舌下錠と従来の舌下錠 (処方A) の調製直後と18週間保存後の崩壊時間および溶出時間の比較
データは6回の平均値と標準偏差。
■: 処方A, ▨: 処方5

保存に中における崩壊・溶出性の変化について検討した(図3). 18週間保存後の処方Aの舌下錠の崩壊時間は340.2秒であり, 調製直後の値と比較して約30%延長し, 20%, 50%および90%溶出時間はそれぞれ9.5, 20および30%延長した. これに対し, 処方5の舌下錠の崩壊時間は125.3秒と調製直後の値とほとんど変わらず, また20%, 50%および90%溶出時間の延長率はいずれも8%以下であった.

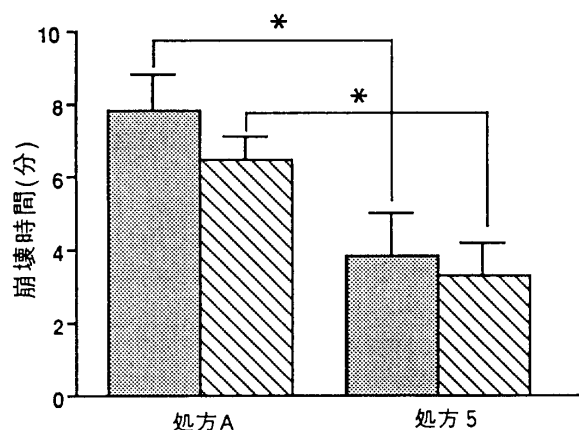


図4. 処方5のブプレノルフィン舌下錠と従来の舌下錠(処方A)のそれぞれのプラセボを患者および健康人に舌下投与した時の崩壊時間の比較

各錠剤2錠を用いた. データは患者および健康人各々5名の平均値と標準偏差.

*, $p < 0.05$

■: 患者, ▨: 健康人

懸濁化剤にアラビアゴム末を用いると, ゲル状沈殿の原因となり, 沈降部分がケーキング現象を起こし, 再分散性が悪くなる⁸⁾. このことから, 処方Aにおける崩壊と溶出時間の顕著な延長の一因として, 処方Aに含まれるアラビアゴム末と水分(重量増加率が最も高い)とが上記のような反応を起こし, 崩壊, 溶出時間を延長させたと思われる.

5. 舌下での崩壊性

図4に処方Aと処方5の舌下錠のプラセボの舌下での崩壊時間を示す. 処方Aの錠剤のプラセボの崩壊時間は患者で平均7.5分, 健康人で6.5分であった. これに対して, 処方5のプラセボの崩壊時間は, 患者と健康人で各々3.9と3.3分であり, 処方Aに比べていずれも約50%と有意に($p < 0.05$, Student's t test)短かった.

これらの *in vivo* 崩壊時間は, *in vitro* 崩壊試験の結果(表3)とよく対応している.

6. BN 舌下錠投与後の血漿中濃度と鎮痛効果

図5に健康人1名にBN 舌下錠を投与した後の血漿中濃度と鎮痛効果の時間的推移を示す. 処方Aの舌下錠を投与した場合, 投与30分後からBN 血漿中に検出され, 処方5の投与の場合15分後から検出された. その後の血漿中BN 濃度はいずれの錠剤においてもほぼ同様に推移した(図5(a)). 血漿中BN 濃度はいずれも投与2時間後に最高に達した(各々2.1と2.0ng/ml). 反応

