(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第6878417号
(P6878417)

(45)発行日　令和3年5月26日(2021.5.26)　(24)登録日　令和3年5月6日(2021.5.6)

(51)Int.Cl.		F I	
A61K 9/00	(2006.01)	A61K	9/00
A61K 9/20	(2006.01)	A61K	9/20
A61K 9/34	(2006.01)	A61K	9/34
A61K 9/32	(2006.01)	A61K	9/32
A61K 9/42	(2006.01)	A61K	9/42

請求項の数 17　(全 57 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2018-515342(P2018-515342)
(86)(22)出願日　平成28年6月3日(2016.6.3)
(65)公表番号　特表2020-507556(P2020-507556A)
(43)公表日　令和2年3月12日(2020.3.12)
(86)国際出願番号　PCT/CN2016/084838
(87)国際公開番号　WO2016/192680
(87)国際公開日　平成28年12月8日(2016.12.8)
審査請求日　平成31年4月23日(2019.4.23)
(31)優先権主張番号　62/296,087
(32)優先日　平成28年2月17日(2016.2.17)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者　517420511
トリアステック　インコーポレイテッド
中華人民共和国　２１１１１１　ジャンス，ナンジン，ピー４０２，ユー　パーク，イースト　モジョウ　ロード　１２
(74)代理人　230104019
弁護士　大野　聖二
(74)代理人　100119183
弁理士　松任谷　優子
(74)代理人　100149076
弁理士　梅田　慎介
(74)代理人　100173185
弁理士　森田　裕
(74)代理人　100162503
弁理士　今野　智介

最終頁に続く

(54)【発明の名称】剤形およびそれらの使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

ａ）上面および下面を有する円柱形状のコアであって、

当該円柱形状のコアは、互いに直接接触している少なくとも２つの垂直なセグメントを含み、当該垂直なセグメントはそれぞれ異なる基材に埋め込まれた異なる薬物を含むものと、

ｂ）前記円柱形状のコアの周りをくるんでいる殻であって、

当該殻は、前記少なくとも２つの垂直なセグメントと直接接触し、かつ前記円柱形状のコアの上面、下面またはその両方を曝露したままとし、

当該殻は、水に不溶であり、

胃腸液と接触すると、当該殻は前記垂直なセグメントと前記胃腸液との界面を塞ぎ、前記少なくとも２つの垂直なセグメントの中の前記薬物は前記曝露した面を介して同時に放出されるものと

を含む、経口薬剤形。

【請求項２】

前記少なくとも２つの垂直なセグメントそれぞれの薬物が異なる速度で放出される、請求項１に記載の経口薬剤形。

【請求項３】

前記円柱形状のコアが少なくとも３つの垂直なセグメントを含む、請求項１または２に記載の経口薬剤形。

【請求項４】
前記少なくとも３つの垂直なセグメントがパイ形である、請求項３に記載の経口薬剤形。
【請求項５】
前記円柱形状のコアの上面のみが曝露している、請求項１～４のいずれか一項に記載の経口薬剤形。
【請求項６】
前記円柱形状のコアの上面および下面の両方が曝露している、請求項１～４のいずれか一項に記載の経口薬剤形。
【請求項７】
前記少なくとも２つの垂直なセグメントの薬物がゼロ次放出プロファイルに従って放出される、請求項１～６のいずれか一項に記載の経口薬剤形。
【請求項８】
前記少なくとも２つの垂直なセグメントの薬物が一次放出プロファイルに従って放出される、請求項１～６のいずれか一項に記載の経口薬剤形。
【請求項９】
前記少なくとも２つの垂直なセグメントのうちの１つの薬物がゼロ次放出プロファイルに従って放出され、前記少なくとも２つの垂直なセグメントのうちの他の１つの薬物が一次放出プロファイルに従って放出される、請求項１～６のいずれか一項に記載の経口薬剤形。
【請求項１０】
前記基材が熱可塑性材料から作製されている、請求項１～９のいずれか一項に記載の経口薬剤形。
【請求項１１】
ａ）薬物を含む、上面および下面を有する円柱形状のコアであって、
当該円柱形状のコアは、互いに直接接触している少なくとも２つの垂直なセグメントを含み、当該垂直なセグメントはそれぞれ異なる基材に埋め込まれた薬物を含むものと、
ｂ）前記円柱形状のコアの周りをくるんでいる殻であって、
当該殻は、前記少なくとも２つの垂直なセグメントと直接接触し、かつ前記円柱形状のコアの上面、下面またはその両方を曝露したままとし、
当該殻は、前記円柱形状のコアの中の基材より遅い溶解速度を有し、
胃腸液と接触すると、当該殻は前記垂直なセグメントと前記胃腸液との界面を塞ぎ、前記少なくとも２つの垂直なセグメントの中の前記薬物は前記曝露した面を介して同時に放出され、
前記少なくとも２つの垂直なセグメントの中の前記薬物は異なる速度で放出されるものと
を含む、経口薬剤形。
【請求項１２】
前記殻が水に不溶である、請求項１１に記載の経口薬剤形。
【請求項１３】
前記円柱形状のコアが少なくとも３つの垂直なセグメントを含む、請求項１１または１２に記載の経口薬剤形。
【請求項１４】
前記少なくとも３つの垂直なセグメントがパイ形である、請求項１３に記載の経口薬剤形。
【請求項１５】
前記円柱形状のコアの上面のみが曝露している、請求項１１～１４のいずれか一項に記載の経口薬剤形。
【請求項１６】
前記円柱形状のコアの上面および下面の両方が曝露している、請求項１１～１４のいず

れか一項に記載の経口薬剤形。
【請求項１７】
前記基材が熱可塑性材料から作製されている、請求項１１～１６のいずれか一項に記載の経口薬剤形。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０１５年６月３日に出願された米国特許仮出願第６２／１７０，６４５号、および２０１６年３月２４日に出願された米国特許仮出願第６２／３１３，０９２号に基づく優先権を主張するものであり、それらの開示内容全体が参照により本明細書に組み込まれる。
【０００２】
本発明は、全体的に医薬品剤形ならびに生物学的活性物質、診断剤、試薬、化粧料、および農薬／殺虫剤の放出制御に関する。
【背景技術】
【０００３】
医薬品製品は、使用されるように市場に出すために、剤形に製造しなければならない。従来の剤形は、典型的には、医薬品有効成分と不活性成分（賦形剤）の混合物をカプセルシェルなどの再使用不可能な他の材料と共に含む。剤形の部類としては、液体剤形（例えば、液剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁剤および乳剤）、固体剤形（例えば、錠剤、カプセル剤、カプレットおよびゲルキャップ）、および半固体剤形（例えば、軟膏剤および坐剤）が挙げられ、それらのうち、固体剤形は、全身作用を有する薬物を経口経路で投与するのにより有利である。
【０００４】
錠剤は最もよく使用される固体剤形であり、製造、包装および輸送の観点からより多くの恩恵を示すものであり、確認および嚥下が容易である。錠剤は、生体に投与された後、医薬作用を及ぼす際に身体との相互作用を受ける。医薬品有効成分は、血液循環に吸収される前に錠剤から放出されなければならない。次いで、その医薬成分は体液および身体組織の全体にわたって分散し、崩壊し、または溶解する。薬物吸収、分布、代謝、および排泄プロセスにおいて、剤形は、薬物の放出プロファイルおよびバイオアベイラビリティを決定する際に重大な役割を果たす。したがって、所望の血漿中薬物レベルをもたらし、副作用を低減し、患者のコンプライアンスを向上させることができる、制御型薬物送達システムを実現する剤形を開発することが絶えず求められている。
【発明の概要】
【０００５】
一態様において、本開示は、少なくとも１つのコンパートメントを形成する基材とコンパートメントに詰め込まれた薬物内容物とを含む剤形を提供する。いくつかの実施形態において、薬物内容物は基材と動作可能に連結されている。いくつかの実施形態において、薬物内容物は基材から分離されており、コンパートメント中を自由に移動できる。
【０００６】
いくつかの実施形態において、基材は、親水性ポリマー、疎水性ポリマー、膨潤性ポリマー、非膨潤性ポリマー、多孔質ポリマー、非多孔質ポリマー、浸食性ポリマー、非浸食性ポリマーからなる群から選択される熱可塑性材料から作製されている。いくつかの実施形態において、熱可塑性材料は、ポリビニルカプロラクタム－ポリビニルアセテート－ポリエチレングリコールグラフトコポリマー５７／３０／１３、ポリビニルピロリドン－ｃｏ－ビニルアセテート（ＰＶＰ－ＶＡ）、ポリビニルピロリドン－ポリビニルアセテートコポリマー（ＰＶＰ－ＶＡ）６０／４０、ポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）、ポリビニルアセテート（ＰＶＡｃ）とポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）８０／２０、ポリエチレングリコール－ポリビニルアルコールグラフトコポリマー２５／７５、ｋｏｌｌｉｃｏａｔ

ＩＲ－ポリビニルアルコール６０／４０、ポリビニルアルコール（ＰＶＡまたはＰＶ－ＯＨ）、ポリビニルアセテート（ＰＶＡｃ）、ポリ（ブチルメタクリレート－ｃｏ－（２－ジメチルアミノエチル）メタクリレート－ｃｏ－メチルメタクリレート）１：２：１、ポリ（ジメチルアミノエチルメタクリレート－ｃｏ－メタクリル酸エステル）、ポリ（エチルアクリレート－ｃｏ－メチルメタクリレート－ｃｏ－トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド）、ポリ（メチルアクリレート－ｃｏ－メチルメタクリレート－ｃｏ－メタクリル酸）７：３：１、ポリ（メタクリル酸－ｃｏ－メチルメタクリレート）１：２、ポリ（メタクリル酸－ｃｏ－エチルアクリレート）１：１、ポリ（メタクリル酸－ｃｏ－メチルメタクリレート）１：１、ポリ（エチレンオキシド）（ＰＥＯ）、ポリ（エチレングリコール）（ＰＥＧ）、多分岐状ポリエステルアミド、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒプロメロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはヒプロメロース（ＨＭＰＣ）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネートまたはヒプロメロースアセテートスクシネート（ＨＰＭＣＡＳ）、ポリ（ラクチド－ｃｏ－グリコリド）（ＰＬＧＡ）、カルボマー、ポリ（エチレン－ｃｏ－ビニルアセテート）、エチレン－ビニルアセテートコポリマー、ポリエチレン（ＰＥ）、およびポリカプロラクトン（ＰＣＬ）、ヒドロキシルプロピルセルロース（ＨＰＣ）、ポリオキシル４０硬化ヒマシ油、メチルセルロース（ＭＣ）、エチルセルロース（ＥＣ）、ポロキサマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（ＨＰＭＣＰ）、ポロキサマー、硬化ヒマシ油とダイズ油、グリセリルパルミトステアレート、カルナウバロウ、ポリ乳酸（ＰＬＡ）、ポリグリコール酸（ＰＧＡ）、セルロースアセテートブチレート（ＣＡＢ）、コロイド状二酸化ケイ素、スクロース、グルコース、ポリビニルアセテートフタレート（ＰＶＡＰ）、ならびにそれらの組合せからなる群から選択される。

【０００７】

いくつかの実施形態において、コンパートメントは、パイ形、円錐形、ピラミッド形、円柱形、立方体形または直方体形、三角形または多角形プリズム形、四面体およびそれらの組合せからなる群から選択される形状を有する。

【０００８】

いくつかの実施形態において、第１の薬物内容物はナノ粒子、微小針の形態をとり、または網構造を成している。

【０００９】

いくつかの実施形態において、薬物内容物は医薬品有効成分（ＡＰＩ）を含む。いくつかの実施形態において、ＡＰＩは、局所麻酔薬、抗てんかん薬および抗痙攣薬、抗アルツハイマー病薬、鎮痛薬、抗痛風薬、抗高血圧薬、抗不整脈薬、利尿薬、肝疾患処置薬、膵疾患処置薬、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬、グルココルチコイド薬、ホルモン薬および避妊薬、血糖降下薬、抗骨粗鬆症薬、抗生物質、スルホンアミド、キノロン、ならびに他の合成抗細菌薬、抗結核薬、抗ウイルス薬、抗新生物薬、免疫モジュレーター、化粧料有効物質および中国伝統医学薬からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、ＡＰＩは、生物学的活性物質、診断剤、科学研究用試薬、化粧料、または農薬／殺虫剤である。

【００１０】

いくつかの実施形態において、薬物内容物は賦形剤をさらに含む。いくつかの実施形態において、賦形剤は、カカオバター、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、スクロース、グルコース、ガラクトース、フルクトース、キシロースラクトース、マルトース、トレハロース、ソルビトール、マンニトール、マルトデキストリン、ラフィノース、スタキオース、フラクトオリゴ糖、水溶性オリゴマーおよびポリマーならびにそれらの組合せからなる群から選択される材料から作製されたものである。

【００１１】

いくつかの実施形態において、コンパートメントは、栓で塞がれ、かつ／または密閉されるアパーチャーを有する。いくつかの実施形態において、栓は、多孔質ポリマー、浸食性ポリマー、ｐＨ感受性ポリマー、またはシェラックなどの天然材料から作製されたもの

である。いくつかの実施形態において、栓は、水溶性ポリマー、浸食性もしくは可溶性ポリマー、ロウ様材料または糖、あるいは上記のいずれかの材料からなる群から選択される材料から作製されたものである。

【００１２】

いくつかの実施形態において、剤形は、第１のコンパートメントに詰め込まれたガス発生成分を含む。いくつかの実施形態において、ガス発生成分は、水溶性の炭酸塩、亜硫酸塩、炭酸水素塩、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、炭酸カルシウム、およびそれらの組合せからなる群から選択されるものであり、胃液と接触すると、二酸化炭素または二酸化硫黄ガスを放出する。いくつかの実施形態において、ガス発生成分は、炭酸水素ナトリウムと有機酸（例えば、クエン酸、酒石酸など）の組合せである。

【００１３】

別の態様において、本開示は、少なくとも第１のコンパートメントおよび第２のコンパートメントを形成する基材を含む剤形を提供する。剤形には、第１のコンパートメントに詰め込まれた第１の薬物内容物および第２のコンパートメントに詰め込まれた第２の薬物内容物が含まれる。

【００１４】

いくつかの実施形態において、第１のコンパートメントと第２のコンパートメントは連結されている。いくつかの実施形態において、第１のコンパートメントと第２のコンパートメントは連結されていない。

【００１５】

いくつかの実施形態において、第１の薬物内容物は第２の薬物内容物と同じである。いくつかの実施形態において、第１の薬物内容物は第２の薬物内容物と異なる。

【００１６】

いくつかの実施形態において、第１のコンパートメントは、第１の栓で覆われている第１のアパーチャーを有し、第２のコンパートメントは、第２の栓で覆われている第２のアパーチャーを有する。いくつかの実施形態において、第１の栓は第２の栓より透過性が高い。いくつかの実施形態において、第１の栓は第２の栓より速く浸食される。

【００１７】

いくつかの実施形態において、第１のコンパートメントは第１の壁で包囲され、第２のコンパートメントは第２の壁で包囲されている。

【００１８】

いくつかの実施形態において、第１の壁は第２の壁より厚い。いくつかの実施形態において、第１の壁は第２の壁より透過性が高い。いくつかの実施形態において、第１の壁は第２の壁より速く浸食される。

【図面の簡単な説明】

【００１９】

【図１Ａ】薬物内容物を含む従来の剤形を示す図である。

【図１Ｂ】図１Ａの剤形を対象に投与したときの放出プロファイルを例示する図である。

【図１Ｃ】図１Ａの剤形を対象に投与したときの血漿中薬物レベルを示す図である。

【図１Ｄ】ゼロ次薬物放出プロファイルを有する放出制御剤形を対象に投与したときの血漿中薬物レベルを示す図である。

【図２Ａ】コンパートメントを形成する基材を有し、薬物内容物がコンパートメントに詰め込まれている例示的な剤形を示す図である。

【図２Ｂ】図２Ａに例示された剤形からのＡＰＩの放出を示す図である。

【図３】コンパートメントを形成する基材を有し、別の剤形がコンパートメントに詰め込まれている例示的な剤形を示す図である。

【図４Ａ】パイ形のコンパートメントを形成する基材を有する例示的な剤形を示す図である。

【図４Ｂ】様々なサイズの開口部を含む複数のコンパートメントを形成する基材を有する

例示的な剤形を示す図である。
【図４Ｃ】ある角度をなすコンパートメントを形成する基材を有する例示的な剤形を示す図である。
【図４Ｄ】半径サイズが異なる複数のコンパートメントを形成する基材を有する例示的な剤形を示す図である。
【図４Ｅ】ＡＰＩの放出速度をモジュレートするのに使用することができる、幾何形状が異なる複数のコンパートメントを形成する基材を有する例示的な剤形を示す図である。
【図５】パイ形状のコンパートメントを有する例示的な剤形の断面を示す図である。
【図６】複数の層を形成する基材を有し、薬物内容物が層間に分散されたナノ粒子の形態をしている例示的な剤形を示す図である。
【図７】コンパートメントを形成する基材を有し、微小針形状の薬物内容物がコンパートメントに詰め込まれている例示的な剤形を示す図である。
【図８Ａ】薬物内容物が詰められているコンパートメントを形成する基材を有する例示的な剤形を示す図である。薬物内容物は網目構造を成している。基材は１～５分の間に溶解する材料で作製され、薬物内容物は何秒かで溶解する。
【図８Ｂ】図８Ａに例示された剤形からのＡＰＩの急速な放出を示す図である。
【図９】円柱形状のコンパートメントの一群を形成する基材を有する例示的な剤形を示す図である。各コンパートメントには１つの薬物内容物が詰められている。薬物内容物の放出は、コンパートメントの数およびサイズによって制御することができる。
【図１０Ａ】円柱形状のコンパートメントを３つ形成する基材を有する例示的な剤形を示す図である。各コンパートメントには１つの薬物内容物が詰められている。各薬物内容物は、各コンパートメントのアパーチャーを塞ぐ栓を有する。
【図１０Ｂ】複数層の基材を有し、薬物内容物が各層に埋め込まれている例示的な剤形を示す図である。
【図１０Ｃ】図１０Ａまたは１０Ｂに例示された剤形からの薬物内容物の一貫した放出を示す図である。
【図１０Ｄ】図１０Ａまたは１０Ｂに例示された放出制御剤形を対象に投与したときの血漿中薬物レベルを示す図である。
【図１１】患者特異的な剤形を調製する三次元プリンターの使用を示すワークフロー概略図である。
【図１２Ａ】３層の基材を有し、異なる薬物内容物が各層に埋め込まれている例示的な剤形を示す図である。
【図１２Ｂ】図１２Ａに例示された剤形からの３つのＡＰＩの放出を例示する図である。
【図１３Ａ】３つのコンパートメントを形成する基材を有し、これらのそれぞれには１つの薬物内容物が詰められている例示的な剤形を示す図である。薬物内容物の放出プロファイルは、薬物内容物の溶解速度によって制御することができる。
【図１３Ｂ】図１３Ａに例示された剤形からのＡＰＩの放出プロファイルを例示する図である。
【図１４Ａ】パイ形状の３つのセグメントを有する基材を有し、薬物内容物が各セグメントに埋め込まれている例示的な剤形を示す図である。
【図１４Ｂ】パイ形状の３つのセグメントが殻構造でくるまれている基材を有する例示的な剤形を示す図である。
【図１４Ｃ】図８Ａおよび図８Ｂに例示された剤形からのＡＰＩの放出プロファイルを示す図である。
【図１５Ａ】薬物内容物で満たされているコンパートメントを形成する基剤を有する例示的な剤形を示す図である。第２のＡＰＩが基材に埋め込まれており、基材が溶解すると放出される。
【図１５Ｂ】図１５Ａに例示された剤形からのＡＰＩの放出制御を示す図である。
【図１６Ａ】円柱形状の３つのコンパートメントを形成する基材を有する例示的な剤形を示す図である。各コンパートメントには１つの薬物内容物が詰められている。各薬物内容

物は、各コンパートメントの開口部を塞ぐ栓を有する。各コンパートメントの薬物内容物の放出は、栓の透過性、分解性または浸食性によって制御することができる。
【図１６Ｂ】図１６Ａに例示された剤形からのＡＰＩの放出プロファイルを示す図である。
【図１７Ａ】４つのコンパートメントを形成する基材を有する例示的な剤形を示す図である。各コンパートメントには薬物内容物が詰められている。
【図１７Ｂ】薬物内容物が埋め込まれている４つのセグメントからなる基材を有する剤形からのＡＰＩの放出を示す図である。
【図１７Ｃ】図１７Ａに例示された剤形からのＡＰＩの放出制御を示す図である。
【図１８Ａ】パイ形状のコンパートメントを形成する基材を有する薬物形態を示す略線図である。
【図１８Ｂ】図１８Ａに例示された薬物形態の薬物放出プロセスを示す写真である。
【図１８Ｃ】図１８Ａの剤形からの安息香酸およびＰＥＧ８０００の放出率曲線を示す図である。
【図１９Ａ】２つのコンパートメントを含む剤形の透視図である。
【図１９Ｂ】図１９Ａの剤形の断面図である。
【図１９Ｃ】図１９Ａの剤形の例示的な放出プロファイルを示す図である。
【図１９Ｄ】図１９Ａの剤形の別の例示的な放出プロファイルを示す図である。
【発明を実施するための形態】
【００２０】
上記の発明の概要、発明を実施するための形態、および下記の特許請求の範囲、ならびに添付の図面に、本発明の（方法ステップを含めて）特定の特徴が記載されている。本明細書における本発明の開示内容は、そのような特定の特徴の考え得る限りの組合せをすべて包含すると理解されるものとする。例えば、特定の特徴が本発明の特定の態様もしくは実施形態、または特定の請求項に関連して開示されている場合、その特徴を、できる限り本発明の他の特定の態様および実施形態と組み合わせてかつ／またはそれらに関連して、全体的に本発明において利用することもできる。
【００２１】
用語「含む〔comprises〕」およびその文法的に等価な用語は、本明細書では他の成分、材料、ステップなどが場合によって存在することを意味するのに使用される。例えば、成分Ａ、Ｂ、およびＣを「含む〔comprising〕」（または「含む〔which comprises〕」）物品は、成分Ａ、Ｂ、およびＣからなる（すなわち、それらだけ含む）ことができ、または成分Ａ、Ｂ、およびＣだけでなく１つもしくは複数の他の成分を含むことができる。
【００２２】
規定された２つ以上のステップを含む方法が本明細書に記載されている場合、規定されたステップは、（文脈上からその可能性が排除される場合を除いて）いずれの順序でもまたは同時に実施することができ、方法は、（文脈上からその可能性が排除される場合を除いて）規定されたステップのいずれかの前、規定されたステップの２つのステップの間、または規定されたステップすべての後に実施される１つまたは複数の他のステップを含むことができる。
【００２３】
ある範囲の値が記載されている場合、その範囲の上限値と下限値の間にある各値（文脈上からそうでないことがはっきりしていない限り下限値の単位の１／１０まで）およびその記載範囲における任意の他の記載値または間にある値は、記載範囲に具体的に除外された限界値があれば別であるが、本開示内に包含されることが理解されよう。明示された範囲が上限および下限の一方または両方を含む場合、それらのどちらかまたは両方を除外する範囲も本開示に包含される。
【００２４】
数字が後に続く「少なくとも」という用語は、本明細書ではその数字で始まる範囲の始まりを表すのに用いられる（定義される変数に応じて、上限値を有するまたは有しない範

囲とすることができる）。例えば、「少なくとも１」とは、１または１より多いことを意味する。数字が後に続く「最大でも」という用語は、その数字で終わる範囲の終わりを表すのに用いられる（定義される変数に応じて、１もしくは０を下限値として有する範囲または下限値を有しない範囲とすることができる）。例えば、「最大でも４」とは、４または４未満を意味し、「最大でも４０％」とは４０％または４０％未満を意味する。本開示において、ある範囲が「（第１の数字）から（第２の数字）」または「（第１の数字）～（第２の数字）」として記載されているとき、これは、下限値が第１の数字であり、上限値が第２の数字である範囲を意味する。例えば、２から１０ミリメートルとは、下限値が２ミリメートルであり、上限値が１０ミリメートルである範囲を意味する。

【００２５】

例示を簡単および明瞭にするために、必要に応じて、異なる図面間で参照符号を繰り返して、対応するまたは類似した構成要素を示すことを理解されたい。さらに、本明細書に記載される実施形態を十分に理解するために、具体的な詳細が多数記載されている。しかし、本明細書に記載される実施形態はこれらの具体的な詳細なしに実施することができる。他の場合において、記載されている関連した意義のある機能を不明瞭にしないように、方法、手順および成分は詳述されていない。また、説明は、本明細書に記載される実施態様の範囲を限定するものとはみなされない。本開示に記載されている実施形態の説明およびキャラクタリゼーションは、別段の注記がない限り、互いに相容れないものとはみなされないことが理解されよう。

【００２６】

放出制御剤形

従来の固体剤形、例えば圧縮錠は、有効な薬物成分が溶解しているまたは埋め込まれている基材から構成される（図１Ａ）。現在通常の固体剤形は一次薬物放出プロファイル（図１Ｂ）を示し、薬物の血漿中レベルは、投与後急速に極めて高いレベルに上昇し、次いで指数関数的に低下する（図１Ｃを参照のこと）。これは、薬物レベルの低下による最小の治療有効性または高濃度において起こり得る薬物毒性などの欠点を有する。このタイプの薬物放出では、血漿中薬物濃度の適切なバランスを得ることができない。本発明は、患者のコンプライアンスの向上、選択的薬理作用、副作用の低減および投与頻度の減少を含めて、従来のシステムに優る利点をもたらす、放出調節または放出制御経口薬送達システムに関する。放出制御は、薬物送達の延長および治療域内における血漿中レベルの維持をもたらす。例えば、ゼロ次薬物放出プロファイル（図１Ｄ）を示す薬物送達システムは、一定量の薬物放出を長時間にわたって可能にし、均一で持続的な薬物送達が実現する。その結果、ゼロ次放出プロファイルは、抗生物質送達、高血圧の処置、疼痛管理、抗うつ薬送達および一定の血漿中薬物レベルを要する他の多数の状態において望ましいことがある。

【００２７】

したがって、本開示の一態様は、放出制御プロファイルを有する、経口投与用の安定な固体医薬剤形を提供する。いくつかの実施形態において、剤形は、少なくとも１つのコンパートメントを形成する基材およびコンパートメントに詰め込まれている薬物内容物を含む。剤形は、例えばコンパートメントを所定の様式で開口することによって、薬物内容物の医薬品有効成分の放出を制御することができるように設計されている。

【００２８】

Ａ．基材

本明細書では「基材」は、薬物が包囲または埋め込まれている構造を指す。本発明の剤形の基材は、経口投与に適していればいずれのサイズおよび形状でもよい。いくつかの実施形態において、基材は、直径約２ｍｍ、３ｍｍ、４ｍｍ、５ｍｍ、６ｍｍ、７ｍｍ、８ｍｍ、９ｍｍ、１０ｍｍ、１１ｍｍ、１２ｍｍの平坦で円形の錠剤である。いくつかの実施形態において、基材は、大きさが約ａｍｍ×ｂｍｍの楕円形の錠剤であり、ここで、ａは５から１５であり、ｂは２から１０である。いくつかの実施形態において、基材はカプセルの形状をしている。