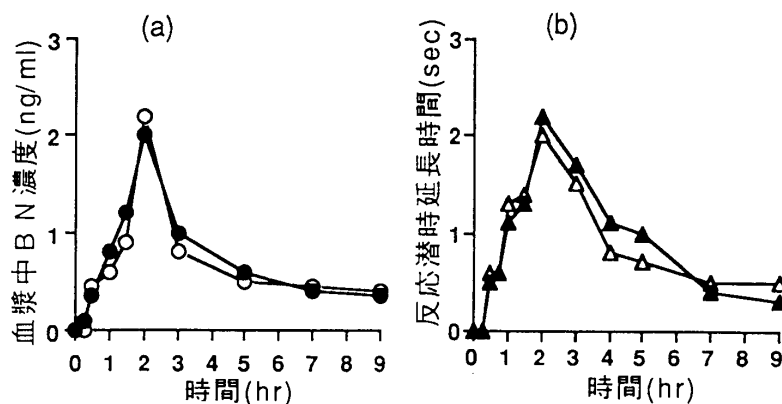


図5. 処方5により試作したブプレノルフィン(BN)舌下錠と従来の舌下錠(処方A)を健康人1名に投与後の血漿中BN 濃度(a)と鎮痛効果の(b)比較

○△: 処方A, ●▲: 処方5

表 4. 処方5より調剤した舌下錠と従来の舌下錠（処方A）とを患者に投与した後の血漿中ブプレノルフィン濃度と鎮痛効果

投与した後の血漿中ブプレノルフィン濃度と鎮痛効果				
	患者 1 (30歳)		患者 2 (54歳)	
	処方A	処方5	処方A	処方5
血漿中濃度(ng/ml)	0.91	0.84	0.51	0.57
鎮痛効果	5/10	6/10	3/10	3/10

鎮痛効果はアナログメジャー法により測定した。

潜時延長時間で評価した鎮痛効果の推移も従来の舌下錠と処方5の舌下錠で同様であり、血漿中BN濃度推移とよい対応関係が認められた。なお、投与前の反応潜時の値は6.1秒であった。

表4に2名の患者における血漿中BN濃度とアナログメジャー法で評価した鎮痛効果を示す。2名の患者ともに投与後2時間の血漿中濃度と鎮痛効果は、処方Aの錠剤と処方5の錠剤間にほとんど差が認められなかった。

処方Aと処方5の錠剤間に崩壊時間に差があるにもかかわらず、BNの血漿中濃度推移に顕著な違いは認められなかった。この要因として、BNの吸収半減期は約57分であり、この値は崩壊時間に比べて著しく長く、吸収過程に律速段階があることによると考えられる。

結論として、本研究において試作した5種類の錠剤のうち、処方5より調剤した錠剤が最も *in vitro* 崩壊性と溶出性に優れていること、舌下での崩壊速度が処方Aの錠剤の2倍と速やかであることが示された。さらに、健常人および患者における臨床試験結果(図5および表4)から、処方5により試作した舌下錠は従来の錠剤と生物学的・薬理学的に同等であると考えられ、優れた剤形で

あることが示された。現在、院内製剤として年間約20000錠が癌性疼痛の寛解に用いられ、Quality of lifeの向上に寄与している。

引 用 文 献

- 1) R. E. Bullingham, H. J. Mcquay, E. J. Porter, M. C. Allen, R. A. Moore, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **13**, 665-668 (1982).
- 2) 大谷道輝, 渋谷文則, 上原良子, 小滝 一, 内野克喜, 西原カズヨ, 齊藤侑也, 中川富士雄, *薬剤学*, **46**, 134-139 (1986).
- 3) D. Brewster, M. J. Humphery and M. A. Mcleavy, *Xenobiotica*, **11**, 189-196 (1981).
- 4) “第十改正日本薬局方解説書”, 広川書店, 1981, C-1300, C-2000, C-2200.
- 5) T. Bonica, *The management of pain*, Vol. 1, 2nd ed., Lea & Febiger, pp. 580-584, Philadelphia, 1990.
- 6) M. Ohtani, F. Shibuya, N. Uehara, H. Kotaki, K. Uchino, K. Nishihara, Y. Saitoh and F. Nakagawa, *Yakuzaigaku*, **46**, 63-68 (1986).
- 7) M. Ohtani, F. Shibuya, H. Kotaki, K. Uchino, Y. Saitoh and F. Nakagawa, *J. Chromatogr.*, **487**, 469-475 (1989).
- 8) “第十改正日本薬局方解説書”, 広川書店, 1981, D-60.