【００２９】
いくつかの実施形態において、基材は、親水性ポリマー（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）およびポリ（エチレンオキシド）（ＰＥＯ））、疎水性ポリマー（例えば、エチルセルロース（ＥＣ））、膨潤性ポリマー、非膨潤性ポリマー、多孔質ポリマー、非多孔質ポリマー、浸食性ポリマー、または非浸食性ポリマーで作製されている。
【００３０】
いくつかの実施形態において、剤形は一体化した基材を有する。いくつかの実施形態において、基材はいくつかの部分からなり、各部分は同じまたは異なる材料で作製されている。
【００３１】
いくつかの実施形態において、基材は熱可塑性材料で作製されている。本明細書では「熱可塑性材料」とは、熱および圧力を利用して造形され得る材料を指す。いくつかの実施形態において、熱可塑性材料は、例えば親水性のゲル形成材料または疎水性材料とすることができ、親水性のゲル形成材料からの薬物内容物の放出は主に拡散によって進行し、疎水性材料からの薬物内容物の放出は主に基材中の細孔からの拡散によって進行する。ポリマー、特にセルロースエーテル、セルロースエステルおよび／またはアクリル系樹脂を親水性の熱可塑性材料として使用することができる。エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ポリ（メタ）アクリル酸、および／またはそれらの塩、アミドまたはエステルなどそれらの誘導体は、熱可塑性材料としての使用に適している。Ｃ１２～Ｃ３０脂肪酸のモノもしくはジグリセリドおよび／またはＣ１２～Ｃ３０脂肪アルコールおよび／またはロウあるいはそれらの混合物など、当業者に公知の生理学的に許容される疎水性材料を熱可塑性材料として使用することができる。疎水性ポリマー、ロウ、脂肪、長鎖脂肪酸、脂肪アルコールまたは対応するエステルもしくはエーテルあるいはそれらの混合物などの疎水性材料から調製される基材も考えられる。
【００３２】
いくつかの実施形態において、熱可塑性材料は、ポリビニルカプロラクタム－ポリビニルアセテート－ポリエチレングリコールグラフトコポリマー５７／３０／１３、ポリビニルピロリドン－ｃｏ－ビニルアセテート（ＰＶＰ－ＶＡ）、ポリビニルピロリドン－ポリビニルアセテートコポリマー（ＰＶＰ－ＶＡ）６０／４０、ポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）、ポリビニルアセテート（ＰＶＡｃ）とポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）８０／２０、ポリエチレングリコール－ポリビニルアルコールグラフトコポリマー２５／７５、ｋｏｌｌｉｃｏａｔ　ＩＲ－ポリビニルアルコール６０／４０、ポリビニルアルコール（ＰＶＡまたはＰＶ－ＯＨ）、ポリ（ビニルアセテート）（ＰＶＡｃ）、ポリ（ブチルメタクリレート－ｃｏ－（２－ジメチルアミノエチル）メタクリレート－ｃｏ－メチルメタクリレート）１：２：１、ポリ（ジメチルアミノエチルメタクリレート－ｃｏ－メタクリル酸エステル）、ポリ（エチルアクリレート－ｃｏ－メチルメタクリレート－ｃｏ－トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド）、ポリ（メチルアクリレート－ｃｏ－メチルメタクリレート－ｃｏ－メタクリル酸）７：３：１、ポリ（メタクリル酸－ｃｏ－メチルメタクリレート）１：２、ポリ（メタクリル酸－ｃｏ－エチルアクリレート）１：１、ポリ（メタクリル酸－ｃｏ－メチルメタクリレート）１：１、ポリ（エチレンオキシド）（ＰＥＯ）、ポリ（エチレングリコール）（ＰＥＧ）、多分岐状ポリエステルアミド、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒプロメロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはヒプロメロース（ＨＭＰＣ）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネートまたはヒプロメロースアセテートスクシネート（ＨＰＭＣＡＳ）、ポリ（ラクチド－ｃｏ－グリコリド）（ＰＬＧＡ）、カルボマー、ポリ（エチレン－ｃｏ－ビニルアセテート）、エチレン－ビニルアセテートコポリマー、ポリエチレン（ＰＥ）、およびポリカプロラクトン（ＰＣＬ）、ヒドロキシルプロピルセルロース（ＨＰＣ）、ポリオキシル４０硬化ヒマシ油、メチルセルロース（ＭＣ）、エチルセルロ

ース（ＥＣ）、ポロキサマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（ＨＰＭＣＰ）、ポロキサマー、硬化ヒマシ油とダイズ油、グリセリルパルミトステアレート、カルナウバロウ、ポリ乳酸（ＰＬＡ）、ポリグリコール酸（ＰＧＡ）、セルロースアセテートブチレート（ＣＡＢ）、コロイド状二酸化ケイ素、スクロース、グルコース、ポリビニルアセテートフタレート（ＰＶＡＰ）ならびにそれらの組合せからなる群から選択される。

【００３３】

様々な熱可塑性材料の特性および供給業者を表１に列挙する。

【００３４】

いくつかの実施形態において、熱溶解積層法（ＦＤＭ）などのアディティブ法を利用して、熱可塑性材料により剤形を作製することができる。いくつかの実施形態において、熱可塑性材料を押し出すように構成されている三次元プリンター（３Ｄプリンター）を使用することによって、基材を作製することができる。典型的には、熱可塑性材料を３Ｄプリンターにおいて溶融した後、押し出して、基材を形成する。ある実施形態において、適切な押出機としては、限定されるものではないが、単軸または二軸押出機が挙げられ、押出機内の温度は５０℃から１８０℃および８０℃から１４０℃の範囲である。一般に、押出工程は、熱可塑性材料のガラス転移（Ｔｇ）より１０℃から４０℃上の温度で実施することができる。三次元プリンターにおいて使用するのに適した温度になると、熱可塑性材料を三次元プリンティング表面に被着することができる。熱可塑性材料で製作される基材およびコンパートメントの形状およびサイズは、三次元プリンティング工程をプログラミングすることによって制御することができる。

【００３５】

いくつかの実施形態において、基材の材料を、薬物の放出プロファイルが制御されるように選択することができる。例えば、基材は所望の浸食／溶解速度、透過速度を有する材料で作製され、したがって、投与されると、コンパートメントを所定の様式で開口することができ、薬物内容物がコンパートメントから所望の速度で放出される。いくつかの実施形態において、基材は浸食性または可溶性であり、医薬品有効成分（ＡＰＩ）が埋め込まれている。基材が浸食されるまたは溶解すると、ＡＰＩが放出される。

【００３６】

薬物内容物の放出は、基材の厚さを調整することによっても制御することができる。例えば、コンパートメントを形成する基材は可溶な材料で作製されている。コンパートメントの開口、したがってその中に詰められている薬物内容物の放出は、コンパートメントを包囲する壁の厚さを調整することによって制御することができる。壁が厚いほど、コンパートメントの開口は緩慢になり、薬物内容物の放出が遅くなる。

【００３７】

Ｂ．コンパートメント

ある実施形態において、本明細書に開示される剤形は、基材内に少なくとも１つのコンパートメントを含む。本明細書では、「コンパートメント」は、基材により特徴付けられまたは分割される空間、部分または余地を指す。コンパートメントは閉じるまたは開ける（例えば、アパーチャーまたは通路を有する）ことができる。コンパートメントは、薬物内容物を詰めるのに適していればいずれの幾何形状でもよい。いくつかの実施形態において、コンパートメントは、パイ形、円錐形、ピラミッド形、円柱形、立方体形または直方体形、三角形または多角形プリズム形、四面体およびそれらの組合せからなる群から選択される形状を有する。

【００３８】

いくつかの実施形態において、剤形中にコンパートメントを含むことによって、胃腸管におけるその保持を高めることができる。図２Ａは、薬物内容物が詰められているコンパートメントを形成する基材を有する例示的な剤形を図示する。図２Ａを参照すると、剤形１００では、コンパートメント１０２が基材１０１によって形成されている。薬物内容物１０３は、コンパートメント１０２の内壁に連結することによってコンパートメント１０

２に詰められている。コンパートメント１０２は、剤形に浮遊効果をもたらし、それによって胃におけるまたは水性もしくは酸性の環境におけるその滞留時間を延長することができる。滞留時間は、基材の材料の浸食／溶解速度によって決まり、図２ＢにＡＰＩの持続放出をもたらすことができる。

【００３９】

図３は、胃腸管における滞留を増加させた別の例示的な剤形を図示する。図３を参照すると、剤形２００は、コンパートメント２０２にコンパートメント２０２を自由に移動する第２の剤形２０３（例えば、錠剤）が含まれている構成を有する。剤形の胃腸管内滞留時間が限定されている。浮遊システムを使用することによって、剤形が胃に滞在し、胃腸管の上部において薬物を連続的に放出し、小腸における吸収を最大にすることが可能になり得る。

【００４０】

いくつかの実施形態において、コンパートメントの形状は、薬物内容物を制御された速度で放出することができるように独自に作り出されている。いくつかの実施形態において、コンパートメントは、楔形、パイ形、円錐形、ピラミッド形、円柱形、立方体形または直方体形、三角形または多角形プリズム形、四面体およびそれらの組合せからなる群から選択される形状を有する。

【００４１】

一実施形態において、剤形のコンパートメントは、異なる幾何形状を有する。図４Ａは、パイ形のコンパートメントを形成する基材を有する例示的な剤形を示す。図４Ｂは、様々なサイズの開口部を含む複数のコンパートメントを形成する基材を有する例示的な剤形を示す。図４Ｃは、ある角度をなすコンパートメントを形成する基材を有する例示的な剤形を示す。図４Ｄは、半径サイズが異なる複数のコンパートメントを形成する基材を有する例示的な剤形を示す。

【００４２】

コンパートメントの形状を利用して、剤形の放出プロファイルを制御することができる。例えば、Ｒ．Ａ．ＬｉｐｐｅｒおよびＷ．Ｉ．Ｈｉｇｕｉｃｈｉは、図５に例示されるゼロ次放出プロファイルを実現する送達システムを記述した。図５は、パイ形状のコンパートメントを有する送達システムの断面図を示す。コンパートメントは、小さい開口部を通じて環境と連絡する。コンパートメントには、溶解してＡＰＩを放出する薬物内容物が詰められている。次いで、ＡＰＩは、小さい開口部を通じて環境に放出される。薬物内容物の溶解速度は、薬物内容物の溶解境界（薬物内容物とコンパートメントの空間との界面）領域と正に相関する。一方、ＡＰＩの環境への拡散速度は拡散経路長λと負に相関する。その結果、薬物内容物が溶解するにつれて、溶解境界領域は増加し、薬物内容物の溶解速度は上昇する。一方、薬物内容物が溶解するにつれて、拡散経路長λは増加する。したがって、コンパートメントにおいて放出されるＡＰＩは、剤形から拡散するにはより長い長さを輸送される必要がある。ゼロ次放出速度論を実現するように剤形を設計することが想定される（Ｒ．Ａ．ＬｉｐｐｅｒおよびＷ．Ｉ．Ｈｉｇｕｃｈｉ（１９７７）、Ａｎａｌｙｓｉｓ ｏｆ ｔｈｅｏｒｅｔｉｃａｌ ｂｅｈａｖｉｏｒ ｏｆ ａ ｐｒｏｐｏｓｅｄ ｚｅｒｏ－ｏｒｄｅｒ ｄｒｕｇ ｄｅｌｉｖｅｒｙ ｓｙｓｔｅｍ．Ｊ．Ｐｈａｒｍ Ｓｃｉ ６６（２）：１６３～４；Ｄ．ＢｒｏｏｋｅおよびＲ．Ｊ．Ｗａｓｈｋｕｈｎ（１９７７）、Ｚｅｒｏ－ｏｒｄｅｒ ｄｒｕｇ ｄｅｌｉｖｅｒｙ ｓｙｓｔｅｍ：ｔｈｅｏｒｙ ａｎｄ ｐｒｅｌｉｍｉｎａｒｙ ｔｅｓｔｉｎｇ．Ｊ Ｐｈａｒｍ Ｓｃｉ．６６（２）：１５９～１６２）。

【００４３】

Ｃ．薬物内容物

本明細書では、用語「薬物内容物」は、医薬品有効成分（ＡＰＩ）、化粧料、生物学的物質、診断剤および科学実験用試薬を含めて１種または複数の有効成分を含む組成物を指す。

【００４４】

本明細書では、ＡＰＩは、医薬品中の生物学的に活性な成分を指す。いくつかの実施形態において、ＡＰＩは、局所麻酔薬、抗てんかん薬および抗痙攣薬、アルツハイマー病治療薬、鎮痛薬、抗痛風薬、抗高血圧薬、抗不整脈薬、利尿薬、肝疾患治療薬、膵疾患治療薬、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬、グルココルチコイド薬、性ホルモン薬および避妊薬、血糖降下薬、抗骨粗鬆症薬、抗生物質、スルホンアミド、キノロン、ならびに他の合成抗細菌薬、抗結核薬、抗ウイルス薬、抗新生物薬、免疫モジュレーター、化粧料有効物質、中国伝統医学薬（ＴＣＭ）およびＴＣＭ抽出物からなる群から選択される。

【００４５】

いくつかの実施形態において、ＡＰＩは、（Ｒ）－フォリチキソリン、リドカイン、１１－ジ－デューテロ－エチルリノレエート、１６－デヒドロ－プレグネノロン、１７β－エストラジオール、２－イミノビオチン、３，５－ジヨードチロプロピオン酸、５－フルオロ－２－デオキシシチジン、６－メルカプトプリン、エドトレオチド、アバカビル、アワビのヘモシアニン、アバメタピル、アベジテロール、アベマシクリブ、アベキシノスタット、アビラテロン、アカラブルチニブ、アカンプロサート、アカンプロサートカルシウム、アカルボース、アセビルスタット、アセクリジン、アセクロフェナク、アセヒチシン塩酸塩、エースマンナン、アセノイラミン酸、アセトアミノフェン、アセチルシステイン、アセチルキタサマイシン、アセチル－Ｌ－カルニチン塩酸塩、アセチルサリチル酸、アシクロビル、アシピモックス、アシタザノラスト、アシトレチン、アクリジニウム、アクリジニウムブロミド、アコルビフェン、アコラフロキサシン、アコチアミド、アクリバスチン、アクタリット、アダパレン、アダパレン、アデホビルジピボキシル、アデメチオニン、アドエア、アファチニブ、アフィモキシフェン、アフレセルチブ、アゴメラチン、アイルデナフィルシトレート〔aildenafilcitrate〕、アラドリアン、アラレボナジフロキサシンメシレート、アラレリンアセテート、アラトロフロキサシンメシレート、アルベンダゾール、アルブテロールスルフェート、アルブテルペノイド、アルカフタジン、アルドキソルビシン、アレクチニブ、アレンドロネート、アレンドロン酸ナトリウム、アレンドロン酸ナトリウム水和物、アレンドロン酸、アルファカルシドール、アルファキサロン、アルフェンタニル、アルフゾシン、アリセルチブ、アリスキレン、アリスポリビル、アリトレチノイン、アラントイン、アリサルタンイソプロキシル、アロプリノール、アルモトリプタン、アログリプチン、アログリプチンベンゾエート、アロセトロン、アルペリシブ、α－ケトグルタレート、αリポ酸、α１－アンチトリプシン、α－シクロデキストリン安定化スルホラファン、アルプラゾラム、アルプロスタジル、アルプロスタジルアルファデクス、アルチラチニブ、アルトレタミン、アルトロパン、硫酸アルミニウム、アルビモパン、アルボシジブ、アマンタジン、アマンタジン塩酸塩、アンブリセンタン、アンブロキソール、アンブロキソール塩酸塩、アムカセルチブ、アンフェタミン、アンフェタミンポリスチレクス、アミファンプリジン、アミファンプリジンホスフェート、アミホスチン、アミカシン、アミロライド、アミノレブリニク〔aminolevulinic〕、アミノレブリン酸、アミノレブリン酸塩酸塩、アミノプテリン、アミオダロン、アミセリモド、アミスルプリド、アミチファジン塩酸塩、アミトリプチリン、アンレキサノクス、アムロジピン、アムロジピン、アムロジピンベシレート、アムロジピンベシレート、アムロジピンカンシレート、アムロジピンマレエート、アムロジピンニコチネート、アムロジピンオロテート、乳酸アンモニウム、アモジアキン、アモロルフィン、アモスラロール、アモキシシリン、アモキシシリン水和物、アンフェタミン、アンフェタミンアスパルテート、アンフェタミンスルフェート、アムホテリシンＢ、アムホテリシンＢコレステリルスルフェート、アムホテリシンＢ脂質複合体、アンピシリンナトリウム、アンピロキシカム、アムリノン、アムルビシン、アムトルメチングアシル、アナセトラピブ、アナグリプチン、アナグレリド、アナモレリン、アナストロゾール、アンクロド、アンドロゲン、アンドログラホリド、アネコルタブ、アニデュラファンギン、アニラセタム、アニストレプラーゼ、アンロチニブ、アンタゾリン、抗アンドロゲン薬、アンチネオプラストンＡ－１０、アンチネオプラストンＡＳ２－１、アントフロキサシン塩酸塩、アントロキノノール、アパベタロン、アパルタミド、アパチニブメシレート、アパジコン、アピリモドメシレート、アピキサバン

、アポモルヒネ、アポモルヒネ塩酸塩、アプレミラスト、アプレピタント、アプリシタビン、アラムコール、アラニジピン、アラセルタコナゾール、アラセルタコナゾールニトレート、アルバクロフェン、アルバクロフェンプラカルビル、アルベカシン、アルベカシンスルフェート、アルデパリンナトリウム、アルフォルモテロール、アルガトロバン、アルハロフェナート、アリモクロモル、アリピプラゾール、アリピプラゾールラウロキシル、アルモダフィニル、三酸化ヒ素、亜ヒ酸、アルテフェノメルメシレート、アルテメテル、アルテモチル、アルテニモル、アルテロランマレエート、アルテスネート、アルティス〔Artiss〕、アサピプラント、アセナピン、アシマドリン、アストドリマー、アストラガロシド、アスナプレビル、アタシグアト、アタルレン、アタザナビル、アタザナビルスルフェート、アテノロール、アトモキセチン、アトルバスタチン、アトルバスタチンカルシウム、アトルバスタチンストロンチウム、アトバクォン、アトラセンタン、アトロピン、オーラノフィン、アウリクロセン、アバシンカプタドペゴルナトリウム、アバコパン、アバナフィル、アバトロンボパグ、アビバクタム、アビバクタムナトリウム、アビジンオックス〔AvidinOx〕、アビプタジル、アビチニブ、アボラルスタット、アクセロプラン、アキシチニブ、アザシチジン、アザシチジン、アザセトロン、アゼライン酸、アゼラスチン、アゼラスチン塩酸塩、アゼリラゴン、アゼルニジピン、アジルサルタン、アジルサルタンメドキソミルカリウム、アジルサルタントリメチルエタノールアミン、アジミリド、アジスロマイシン、アジスロマイシンラクトビオネート、アズトレオナム、アズトレオナムリシン、アズブジン、バクロフェン、バフェチニブ、バイカレイン、バイカリン、ＢＡＫ不含ラタノプロスト、バロフロキサシン、バルサラジド、バルサラジドナトリウム、バンブテロール、バラセルチブ、バルドキソロンメチル、バリシチニブ、バルニジピン、バスミサニル、バテフェンテロールサクシネート、バゼドキシフェン、ベクラブビル、ベクロメタゾンジプロピオネート、ベクロメタゾンジプロピオネート、ベダキリン、ベドラドリン、ベリノスタット、ベロラニブ、ベロテカン、ベンペド酸、ベナペネム〔benapenem〕、ベナゼプリル、ベンシクロキジウムブロミド、ベンダムスチン、ベンダムスチン塩酸塩、ベニジピン、ベンセラジド、ベンタマピモド、ベンザルコニウムクロリド、ベンズヒドロコドン、ベンズニダゾール、ベンゾカイン、過酸化ベンゾイル、ベンジダミンＨＣＬ、ベポタスチン、ベポタスチンカルシウム２水和物、ベポタスチンサリシレート、ベラクタント、ベラプロストナトリウム、ベシフロキサシン、ベシホビル、ベシピルジン、β－エレメン、ベタヒスチン、無水ベタイン、ベタメタゾン、ベタメタゾンブチレートプロピオネート、ベタメタゾンジプロピオネート、ベタメタゾンバレレート、ベタミプロン、ベタキソロール、ベタキソロール塩酸塩、ベタネコール、ベトリキサバン、ベバシズマブ、ベキサグリフロジン、ベキサロテン、ベザフィブレート、ビアフンギン、ビアペネム、ビカルタミド、ビシザール、ビクテグラビル、ビシクロール、ビラスチン、ビマトプロスト、ビニメチニブ、ビオチン、ビラブレシブ２水和物、ビスカルシトレートカリウム、次没食子酸ビスマス、ビスムチルエカベト、ビスノルシムセリン、ビソプロロール、ビソプロロールフマレート、ビテスピラマイシン、ビキサロマー、ブレオマイシン、ブロナンセリン、ボアンマイシン塩酸塩、ボセプレビル、ボルテゾミブ、ボセンタン、ボセンタン水和物、ボスチニブ、ボバクタント、ブレクスピプラゾール、ブリシクリブナトリウム、ブリガチニブ、ブリラシジン、ブリマピチド、ブリモニジン、ブリンシドフォビル、ブリンゾラミド、ブリバニブアラニネート、ブリバラセタム、ブリブジン、ブロルシズマブ、ブロマゼパム、ブロムフェナク、ブロムフェナクナトリウム、ブロモクリプチン、ブロンコスタット、ブロチゾラム、ブリオスタチン－１、ブシンドロール、ブクラデシン、ブデソニド、ブジピン、ブフロメジル、ブラキン、ブナゾシン、ブパルリシブ、ブピバカイン、ブピバカイン塩酸塩、ブプレノルフィン、ブプレノルフィン塩酸塩、ブプロピオン、ブプロピオン塩酸塩、ブリキサフォル、ブセレリンアセテート、ブスピロン、ブスピロン塩酸塩、ブスルファン、ブスルフェクス、ブテナフィン、ブトルファノールタルトレート、ブチルフタリド、カバジタキセル、カベルゴリン、カボテグラビル、カボザンチニブＳ－マレート、カダゾリド、カドロフロキサシン、カフェイン、カフェインシトレート、カフネア、カフセルチブ塩酸塩、カルシポトリオール、カルシトリオール、酢酸カルシウム、ホリン酸

カルシウム、レボホリン酸カルシウム、ポリカルボフィルカルシウム、カルファクタント、カルマンガホジピル、カルサーフ、カミシナル、カモスタットメシレート、カンプトテシン、カナグリフロジン、カンデサルタン、カンデサルタンシレキセチル、カンホスファミド、カングレロール、カンナビジオール、カペシタビン、カプマチニブ、カプサイシン、カプトプリル、カルバマゼピン、カルベトシン、カルビドパ、カルビノキサミン、カルボシステイン、カルボプラチン、カルジドパ、カルフィルゾミブ、カルグルミン酸、カリプラジン、カリスバメート、カルムスチン、カロテグラストメチル、カルテオロール、カルテオロール塩酸塩、カルモナム、カルベジロール、カルベジロールホスフェート、キャスポファンギン、カテキン、セブラノパドール、セジラニブ、セファクロル、セファドロキシル、セファチアミジン、セファゾリンナトリウム５水和物、セフカペン、セフジニル、セフジトレンピボキシル、セフェピム、セフェピム二塩酸塩、セフェタメトピボキシル塩酸塩、セフィデロコル、セフィラバンシン、セフミノクス、セフォペラゾン、セフォペラゾンナトリウム、セフォセリス、セフォタキシム、セフォタキシムナトリウム、セフォチアム、セフォゾプラン、セフピロム、セフポドキシム、セフプロジル、セフタロリン、セフタロリンフォサミル、セフタジジム、セフチブテン、セフトビプロールメドカリル、セフトロザンスルフェート、

【００４６】

セフトリアキソン、セフトリアキソンナトリウム、セフロキシム、セフロキシムナトリウム、セレコキシブ、セルゴシビル、セリプロロール、セルプロテクト、セネスチン、セニクリビロック、センサブジン、センタナファジン、セファロスポリン、セラリフィモド、セルデュラチニブ、セリチニブ、硝酸セリウム、セチリスタット、セチリジン、セトラキサート、セビメリン、ケノデオキシコール酸、クロシブタミン、クロルヘキシジン、クロルマジノンアセテート、クロロゲン酸、クロロキン、クロロキソキノリン、クロルフェニラミン、クロルフェニラミンマレエート、クロルフェニラミンポリスチレクス、クロルタリドン、クロルタリドン、コレカルシフェロール、コール酸、コリンアルホスセラート、コリンジエパルレスタット、コリンフェノフィブレート、シクレソニド、シクロピロクスオラミン、シクロスポリン、シドフォビル、シドキセピン、シラスタチン、シラザプリル、シルニジピン、シロスタゾール、シメチジン、シナカルセト、シネパジドマレエート、シンヒアルロン酸ナトリウム、シニタプリドタルトレート、シパルガミン、シプロフィブレート、シプロフロキサシン、シプロフロキサシン塩酸塩、シラパランタグ、サーカディン、シサトラクリウムベシレート、シスプラチン、シタロプラム、シタロプラム臭化水素酸塩、シチコリン、シトルリン、クラドリビン、クラリスロマイシン、クラブラン酸カリウム、クラブラン酸、クラゾセンタン、クレビジピン、クレブジン、クリンダマイシン、クリンダマイシン塩酸塩、クリンダマイシンホスフェート、クリオキノール、クロバザム、クロベタゾールプロピオネート、クロベタゾールプロピオネートフォーム、クロドロン酸、クロファラビン、クロファジミン、クロミプラミン、クロミプラミン塩酸塩、クロナゼパム、クロニジン、クロニジン塩酸塩、クロピドグレル、クロピドグレルベシレート、クロピドグレルビスルフェート、クロピドグレルカムシレート、クロピドグレル水素スルフェート、クロピドグレルナパジシレート、クロピドグレルレジネート、クロトリマゾール、クロザピン、コバマミド、コビシスタット、コビメチニブ、コビプロストン、コデイン、コデインポリスチレクス、コルヒチン、コレカルシフェロール、コレセベラム、コレスチラン、コルホルシンダロパート、コルホスセリルパルミテート、コリスチンメタナトリウム、コニバプタン、コパンリシブ、銅ヒスチジン、コルテキソロン１７α－プロピオネート、コシテカン、クレノラニブ、クリダニモドナトリウム、クリサボロール、クリゾチニブ、クロフェレマー、クロリブリン、クロモグリク酸、クロモリンナトリウム、クタメシン二塩酸塩、シアノコバラミン、シクリジンラクテート、シクロベンザプリン塩酸塩、シクロホスファミド、シクロホスファミド１水和物、シクロスポリン、シプロテロン、シプロテロンアセテート、シタラビン、シタラビンオクホスファート、ダビガトランエテキシレート、ダブラフェニブ、ダクラタスビル、ダコミチニブ、ダルババンシン、ダルセトラピブ、ダルファムプリジン、ダルホプリスチン、ダルテパリンナトリウム、ダナパロ

イドナトリウム、ダナゾール、ダニリキシン、ダノプレビル、ダントロレンナトリウム、ダヌセルチブ、ダパコナゾール、ダパグリフロジン、ダパグリフロジンプロパンジオール、ダピプラゾール、ダピビリン、ダポキセチン、ダプロデュスタット、ダプソン、ダリフェナシン、ダリナパルシン、ダルナビル、ダサブビル、ダサチニブ、ダソトラリン、ダウノルビシン、デシタビン、デキュプレート、デファクチニブ、デフェラシロクス、デフェリプロン、デフェロキサミンメシレート、デフラザコート、デフレキシフォル、デラフロキサシン、デラマニド、デラプリル、デラプリル塩酸塩、デラビルジン、デニブリン、デオキシアンドログラホリド、デルマタンスルフェート、デスフルラン、デシプラミン塩酸塩、デスロラタジン、デスモプレシン、デスモプレシンアセテート、デソゲストレル、デソニド、デスベンラファキシン、デューデキストロメトルファン臭化水素酸塩、デューテポルフィン、重水素化レボドパ、重水素化ベンラファキシン、デューテトラベナジン、デキサメタゾン、デキサメタゾンアセテート、デキサメタゾンシペシレート、デキサメタゾンパルミテート、デキサメタゾンナトリウムホスフェート、デキサンフェタミン、デキサナビノール、デクスフェルム、デクスケトプロフェントロメタモール、デクスランソプラゾール、デクスメデトミジン、デクスメチルフェニデート、デクスプラミペキソール、デキスラゾキサン、デキスソタロール、デキストロアンフェタミンサッカレート、デキストロアンフェタミンスルフェート、デキストロメトルファン、デキストロメトルファン臭化水素酸塩、デキストロプロポキシフェン、ジアセレイン、ジアモルヒネ塩酸塩、ジアンヒドロガラクチトール、ジアゼパム、ジアゾキシドコリン、ジクロフェナク、ジクロフェナクカリウム、ジクロフェナクナトリウム、ジクロフェナミド、ジシクロプラチン、ジダノシン、ジエノゲスト、ジフルプレドナート、ジゴキシン、ジホモ－γ－リノレン酸、ジヒドロエルゴクリスチン、ジヒドロエルゴタミン、ジヒドロエルゴタミンメシレート、ジルチアゼム、ジルチアゼム塩酸塩、ジメスナ、フマル酸ジメチル、ジミラセタム、ジノプロストン、ジフェニルシクロプロペノン、ジプラグルラント、ジピリダモール、ジクアホソルテトラナトリウム、ジリスロマイシン、ジスフェントンナトリウム、ジスルフィラム、ジトラノール、ｄ－メサドン、ドカルパミン、ドセタキセル、ドシパルスタット、ドコサノール、ドフェチリド、ドラセトロン、ドルテグラビル、ドンペリドン、ドナフェニブトシレート、ドネペジル、ドネペジル塩酸塩、ドーパミン、ドラビリン、ドリペネム、ドルゾラミド、ドルゾラミド塩酸塩、ドスマルファート、ドキサクリウムクロリド、ドキサゾシン、ドキサゾシンメシレート、ドキセピン塩酸塩、ドキセルカルシフェロール、ドキシフルリジン、ドキソフィリン、ドキソルビシン、ドキソルビシン塩酸塩、ドキシサイクリン、ドキシサイクリンヒクラート、ドキシラミンサクシネート、ドロナビノール、ドロネダロン、ドロスピレノン、ドロキシドパ、Ｄ－タガトース、デュロキセチン、デュロキセチン塩酸塩、デュタステリド、ドゥベリシブ、エバスチン、エベルコナゾール、エブセレン、エカベト、エコナゾールニトレート、エコピパム、エダラボン、エジボキセチン、エドナーピックマレエート、エドキサバン、エファツタゾン、エファビレンツ、エフィナコナゾール、エフロルニチン、エホニジピン塩酸塩、エグアレンナトリウム、エイコサペンタエン酸モノグリセリド、エラフィブラノール、エラゴリックス、エラミプレチド、エルバスビル、エルデカルシトール、エレクラジン、エレスクロモルナトリウム、エレトリプタン、エリグルスタットタルトレート、エロビキシバット、エルトロンボパグ、エルクサドリン二塩酸塩、エルビテグラビル、エムドゲイン、エメダスチン、エメラミド、エミクススタット、エモデプシド、エンパグリフロジン、エムリカサン、エムトリシタビン、エナラプリル、エナラプリルマレエート、エナシデニブ、エンセニクリン、エンクロミフェンシトレート、エンコラフェニブ、エンドキシフェン、エノボサルム、エノキサシングルコネート、エノキサパリンナトリウム、エンプロスチル、エンタカポン、エンタソブリン、エンテカビル、エンテカビルマレエート、エンチノスタット、エントスプレチニブ、エントレクチニブ、エンザルタミド、エンザスタウリン、エパカドスタット、エパルレスタット、エペリゾン、エペトラボロール、エフェドリンスルフェート、エピナスチン塩酸塩、エピネフリン、エピルビシン、エピルビシン塩酸塩、エピサルバン、エピチニブ、エプレレノン、エポプロステノール、エプリステリド、エプロジセート、エプロサルタン、エ

プタプラチン、エラバサイクリン、エルダフィチニブ、エルドステイン、エリブリンメシレート、エルロチニブ、エルタペネム、エルテベレル、エルツグリフロジン、エリスロマイシン、エリスロマイシンアシストレート、エリスロマイシンスチノプレート、エスシタロプラム、エスケタミン、エスケタミン塩酸塩、エスリカルバゼピンアセテート、エスモロール塩酸塩、エソメプラゾール、エソメプラゾールマグネシウム、エソメプラゾールストロンチウム、エソメプラゾール、エステトロール、エストラジオール、エストラジオールアセテート、エストラジオールシピオネート、エストラジオールバレレート、エストロジオール、エストロゲン、エスベラプロストナトリウム、エスゾピクロン、エタミカスタット、エタンブトール塩酸塩、エタセレン、エチニルエストラジオール、フマル酸水素エチルのカルシウム塩、フマル酸水素エチルのマグネシウム塩、フマル酸水素エチルの亜鉛塩、エチニルエストラジオール、エチドロン酸、エチミシンスルフェート、エチリノテカンペゴル、エチゾラム、エトドラク、エトノゲストレル、エトポシド、エトポシドホスフェート、エトリコキシブ、エトラビリン、エトリパミル、オイパチリン、エベナミド塩酸塩、エベロリムス、エボホスファミド、エボグリプチン、エキセメスタン、エキセンディン（９－３９）、エキセポルフィニウムクロリド、エザチオスタット、エゼチミブ、エズトロミド、ファドルミジン、ファドロゾール、ファルダプレビル、ファレカルシトリオール、ファムシクロビル、ファミチニブ、ファモチジン、ファンプリジン、ファロペネム、ファシチバントクロリド、ファソラセタム、ファスジル、ファスジル塩酸塩、ファスジルメシレート、ファビピラビル、フェバルバマート、フェブキソスタット、フェドバパゴン、フェルバマート、フェルビナクトロメタモール、フェロジピン、フェミトラ、フェンフルラミン塩酸塩、フェノバム、フェノフィブレート、フェノフィブリン酸、フェノルドパム、フェノテロール、フェンレチニド、フェンタニル、フェンタニルシトレート、フェンチコナゾール、フェルマガート、クエン酸第二鉄、マルトール第二鉄、フェルモキシトール、フェソテロジンフマレート、フェビピプラント、フェキシニダゾール、フェキソフェナジン、フィブリンシーラント、フィブリノゲン、フィブリノゲンシーラント、フィダキソマイシン、フィラネシブ、フィルゴチニブ、フィロシクロビル、フィマポルフィン、フィマサルタン、フィナフロキサシン、フィナフロキサシン塩酸塩、フィナステリド、フィネレノン、フィンゴリモド、フィパメゾール、フィルテカンペゴル、フレカイニド、フレロキサシン、フリバンセリン、フロモキセフ、

【００４７】

フロクスウリジン、フルアゾレパリ、フルコナゾール、フルダラビン、フルマチニブ、フルマゼニル、フルニソリド、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオラパシン、フルオロウラシル、フルオキセチン、フルオキセチン塩酸塩、フルピルチン、フルルビプロフェン、フルルビプロフェンアキセチル、フルルビプロフェンナトリウム、フルリスロマイシン、フルチカゾン、フルチカゾンフロエート、フルチカゾンプロピオネート、フルトリマゾール、フルバスタチン、フルボキサミン、葉酸、ホリネート、フォリウムギンコ、ホメピゾール、フォナデルパル、フォンダパリヌクスナトリウム、ホレチニブ、ホルメスタン、フォルモテロール、フォルモテロールフマレート、フォロデシン、ホスアンプレナビル、ホスアプレピタント、フォスブレタブリン、フォスブレタブリン二ナトリウム、ホスフルコナゾール、ホスホマイシン、ホスホマイシン二ナトリウム、ホスホマイシントロメタモール、ホシノプリル、ホシノプリルナトリウム、ホスミドマイシン、ホスフェニトイン、ホスプロポフォール、ホスラブコナゾール、ホスタマチニブ、ホステムサビルトロメタミン、ホタグリプチンベンゾエート、ホテムスチン、フロバトリプタン、フルクインチニブ、フドステイン、フルベストラント、フナピド、フロセミド、フシジン酸、ガバペンチン、ガバペンチンエナカルビル、ガベキサートメシレート、ガシクリジン、ガドブトロール、ガドベルセタミド、ガドキセト酸二ナトリウム、ガランタミン、ガレテロン、ガリデシビル、硝酸ガリウム、ガルニセルチブ、ガンボギン酸、ガナキソロン、ガンシクロビル、ガネテスピブ、ガニレリクスアセテート、ガレノキサシン、ガチフロキサシン、ガチフロキサシンメシレート、ゲダトリシブ、ゲフィチニブ、ゲムカベン、ゲムシタビン、ゲムシタビン塩酸塩、ゲムフィブロジル、ゲミフロキサシン、ゲミグリプチン、ゲ

ミグリプチン酒石酸、ゲニステイン、ゲンタマイシン、ゲンチオピクリン、ゲピロン、ジェポチダシン、ゲストデン、ゲストリノン、チモロールマレエート、ギルテリチニブ、ギメラシル、ジンセノサイドＣ－Ｋ、ジンセノサイドＲｇ３、ギビノスタット、グラスデジブ、グラチラマーアセテート、グレカプレビル、グレサチニブグリコレート、グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリド、グリピジド、グルホスファミド、グルタミン、グルタチオナルセノキシド、グリセロールフェニルブチレート、グリコピロニウム、グリコピロニウムブロミド、グリコピロニウムトシレート、グリチルリチン酸、ガングリオシド、ゴロチモド、ゴソグリプチン、グラニセトロン、グラニセトロン塩酸塩、グラゾプレビル、グアイフェネシン、グアイメサール、グアンファシン、グスペリムス三塩酸塩、インフルエンザ菌、ハロベタゾールプロピオネート、ハロファントリン、ハロメタソン、ヒーロン、ヘマトポルフィリン、ヘメアルギネート、ヘモコアグラーゼアクタス、ヘパリン、ヘルビロン〔Herbiron〕、ヘトロンボパグ、ヘクステンド、ヒゲナミン塩酸塩、ヒスタミン二塩酸塩、ＨＰＰＨ光増感剤、ヒトアポトランスフェリン、ヒトプラスミノーゲン、フペルジンＡ、ヒアルロン酸ナトリウム、ヒドララジン塩酸塩、ヒドロクロロチアジド、ヒドロコドン、ヒドロコドンビタルトレート、ヒドロコドンポリスチレクス、ヒドロコルチゾン、過酸化水素、ヒドロモルホン、ヒドロモルホン塩酸塩、ヒドロキソコバラミン、ヒドロキシカルバミド、ヒドロキシクロロキン、ヒドロキシプロゲステロンカプロエート、ヒドロキシサフロールイエローＡ、ヒラスタン、ヒペリシン、ヒペストキシド、イバンドロネート、イバンドロン酸、イベロガストＮ、イボデュタント、イブルチニブ、イブジラスト、イブプロフェン、イブチリド、イブチリドフマレート、イカリチン、イクラプリム、イコサブテート、イコサペント、イコサペントエチル、イコサペントエチルエステル、イコチニブ塩酸塩、イダロピルジン、イダサヌトリン、イデベノン、イデラリシブ、イドクスウリジン、イドロノキシル、イフェトロバン、イフェトロバンナトリウム、イグラチモド、イランソプラゾール、イラプラゾール、イロペリドン、イロプロスト、イロプロストベータデクスクラスレート、イマチニブ、イマチニブメシレート、イメグリミン、イミダフェナシン、イミダプリル、イミダゾールサリシレート、イミドール塩酸塩、イミグリプチン二塩酸塩、イミペネム、イミキモド、イミソパセムマンガネーゼ、イムレコキシブ、インカドロン酸、インコボツリナムトキシン、インダカテロール、インダカテロールマレエート、インダパミド、インデロキサジン、インジミテカン、インジナビル、インジセトロン、インドメタシン、インドラミン、インドテカン、インドキシモド、イネカルシトール、インフィグラチニブ、インガビリン、インゲノールメブテート、吸入亜硝酸ナトリウム、カルボキシマルトース第二鉄、イノシン、インテピルディン、イオジコナゾール、イパタセルチブ二塩酸塩、イプラグリフロジン、イプラトロピウム、イプラトロピウムブロミド、イプタカリム、イルベサルタン、イリノテカン、イリノテカン塩酸塩、イリノテカンスクロソフェート、イロフルベン、鉄イソマルトシド１０００、コハク酸鉄タンパク、イロススタット、イルソグラジンマレエート、イサブコナゾニウムクロリド／スルフェート、イソジブト、イソフルラン、イソニアジド、イソプロピルウノプロストン、イソソルビドジニトレート、イソソルビドモノニトレート、イソステビオール、イソチアフルジン、イソトレチノイン、イスラジピン、イスタロキシム、イストラデフィリン、イタシチニブ、イトプリド塩酸塩、イトラコナゾール、イバブラジンヘミスルフェート、イバブラジン塩酸塩、イバカフトル、イベルメクチン、イボシデニブ、アフリベルセプト、イキサベピロン、イクサゾミブシトレート、カリクレイン、カングベイデ〔kangbeide〕、ケタミン、ケタンセリン、ケトコナゾール、ケトプロフェン、ケトロラク、ケトロラクトロメタミン、ケトチフェン、ケベトリン、クコアミンＢメシレート、Ｌ－４－クロロキヌレニン、ラシジピン、ラコサミド、ラクチトール、ラダリキシン〔ladarixin〕、ラドスチギル、ラフルニムス、ラフチジン、ラミブジン、ラモトリギン、ランジオロール、ランジオロール塩酸塩、ラニナミビルオクタノエート、ラノコナゾール、ランソプラゾール、炭酸ランタン、ラパチニブ、ラキニモド、ラロムスチン、ラスミジタン、ラソフォキシフェン、ラタノプロスト、ラタノプロステンブノド、ラウフルミド〔lauflumide〕、レジパスビル、レファムリン、レフルノミド、レンボレキサント、レナリドミド、レンチナン、レン

チナンスルフェート、レンチナンビラル〔lentinanviral〕、レンバチニブメシレート、レルカニジピン、レシヌラド、レテプリニム、レテルモビル、レトロゾール、ロイシン、リュープロレリンアセテート、レバルブテロール、レバルブテロール塩酸塩、レバミソール、レバムロジピン、レバムロジピンベシレート、レバムロジピンマレエート、レベチラセタム、レボブピバカイン、レボカバスチン、レボカバスチン塩酸塩、レボカルニチン、レボセチリジン二塩酸塩、レボドパ、レボドキサゾシンメシレート、レボフロキサシン、レボケトコナゾール、レボミルナシプラン、レボナジフロキサシンアルギニン塩、レボノルゲストレル、レボノルゲストレルブタノエート、レボ－フェンシノネート塩酸塩、レボルニダゾール、レボルファノール、レボシメンダン、レボチロキシンナトリウム、レボツス〔levotuss〕、Ｌ－グルタミン、リドカイン、リフィテグラスト、リグストラジン塩酸塩、リマプロスト、リナグリプチン、リネゾリド、リオチロニン、リオチロニンナトリウム、リポビーン、リポソームクルクミン、リポタイコ酸、リラナフテート、リスデキサンフェタミン、リシノプリル、リソフィリン、リスリド水素マレエート、クエン酸リチウム、コハク酸リチウム、リキシバプタン、ロバプラチン、ロベグリタゾン、炭酸ロデナフィル、ロフェキシジン、ロメフロキサシン、ロメリジン、ロメリジン二塩酸塩、ロミタピド、ロナファルニブ、ロニダミン、ロペラミド、ロペラミドオキシド、ロピナビル、ロラタジン、ロラゼパム、ロルカセリン、ロレジプロン〔lorediplon〕、ロルラチニブ、Ｌ－オルニチン－Ｌ－アスパルテート、ロルノキシカム、ロサルタン、ロサルタンカリウム、ロスマピモド、ロテプレドノールエタボネート、ロバスタチン、ロキサピン、ロキソプロフェン、Ｌ－プラジカンテル、ルビプロストン、ルカントン、ルセラスタット〔lucerastat〕、ルシナクタント、ルシタニブ塩酸塩、ルリコナゾール、ルマカフトル、ルマテペロントルエンスルホネート〔lumateperone toluene sulfonate〕、ルメファントリン、ルミラコキシブ、ルナカルシポール、ルラシドン、ルルビネクテジン、ルセオグリフロジン水和物、ルストロンボパグ、リシンアセチルサリシレート、マシモレリン、マシテンタン、マフェニド、炭酸マグネシウム、イソグリチルリジン酸マグネシウム、マンガホジピル、マニジピン、マニジピン二塩酸塩、マンニトール、マラビロク、マリバビル、マリゾミブ、マシルカスト、マシチニブ、マボグルラント、マキサカルシトール、メベンダゾール、メビホン〔mebiphon〕、メカミルアミン、メカミルアミン塩酸塩、メクロレタミン、メコバラミン、メドロキシプロゲステロン、メドロキシプロゲステロンアセテート、メフロキン、メゲストロール、メゲストロールアセテート、メイスオシュリ〔meisuoshuli〕、メレボドパ、メロキシカム、メルファラン、メルファランフルフェナミド塩酸塩、メマンチン、メマンチン塩酸塩、メナジオンナトリウム亜硫酸、メナテトレノン、メパクリン、メキノール、メルカプタミン、メルカプタミンビタルトレート、メルカプタミン塩酸塩、メルカプトプリン、メレスチニブ、メロペネム、メロトシン〔merotocin〕、メサラミン、メサラジン、メタカビル、メタドキシン、メタミゾールナトリウム、メタキサロン、メテルゴリン、メトホルミン、メトホルミン塩酸塩、メサドン、メタゾラミド、メトトレキサート、メトキシフルラン、アミノレブリン酸メチル塩酸塩、メチルナルトレキソンブロミド、メチルナルトレキソン、メチルフェニデート、メチルフェニデート塩酸塩、メチルプレドニゾロン、メチルプレドニゾロンアセポナート、

【００４８】

メチルチオニニウムクロリド、メチロシン、メトクロプラミド、メトプロロール、メトプロロールスクシネート、メトリホネート、メトロニダゾール、メチラポン、メキシレチン、ミベフラジル、ミコナゾール、ミコナゾールニトレート、ミダゾラム、ミダゾラム塩酸塩、ミドドリン、ミドスタウリン、ミファムルチド、ミフェプリストン、ミガラスタット、ミグリトール、ミグルスタット、ミルナシプラン、ミルリノン、ミルテホシン、ミナプリン、ミノサイクリン、ミノサイクリン塩酸塩、ミノドロン酸、ミノキシジル、ミラベグロン、ミリプラチン水和物、ミロデナフィル、ミロデナフィル塩酸塩、ミロガバリン、ミルタザピン、ミソプロストール、ミチグリニド、マイトマイシン、ミトキサントロン、ミトキサントロン塩酸塩、ミボチレート、ミゾラスチン、ミゾリビン、モセチノスタット二臭化水素酸塩、モクロベミド、モダフィニル、ドキシサイクリン、モジパファント、モエ

キシプリル、モフェゾラク、モリデュスタット〔molidustat〕、モリンドン塩酸塩、モメロチニブ、モメタゾン、モネパンテル、グリチルリジン酸モノアンモニウム、モノベンゾン、モノナトリウムα－ルミノール、モノテルペンペリリルアルコール、モンテルカスト、モンテルカストナトリウム、モンモリロナイト、モラシジン、モリニダゾール、モルヒネ、モルヒネグルクロニド、モルヒネピタバスタチン、モルヒネスルフェート、モルホチアジンメシレート、モサプリド、モトリモド、モキシデクチン、モキシフロキサシン、モキシフロキサシン塩酸塩、モキソニジン、モキソニジン塩酸塩、モザバプタン、ムパフォスタットナトリウム、ムピロシン、マイコバクトビル〔mycobactovir〕、ミコフェノレートモフェチル、ミリスチルニコチネート、ナビロン、ナビキシモルス、ナブメトン、Ｎ－アセチルシステイン、ナシステリン、ナジフロキサシン、ナドロール、ナドロパリンカルシウム、ナフチフィン塩酸塩、ナフトピジル、ナルブフィン、ナルブフィンセバケート、ナルデメジン、ナルフラフィン、ナルメフェン、ナロキセゴル、ナロキソン、ナロキソン塩酸塩、ナルトレキソン、ナルトレキソン塩酸塩、ナルゾタン、ナンドロロンデカノエート、ナパブカシン、ナファゾリン、ナフトキン、ナプロキセン、ナプロキセンナトリウム、ナコチニブメシレート、ナラトリプタン、ナルラプレビル、ナスパキュ〔nasapaque〕、ナサルプラーゼ、ナストラゼピドカルシウム〔nastorazepide calcium〕、ナテグリニド、ナバメペント〔navamepent〕、ナザルチニブ、ネビボロール、ネクパラニブ〔necuparanib〕、ネダプラチン、ネドクロミル、ネララビン、ネルフィナビル、ネロタンセリン、ネモナプリド、ネモノキサシン、ネオアンドログラホリド、ネオサキシトキシン、ネオスチグミンメチルスルフェート、ネパズタント、ネパフェナク、ネピカスタット、ネポロング〔nepolong〕、ネラメキサン、ネラチニブ、ネリドロン酸、ネタルスジル〔netarsudil〕、ネチルマイシン、ネツピタント、ネビラピン、ナイアシン、ニカルジピン、ニセルゴリン、ニコランジル、ニコチフロリン、ニコチン、ニコチン酸、ニクサミド、ニフェジピン、ニフェカラント、ニフェビロク〔nifeviroc〕、ニフルチモックス、ニフルジド、ニッコマイシン、ニロチニブ、ニルタミド、ニルバジピン、ニメスリド、ニモジピン、ニモラゾール、ニンゲチニブ〔ningetinib〕、ニンテダニブ、ニラパリブ、ニソルジピン、ニタゾキサニド、ニチシノン、ニトレンジピン、一酸化窒素、ニトログリセリン、ニトログリセリン、ニザチジン、ノクサバン〔nokxaban〕、ノラトレキセド、ノメゲストロールアセテート、ノルエルゲストロミン、ノルエピネフリン、ノルエチンドロン、ノルエチンドロンアセテート、ノルエチンドロンエナンテート、ノルエチステロン、ノルエチステロンアセテート、ノルフロキサシン、ノルゲスチメート、ノルイボガイン、ノルウルソデオキシコール酸、オベチコール酸、オクテニジン、オクトヒドロアミノアクリジンスクシネート、オクトレオチド、オクトレオチド塩酸塩、オダラスビル〔odalasvir〕、オダナカチブ、オジパルシル、オフロキサシン、オランザピン、オラパリブ、オレソキシム、オリセリジン〔oliceridine〕、オルメサルタン、オルメサルタンシレキセチル、オルメサルタンメドキソミル、オロダテロール、オロダテロール塩酸塩、オロパタジン、オロパタジン塩酸塩、オルプリノン、オルサラジン、オルチプラズ、オマセタキシンメペスクシネート、オマダサイクリン、オマリグリプチン、オマベロキソロン、オムビタスビル、オメカムティブメカルビル、ω－３カルボン酸、オメプラゾール、オミガピル、オモコナゾール、オナレスピブ、オナプリストン、オンダンセトロン、オンデロプラン、オピカポン、オピプラモール、メチルフェニデート、オリシノシド〔orcinoside〕、オリロチモド、オリタバンシン、オルリスタット、オルニチンフェニルアセテート、オルノプロスチル、オルタタキセル、オルテロネル、オルソビスク、オルベピタント、オセルタミビル、オシロドロスタット〔osilodrostat〕、オシメルチニブ、オシリスオオアワガエリ〔Osiris Phleum pretense〕、オスペミフェン、オテラシルカリウム、オテセコナゾール、オキサリプラチン、オキサロ酢酸、オキサンドロロン、オキサゼパム、オキシカルバゼピン、オクスフェンダゾール、酸化グルタチオンナトリウム、オキシラセタム、オキシブチニン、オキシブチニン塩酸塩、オキシコドン、オキシコドン塩酸塩、オキシメタゾリン、オキシメタゾリン塩酸塩、オキシモルフォン、オキシトシン、オザグレル、オザグレル塩酸塩、オザグレルナトリウム、オザニモド、オゼノキサシン、パクリタキセル、パクリタキセルポリグ

ルメクス、パクリチニブ、パルボシクリブ、パリペリドン、パリペリドンパルミテート、パルミドロール、パロノセトロン、パロバロテン、パミドロン酸二ナトリウム、パンクレリパーゼ、パニペネム、パノビノスタット、パントプラゾール、パラセタモール、パレコキシブ、パリカルシトール、パリタプレビル、パルナパリンナトリウム、パログレリル、パロモマイシン、パロキセチン、パロキセチン塩酸塩０．５水和物、パロキセチンメシレート、パチロマーカルシウム、パツピロン、パゾパニブ、パズフロキサシン、パズフロキサシンメシレート、ペフカルシトール、ペフィシチニブ、ペグ化アポ－フィルグラスチム、ペルビプロフェン、ペマフィブレート、ペメトレキセド二ナトリウム、ペミロラスト、ペミロラストカリウム、ペミロラストナトリウム、ペンシクロビル、ペネヒクリジン塩酸塩、ペンタミジン、ペンテト酸カルシウム三ナトリウム、ペンテト酸亜鉛三ナトリウム、ペンテトラゾール、ペントサン多硫酸ナトリウム、ペントスタチン、ペントキシフィリン、ペラミビル、ペランパネル、ペルクロゾン、ペレチノイン、ペルフレナペント、ペルフルブロン乳濁液、ペルフルオロオクチルブロミド、ペルゴリド、ペルヘキシリンマレエート、ペリホシン、ペリンドプリル、ペリンドプリルアルギニン、ペロスピロン、ペボネジスタット、ペキシダルチニブ、ファゴバイオダーム〔PhagoBioDerm〕、フェンクロベンピロン〔phenchlobenpyrrone〕、フェネチルイソチオシアネート、フェノキシベンザミン塩酸塩、フェンテルミン、フェンテルミン塩酸塩、フェントラミンメシレート、フェニルブチレート、フェニレフリン、フェニレフリン塩酸塩、フェニトイン、ホスファジド、ピブレンタスビル、ピシバニール、ピクロリブ、ピクロポドフィリン、ピドチモド、ピロカルピン、ピロカルピン塩酸塩、ピルシカイニド、ピマセルチブ塩酸塩、ピマバンセリン、ピメクロリムス、ピモベンダン、ピノセンブリン、ピノメトスタット、ピオグリタゾン、ピオグリタゾン塩酸塩、ピパンペロン、ピペクロニウム、ピペラシリン、ピペラシリンナトリウム、ピペラキン、ピペラキンホスフェート、ピペリドン塩酸塩、ピペリン、ピペルフェントナミン〔piperphentonamine〕、ピラセタム、ピラルビシン、ピルフェニドン、ピルメノール、ピロメラチン〔piromelatine〕、ピロチニブ、ピロキシカム、ピロキシカムベータデクス、ピタバスタチン、ピタバスタチンカルシウム、ピトリサント、ピクサントロン、プラゾマイシン、プレコナリル、プレリキサフォ、プリナブリン、ポカパビル〔pocapavir〕、ヒドロモルホン、ポドフィロックス、ポラプレジンク、ポルマコキシブ、ポリダチン、ポリオキシドニウム、ポマグルメタッドメチオニル、ポマリドミド、ポナチニブ、ポネシモド、ポルフィマーナトリウム、ポサコナゾール、ポシフェン〔posiphen〕、炭酸水素カリウム、クエン酸カリウム、クラブラン酸カリウム、ポジオチニブ、プラシノスタット、プラデホビル、プララトレキセート、プラミペキソール、プラミラセタム、プランルカスト、プランルカスト水和物、プラステロン、プラスグレル、プラバスタチン、プラゾシン、プレドニムスチン、プレドニゾロン、プレドニゾロンアセテート、プレドニゾロンナトリウムホスフェート、プレドニゾン、プレガバリン、プレンプロ、プレサトビル〔presatovir〕、プレトマニド、プレビデルシン〔previdersin〕、プレキサセルチブ〔prexasertib〕、プリドピジン、プリロカイン、プリテリビル、プロカテロール塩酸塩、プロクロルペラジン、プロクロルペラジンマレエート、プロフェザイム〔profezyme〕、プロゲステロン、プロゲストゲン、プロゲストゲンジエノゲスト、プログアニル、プロメタジン、プロミチル〔promitil〕、プロパフェノン、プロパゲルマニウム、プロポフォール、プロプラノロール、プロプラノロール塩酸塩、プロスタット、プロキソドロール、プルカロプリド、プルリフロキサシン、プルリソル〔prurisol〕、不溶性プルシアンブルー、プソイドエフェドリン、プソイドエフェドリン塩酸塩、プエラリン、プキチニブメシレート、ピラジナミド、ピリドキサミン二塩酸塩、ピリドキシン塩酸塩、ピリメタミン、ピロナリジン、ピロールチニブマレエート、クアゼパム、クエチアピンフマレート、クエチアピン、キナゴリド塩酸塩、キナプリル塩酸塩、キニジンスルフェート、キニーネスルフェート、キヌプリスチン、キシノスタット、キザルチニブ二塩酸塩、ラベプラゾール、ラベプラゾールナトリウム、ラベキシモド、ラセカドトリル、ラデゾリド、ラドチニブ、ラルフィナミド、ラリメチニブ、ラリネパグ、ラロキシフェン、ラルテグラビル、ラルチトレキセド、ラマトロバン、ラメルテオン、ラミプリル、ラモセトロン、

【００４９】
ラニチジン、ラニチジンビスマスシトレート、ラノラジン、ラサギリン、ラビダスビル塩酸塩、ラクサトリギン〔raxatrigine〕、レバミピド、レバスチニブ、レボキセチン、レボキセチンメシレート、レシリシブナトリウム、レコフラボン〔recoflavone〕、レダポルフィン、イブプロフェン、ナプロキセン、グリコピロニウムブロミド、レファメチニブ、レゴラフェニブ、レレバクタム、レレノプリド〔relenopride〕、レルゴリクス、レメグルラント、レミフェンタニル、レミフェンタニル塩酸塩、レミマゾラム、レミマゾラムトシレート、レモグリフロジンエタボネート、レパグリニド、レパリキシン、レピリナスト、アンレキサノクス、クロルシクリジン塩酸塩、ブシラミン、グアナベンズ、マジンドール、ナルトレキソン、ニチシノン、オンダンセトロン、ファセトペラン、レチガビン、ロシグリタゾン、フェニル酪酸ナトリウム、レシニフェラトキシン、レシキモド、レスミノスタット、リスベラトロール、レタグリプチン〔retagliptin〕、レタパムリン、レチガビン、レチノイン酸、レトシバン、レバプラザン、レベフェナシン、レビパリンナトリウム、レイン、レニウム１８６エチドロネート、リバビリン、リボシクリブ、リコリノスタット、リジニラゾール、リドスチン、リファブチン、リファンピシン、リファマイシン、リファペンチン、リファキシミン、リゴセルチブナトリウム、リラプラジブ、リルピビリン、リルピビリン塩酸塩、リルゾール、リマンタジン、リメポリド、リメキソロン、リオシグアト、リパスジル塩酸塩水和物、リセドロネートナトリウム、リスペリドン、リトナビル、リバーロキサバン、リバスチグミン、リビパンセルナトリウム、リザトリプタン、リザトリプタンベンゾエート、ｒミュレーション〔rmulation〕、ロシレチニブ、ロフルミラスト、ロキタマイシン、ロラピタント、ロムルチド、ロナカレレット、ロネパルスタット〔roneparstat〕、ロノプテリン〔ronopterin〕、ロピニロール、ロピニロール塩酸塩、ロピバカイン、ローズベンガルナトリウム、ロシグリタゾン、ロシグリタゾンマレエート、ロシグリタゾンナトリウム、ロスタフロキシン、ロスバスタチン、ロスバスタチンカルシウム、ロチゴチン、ロバチレリン、ロキサデュスタット、ロキシスロマイシン、ルビテカン、ルカパリブホスフェート、ルフィナミド、ルフロキサシン、ルパタジン、ルキソリチニブ、Ｓ－（－）－オルニダゾールホスフェート二ナトリウム、サバルビシン、サクビトリル、サフィナミド、サルブタモール、サルブタモールスルフェート、サリチル酸、サルメテロール、サルメテロールキシナホエート、サルブリナール、サルビシン、サマリウム（１５３Ｓｍ）レキシドロナム、サミドルファン、Ｓ－アムロジピンニコチネート、サパシタビン、サプロプテリン、サプロプテリン二塩酸塩、サキナビル、サラカチニブ、サレサイクリン、サログリタザル、サルポグレレート塩酸塩、サボリチニブ〔savolitinib〕、サキサグリプチン、スコポラミン、サソリ毒、ω－３多価不飽和脂肪酸、セクニダゾール、セゲステロンアセテート、セレギリン、セレギリン塩酸塩、セレプレッシン、セレキシパグ、セリシクリブ、セリネキソール、セリシスタット、セルメチニブ、セルランパネル、セプラノロン〔sepranolone〕、セラトロダスト、セルロピタント、セルタコナゾール、セルタコナゾールニトレート、セルチンドール、セルトラリン、セルトラリン塩酸塩、セチピプラント、炭酸セベラマー、セベラマー塩酸塩、セビテロネル〔seviteronel〕、セボフルラン、セブパリンナトリウム〔sevuparin sodium〕、シブトラミンマレエート、シブトラミンメシレート、シルデナフィル、シルデナフィルシトレート、シリビニン二水素スクシネート〔silibinin dihydrogen succinate〕、シルミタセルチブ〔silmitasertib〕、シロドシン、スルファジアジン銀、シメプレビル、シミテカン塩酸塩、シモチニブ塩酸塩、シンバスタチン、シノテセアン〔sinotecean〕、シポニモド、シロリムス、シタフロキサシン、シタグリプチン、シタグリプチンホスフェート、シベレスタット、シゾフィラン、スミラゲニン、Ｓ－モダフィニル、ソブゾキサン、エシン酸ナトリウム、アスコルビン酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、クロモグリク酸ナトリウム、グルコン酸ナトリウム第二鉄塩複合物、グリシジダゾールナトリウム、グアレネートナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、イバンドロン酸ナトリウム、硝酸ナトリウム、亜硝酸ナトリウム、オキシベートナトリウム、フェニル酢酸ナトリウム、フェニル酪酸ナトリウム、ポリスルチオネートナトリウム、プラステロンスルフェートナトリ

ウム、ピルビン酸ナトリウム、タウロコール酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、ジルコニウムナトリウム環状ケイ酸塩、ソホスブビル、ソフピロニウムブロミド、ソラベグロン、ソリフェナシン、ソリスロマイシン、ソニデジブ、ソノリシブ〔sonolisib〕、ソホカルピン、ソホリジン塩酸塩、ソラフェニブ、ソルビトール、ソタグリフロジン、ソチリモド、ソトラスタウリン、ソチリゼ〔sotylize〕、ソバプレビル、スパルフロキサシン、スパルセンタン、スペブルチニブ、スピラプリル、スピロノラクトン、スクアラミン、スタンソポルフィン、スタブジン、Ｓ－テナトプラゾール、ステプロニン、スチリペントール、ストレプトゾシン、マロン酸ストロンチウム、ラネル酸ストロンチウム、コハク酸、スクラルファート、スクロオキシ水酸化鉄、スフェンタニル、スフタラン亜鉛、スガマデクス、スルバクタム、スルバクタムナトリウム、スルカルジンスルフェート、スルファメトキシピラジン、スルファサラジン、スルファチニブ、スルホニル尿素、スルホラファン、スルホタンシノンナトリウム、スリンダク、スロデキシド、スルファメトキサゾール、スルチアム、スマトリプタン、スマトリプタンスクシネート、スニチニブ、日長石、スプラシン〔suplasyn〕、スプラタストトシレート、スラミンナトリウム、ベラパミル塩酸塩、リルピビリン、ステゾリド、スボレキサント、タカルシトール、タクリン、タクロリムス、タダラフィル、タファミジス、タフェノキン、タフルプロスト、タフォキシパリンナトリウム〔tafoxiparin sodium〕、タラデジブ、タラポルフィン、タラゾパリブ、タリペキソール、タルチレリン、タミバロテン、タモキシフェン、タムスロシン、タムスロシン塩酸塩、タンドスピロン、タネスピマイシン、タペンタドール、タラフェナシン、タレンフルルビル、タルロキソチニブブロミド、タセリシブ、タシメルテオン、タスキニモド、タバボロール、タビレルミド〔tavilermide〕、タザロテン、タゼメトスタット、タゾバクタム、タゾバクタムナトリウム、テビペネムピボキシル、テカルファリン、テコビリマット、テクトリゲニンナトリウムスルホネート、テジサミル、テジゾリドホスフェート、テフィノスタット〔tefinostat〕、テガフール、テガセロド、テイコプラニン、テラプレビル、テラプリストンアセテート、テラチニブ、テルビブジン、テリスロマイシン、テルミサルタン、テロトリステイトチプレート〔telotristatetiprate〕、テマノグレル、テモカプリル、テモポルフィン、テモゾロミド、テムシロリムス、テナリシブ〔tenalisib〕、テナパノル、テネリグリプチン、テノホビル、テノホビルアラフェナミド、テノホビルジピボキシルフマレート、テノホビルジソプロキシルアスパルテート、テノホビルジソプロキシルフマレート、テノキシカム、テポチニブ、テプレノン、テラメプロコール、テラゾシン、テルビナフィン、テルビナフィン塩酸塩、テルグリド、テリフルノミド、テセバチニブ、テソフェンシン〔tesofensine〕、テストステロン、テストステロンウンデカノアート、テトラベナジン、テトラカイン、テトラカイン塩酸塩、テトラヒドロカンナビジオール、テトラチオモリブデート、テトリゾリン、テザカフトル〔tezacaftor〕、サリドマイド、セリアチニブ〔theliatinib〕、テオフィリン、セラピューティク〔therapeutic〕、チアジド、チエノルフィン塩酸塩、チオテパ、トロンビン、トロンボレダクチン、チロキシン、チアガビン、チアネプチン、チボロン、チカグレロル、チクロピジン、チゲサイクリン、チルドロン酸二ナトリウム、チモロール、チモロールマレエート、チンダマックス〔tindamax〕、チニダゾール、チンザパリンナトリウム、チオコナゾール、チオプロニン、チオトロピウムブロミド、チオトロピウムブロミド１水和物、チペルカスト、チペピジンヒベンゼート、ティピファルニブ、チピラシル塩酸塩、チプラナビル、チラパザミン、ティラセムチブ、チリラザド、チロフィバン、チロフィバン塩酸塩、チバンチニブ、ティボザニブ、チザニジン、トブラマイシン、トコフェルソラン、トコレチナート、トファシチニブ、トホグリフロジン、トルカポン、トリミドン、トルペリゾン、トルテロジン、トルテロジンタルトレート、トルバプタン、トナベルサット、トピラマート、トピロキソスタット、トポテカン、トポテカン塩酸塩、トラセミド、トレホラント、トレミフェン、トセドスタット、トスフロキサシン、トトロンボパグ、トザデナント、トラベクテジン、トラボデノソン、トラジピタント、トラマドール、トラマドール塩酸塩、トラメチニブ、トランドラプリル、トラネキサム酸、トラニラスト、トランスクロセチネートナトリウム、経上皮リボフラビン、トランチンテロール塩酸塩、トラボプロスト、トラゾドン、ト

レハロース、トレラグリプチンスクシネート、トレオスルファン、トレプロスチニル、トレプロスチニルジオラミン、トレチノイン、トリアムシノロンアセトニド、トリアピン、トリアゾラム、トリベンジミジン、トリクロルメチアジド、トリシリビン、トリクラベンダゾール、トリクロカルバン、トリエンチン塩酸塩、トリファロテン〔trifarotene〕、トリフルリジン、トリフルサール、トリヘプタノイン、トリロスタン、トリメブチン３－チオカルバモイル－ベンゼンスルホネート、トリメブチントシレート、トリメゲストン、トリメトプリム、トリメトレキサート、トリニトレート、ジシトラトビスマス酸三カリウム、トロフィネチド〔trofinetide〕、トロピカミド、トロピセトロン、トロスピウムクロリド、トロバフロキサシン、トロキシピド、ツカチニブ、ツロブテロール、タイラージピン〔tylerdipine〕塩酸塩、ウベニメクス、ユビデカレノン、ユブロゲパント、ウデナフィル、ウリナスタチン、ウリプリスタル、ウリサーチニブ〔ulixertinib〕、ウロベタソール、ウメクリジニウム、ウメクリジニウムブロミド、ウパモスタット〔upamostat〕、ユプロセルチブ、ウラシル、ウラピジル、ウリジントリアセテート、ウロアシチド〔uroacitides〕、ウルソデオキシコール酸、ウルソール酸、バボルバクタム、バダダスタット、バラシクロビル、バラシクロビル塩酸塩、バルベナジン、バルデコキシブ、バルガンシクロビル、バロマシクロビルステアレート、バルプロ酸、バルルビシン、バルサルタン、バルサルタン三ナトリウム２．５水和物、

【００５０】

バンコマイシン、バンコマイシン塩酸塩、バンデタニブ、バニプレビル、バノキセリン、バペンダビル〔vapendavir〕、バルデナフィル塩酸塩、バレニクリン、バリセナ〔varithena〕、バルリチニブ、バチキノン、バベルタ〔vavelta〕、ベリパリブ、ベルパタスビル、ベルセトラグ、ベムラフェニブ、ベネトクラクス、ベンラファキシン、ベンラファキシン塩酸塩、ベポロキサマー、ベラパミル、ベラパミル塩酸塩、ベルジネキソル〔verdinexor〕、ベレゲン〔veregen〕、ベリシグアト、ベリヌラド〔verinurad〕、ベルナカラント、ベルナカラント塩酸塩、ベロスジル、ベルテポルフィン、ベルベセスタット、ベルブリン、ベサトリモド、ベスナリノン、ビベグロン、ビカグレル、ビガバトリン、ビランテロール、ビランテロールトリフェナテート、ビラプリサン〔vilaprisan〕、ビラゾドン、ビルダグリプチン、ビンクリスチンスルフェート、ビンフルニン、ビノレルビン、ビンポセチン、ビンタホリド、ビラリム〔viralym〕－Ｃ、ビスモデギブ、ビスツセルチブ、ビタミンＥニコチニケート〔vitamin E nicotinicate〕、ビゾミチン、ボグリボース、ボラセルチブ、ボリキシバットカリウムエタノレート水和物、ボノプラザンフマレート、ボラパキサル、ボリコナゾール、ボリノスタット、ボルチオキセチン、ボルチオキセチン臭化水素酸塩、ボサロキシン、ボキシラプレビル、ワルファリン、キセミロフィバン、イミタスビル〔yimitasvir〕、ヨンケナフィル〔yonkenafil〕、ザボフロキサシン、ザフィルルカスト、ザルシタビン、ザレプロン、ザルトプロフェン、ザミカスタット〔zamicastat〕、ザナミビル、ゼミスタチン、Ｚ－エンドキシフェン塩酸塩、ジボテンタン、ジデバクタム、ジドブジン、ジレウトン、酢酸亜鉛、ジノスタチンスチマラマー、ジプラシドン、ゾフェノプリル、ゾゲニクス、ゾレドロネートＤ，Ｌ－リシン１水和物、ゾレドロネート二ナトリウム、ゾレドロン酸、ゾリフロダシン、ゾルミトリプタン、ゾルピデム、ゾルピデムタルトレート、ゾニサミド、ゾピクロン、ゾテピン、ズカプサイシン、ズクロペンチキソール、およびズレチノールアセテートからなる群から選択される。

【００５１】

いくつかの実施形態において、中国伝統医学薬は、Abelmoschi Corolla、Abri Herba、Abutili Semen、Acanthopanacis Cortex Acanthopanacis Senticosi Radix Et Rhizoma Seu Caulis、Acanthopanax Extract、Achilleae Herba、Achyranthis Bidentatae Radix、Aconiti Kusnezoffii Folium、Aconiti Kusnezoffii Radix Cocta、Aconiti Kusnezoffii Radix、Aconiti Lateralis Radix Praeparata、Aconiti Radix Cocta、Aconiti Radix、Acori Calami Rhizoma、Acori Tatarinowii Rhizoma、Adenophorae Radix、Aesculi Semen、Agkistrodon、Agrimoniae Herba、Ailanthi Cortex、Ajugae Herba、Akebiae Caulis、Akebiae Fructus、Albiziae Cortex、Albiziae Flos、Alismatis Rhizoma、Allii Macr

ostemonis Bulbus、Allii Sativi Bulbus、Allii Tuberosi Semen、Aloe、Alpiniae Katsumadai Semen、Alpiniae Officinarum Rhizoma、Alpiniae Oxyphyllae Fructus、Alumen、Amomi Fructus Rotundus、Amomi Fructus、Ampelopsis Radix、Andrographis Herba、Andrographolides、Anemarrhenae Rhizoma、Anemones Raddeanae Rhizoma、Angelicae Dahuricae Radix、Angelicae Pubescentis Radix、Angelicae Sinensis Radix、Anisi Stellati Fructus、Apocyni Veneti Folium、Aquilariae Lignum Resinatum、Arcae Concha、Arctii Fructus、Ardisiae Crenatae Radix、Ardisiae Japonicae Herba、Arecae Pericarpium、Arecae Semen Tostum、Arecae Semen、Arisaema Cum Bil、Arisaematis Rhizoma Preparatum、Arisaematis Rhizoma、Aristolochiae Fructus、Aristolochiae Herba、Armeniacae Semen Amarum、Arnebiae Radix、Artemisiae Annuae Herba、Artemisiae Argyi Folium、Artemisiae Scopariae Herba、Asari Radix Et Rhizoma、Asiatic Moonseed Root Extract、Asini Corii Colla、Asparagi Radix、Aspongopus、Asteris Radix Et Rhizoma、Astragali Complanati Semen、Astragali Radix Praeparata Cum Melle、Astragali Radix、Atractylodis Macrocephalae Rhizoma、Atractylodis Rhizoma、Aucklandiae Radix、Aurantii Fructus Immaturus、Aurantii Fructus、Bambusae Caulis In Taenias、Bambusae Concretio Silicea、Baphicacanthis Cusiae Rhizoma Et Radix、Belamcandae Rhizoma、Belladonna Extract、Belladonna Liquid Extract、Belladonnae Herba、Benincasae Exocarpium、Benzoinum、Berberidis Radix、Bergeniae Rhizoma、Bergenin、Bistortae Rhizoma、Bletillae Rhizoma、Bolbostemmatis Rhizoma、Bombyx Batryticatus、Borneolum Syntheticum、Borneolum、Bovis Calculus Artifactus、Bovis Calculus Sativus、Bovis Calculus、Breviscapine、Broussonetiae Fructus、Bruceae Fructus、Bubali Cornu、Buddlejae Flos、Bufonis Venenum、Bungarus Parvus、Bupleuri Radix、Calamina、Callicarpae Caulis Et Folium、Callicarpae Formosanae Folium、Callicarpae Macrophyllae Folium、Calomelas、Campsis Flos、Canarii Fructus、Canavaliae Semen、Cannabis Fructus、Capsici Fructus、Carotae Fructus、Carpesii Fructus、Carthami Flos、Caryophylli Flos、Caryophylli Fructus、Cassiae Semen、Castor Oil、Catechu、Celosiae Cristatae Flos、Celosiae Semen、Centella Total Glucosides、Centellae Herba、Centipedae Herba、Cera Chinensis、Cera Flava、Cervi Cornu Degelatinatum、Cervi Cornu Pantotrichum、Cervi Cornu、Cervi Cornus Colla、Chaenomelis Fructus、Changii Radix、Chebulae Fructus Immaturus、Chebulae Fructus、Chelidonii Herba、Chinese Angelica Liquid Extract、Chloriti Lapis、Choerospondiatis Fructus、Chrysanthemi Flos、Chrysanthemi Indici Flos、Chuanxiong Rhizoma、Cibotii Rhizoma、Cicadae Periostracum、Cichorii Herba、Cichorii Radix、Cimicifugae Rhizoma、Cinnabaris、Cinnamomi Cortex、Cinnamomi Ramulus、Cinnamon Oil、Cirsii Herba、Cirsii Japonici Herba Carbonisata、Cirsii Japonici Herba、Cissampelotis Herba、Cistanches Herba、Citri Exocarpium Rubrum、Citri Fructus、Citri Grandis Exocarpium、Citri Reticulatae Pericarpium Viride、Citri Reticulatae Pericarpium、Citri Reticulatae Semen、Citri Sarcodactylis Fructus、Clematidis Armandii Caulis、Clematidis Radix Et Rhizoma、Clinopodii Herba、Cnidii Fructus、Codonopsis Radix、Coicis Semen、Commelinae Herba、Conyzae Herba、Coptidis Rhizoma、Cordyceps、Corni Fructus、Corydalis Bungeanae Herba、Corydalis Decumbentis Rhizoma、Corydalis Rhizoma、Crataegi Folium、Crataegi Fructus、Cremastrae Pseudobulbus,Pleiones Pseudobulbus、Crinis Carbonisatus、Croci Stigma、Crotonis Fructus、Crotonis Semen Pulveratum、Curculiginis Rhizoma、Curcumae Longae Rhizoma、Curcumae Radix、Curcumae Rhizoma、Cuscutae Semen、Cyathulae Radix、Cyclovirobuxine、Cynanchi Atrati Radix Et Rhizoma、Cynanchi Paniculati Radix Et Rhizoma、Cynanchi Stauntonii Rhizoma Et Radix、Cynomorii Herba、Cyperi Rhizoma、Dahurian Rhododendron Leaf Oil、Dalbergiae Odoriferae Lignum、Daturae Flos、Dendrobii Caulis、Dendrobii Officinalis Caulis、Descurainiae Semenlepidii Semen、Desmodii Styracifolii Herba、Dianthi Herba、Dichroae Radix、Dictamni Cortex、Dioscorea Panthaicae Rhizoma、Dioscoreae Hypoglaucae Rhizoma、Di

oscoreae Nipponicae Rhizoma、Dioscoreae Rhizoma、Dioscoreae Spongiosae Rhizoma、Dipsaci Radix、Draconis Sanguis、Drynariae Rhizoma、Dryopteridis Crassirhizomatis Rhizoma Carbonisatum、Dryopteridis Crassirhizomatis Rhizoma、Echinopsis Radix、Ecliptae Herba、Entadae Semen、Entianae Rhodanthae Herba、Ephedrae Herba、Ephedrae Radix Et Rhizoma、Epimedii Folium、Epimedii Wushanensis Folium、Equiseti Hiemalis Herba、Erigerontis Herba、Eriobotryae Folium、Eriocauli Flos、Erodii Herba Geranii Herba、Erycibes Caulis、Eucalyptus Oil、Eucommiae Cortex、Eucommiae Folium、Euodiae Fructus、Eupatorii Herba、Eupatorii Lindleyani Herba、Euphorbiae Ebracteolatae Radix、Euphorbiae Hirtae Herba、Euphorbiae Humifusae Herba、Euphorbiae Pekinensis Radix、Euphorbiae Semen Pulveratum、Euphorbiae Semen、Eupolyphaga Steleophaga、Euryales Semen、Fagopyri Dibotryis Rhizoma、Farfarae Flos、Ferulae Resina、Fibraureae Caulis、Fibriuretinin、Fluoritum、Foeniculi Fructus、Forsythiae Fructus、Fraxini Cortex、Fritillariae Cirrhosae Bulbus、Fritillariae Hupehensis Bulbus、Fritillariae Pallidiflorae Bulbus、Fritillariae Thunbergii Bulbus、Fritillariae Ussuriensis Bulbus、Galangae Fructus、Galla Chinensis、Galli Gigerii Endothelium Corneum、Ganoderma、Capillary Wormwood Extract、GardeniaeFructus Praeparatus、Gardeniae Fructus、Gastrodiae Rhizoma、Gecko、Gei Herba、Gendarussae Herba、Genkwa Flos、Gentianae Macrophyllae Radix、Gentianae Radix Et Rhizoma、Ginger Liquid Extract、Ginkgo Folium、Ginkgo Leaves Extract、Ginkgo Semen、Ginseng Folium、Ginseng Radix Et Rhizoma Rubra、Ginseng Radix Et Rhizoma、Glabrous Sarcandra Extract、Glechomae Herba、Gleditsiae Fructus Abnormalis、Gleditsiae Sinensis Fructus、Gleditsiae Spina、Glehniae Radix、Glycyrrhizae Radix Et Rhizoma Praeparata Cum Melle、Glycyrrhizae Radix Et Rhizoma、Gossampini Flos、Granati Pericarpium、Gypsum Fibrosum、Gypsum Ustum、Haematitum、Haliotidis Concha、Halitum、Halloysitum Rubrum、Hawthorn Leave Extract、Hedysari Radix Praeparata Cum Melle、Hedysari Radix、Hibisci Mutabilis Folium、Hippocampus、Hippophae Fructus、Hirudo、Homalomenae Rhizoma、Hordei Fructus Germinatus、Houttuyniae Herba、Hydrargyri Oxydum Rubrum、Hyoscyami Semen、

【００５２】

Hyperici Perforati Herba、Ilicis Chinensis Folium、Ilicis Cornutae Folium、Ilicis Rotundae Cortex、Ulicii Cortex、Impatientis Semen、Imperatae Rhizoma、Indigo Naturalis、Inulae Flos、Inulae Herba、Inulae Radix、Iridis Tectori Rhizoma、Isatidis Folium、Isatidis Radix、Juglandis Semen、Jujubae Fructus、Junci Medulla、Kadsurae Caulis、Kaempferiae Rhizoma、Kaki Calyx、Kansui Radix、Knoxiae Radix、Kochiae Fructus、Lablab Semen Album、Laggerae Herba、Lagotidis Herba、Laminariae Thallus Eckloniae Thallus、Lamiophlomis Herba、Lasiosphaera Calvatia、Leonuri Fructus、Leonuri Herba、Leonurus Liquid Extract、Licorice Extract、Licorice Liquid Extract、Ligustici Rhizoma Et Radix、Ligustri Lucidi Fructus、Lilii Bulbus、Limonitum、Linderae Radix、Lini Semen、Liquidambaris Fructus、Liquidambaris Resina、Liriopes Radix、Litchi Semen、Litseae Fructus、Lobeliae Chinensis Herba、Longan Arillus、Lonicerae Flos、Lonicerae Japonicae Caulis、Lonicerae Japonicae Flos、Lophatheri Herba、Luffae Fructus Retinervus、Lycii Cortex、Lycii Fructus、Lycopi Herba、Lycopodii Herba、Lygodii Spora、Lysimachiae Herba、Lysionoti Herba、/-Borneolum、/-Menthol、Magnetitum、Magnoliae Flos、Magnoliae Officinalis Cortex、Magnoliae Officinalis Flos、Mahoniae Caulis、Malvae Fructus、Manis Squama、Mantidis OOTheca、Margarita、Margaritifera Concha、Marsdeniae Tenacissimae Caulis、Mel、Melanteritum、Meliae Cortex、Melo Semen、Menispermi Rhizoma、Menthae Haplocalycis Herba、Meretricis Concha,Cyclinae Concha、Micae Lapis Aureus、Microctis Folium、Mirabilitum Praeparatum、Momordicae Semen、Mori Cortex、Mori Folium、Mori Fructus、Mori Ramulus、Morindae Officinalis Radix、Moschus、Moslae Herba、Moutan Corte

x、Mume Flos、Mume Fructus、Murrayae Folium Et Cacumen、Mylabris、Myristicae Sem
en、Myrrha、Nardostachyos Radix Et Rhizoma、Natrii Sulfas Exsiccatus、Natrii Sul
fas、Nelumbinis Folium、Nelumbinis Plumula、Nelumbinis Receptaculum、Nelumbinis
Rhizomatis Nodus、Nelumbinis Semen、Nelumbinis Stamen、Nigellae Semen、Notoginse
ng Radix Et Rhizoma、Notoginseng Total Saponins、Notoginseng Triol Saponins、Not
opterygii Rhizoma Et Radix、Ocimum Gratissimum Oil、Olibanum、Omphalia、Ophicalc
itum、Ophiopogonis Radix、Orostachyis Fimbriatae Herba、Oroxyli Semen、Oryzae Fr
uctus Germinatus、Osmundae Rhizoma、Ostreae Concha、Paeoniae Radix Alba、Paeonia
e Radix Rubra、Panacis Japonici Rhizoma、Panacis Majoris Rhizoma、Panacis Quinqu
efolii Radix、Papaveris Pericarpium SI、Paridis Rhizoma、Patchouli Oil、Pegaeoph
yti Radix Et Rhizoma、Peppermint Oil、Perillae Caulis、Perillae Folium、Perillae
Fructus、Periplocae Cortex、Persicae Ramulus、Persicae Semen、Peucedani Decursi
vi Radix、Peucedani Radix、Pharbitidis Semen、Phellodendri Amurensis Cortex、Phe
llodendri Chinensis Cortex、Pheretima、Phragmitis Rhizoma、Phyllanthi Fructus、P
hysalis Calyx Seu Fructus、Physochlainae Radix、Phytolaccae Radix、Picrasmae Ram
ulus Et Folium、Picriae Herba、Picrorhizae Rhizoma、Pinelliae Rhizoma Praeparatu
m Cum Alumine、Pinelliae Rhizoma Praeparatum Cum Zingibere Et Alumine、Pinelliae
Rhizoma Praeparatum、Pinelliae Rhizoma、Pini Lignum Nodi、Pini Pollen, Piperis
Fructus、Piperis Kadsurae Caulis、Piperis Longi Fructus、Plantaginis Herba、Plan
taginis Semen、Platycladi Cacumen、Platycladi Semen、Platycodonis Radix、Pogoste
monis Herba、Polygala Liquid Extract、Polygalae Japonicae Herba、Polygalae Radix
、Polygonati Odorati Rhizoma、Polygonati Rhizoma、Polygoni Avicularis Herba、Pol
ygoni Cuspidati Rhizoma Et Radix、Polygoni Multiflori Caulis、Polygoni Multiflor
i Radix Praeparata、Polygoni Multiflori Radix、Polygoni Orientalis Fructus、Poly
goni Perfoliati Herba、Polygoni Tinctorii Folium、Polyporus、Poria、Poriae Cutis
、Portulacae Herba、Potentillae Chinensis Herba、Potentillae Discoloris Herba、P
owerdered Buffalo Horn Extract、Prinsepiae Nux、Propolis、Prunellae Spica、Pruni
Semen、Psammosilenes Radix、Pseudolaricis Cortex、Pseudostellariae Radix、Psora
leae Fructus、Pterocephali Herba、Puerariae Lobatae Radix、Puerariae Thomsonii
Radix、Pulsatillae Radix、Pyritum、Pyrolae Herba、Pyrrosiae Folium、Quisqualis F
ructus、Rabdosiae Rubescentis Herba、Ranae Oviductus、Ranunculi Ternati Radix、R
aphani Semen、Realgar、Rehmanniae Radix Praeparata、Rehmanniae Radix、Rhapontici
Radix、Rhei Radix Et Rhizoma、Rhodiolae Crenulatae Radix Et Rhizoma、Rhododendr
i Daurici Folium、Rhododendri Mollis Flos、Rhubarb Extract、Rhubarb Liquid Extra
ct、Ricini Semen、Rosae Chinensis Flos、Rosae Laevigatae Fructus、Rosae Rugosae
Flos、Rubi Fructus、Rubiae Radix Et Rhizoma、Saigae Tataricae Cornu、Salvia Tota
l Phenolic Acids、Salviae Miltiorrhizae Radix Et Rhizoma、Sanguisorbae Radix、Sa
ntali Albi Lignum、Saposhnikoviae Radix、Sappan Lignum、Sarcandrae Herba、Sargas
sum、Sargentodoxae Caulis、Sauropi Folium、Saururi Herba、Saussureae Involucrata
e Herba、Schisandrae Chinensis Fructus、Schisandrae Sphenantherae Fructus、Schiz
onepetae Herba Carbonisata、Schizonepetae Herba、Schizonepetae Spica Carbonisata
、Schizonepetae Spica、Scolopendra、Scorpio、Scrophulariae Radix、Scutellaria Ex
tract、Scutellariae Barbatae Herba、Scutellariae Radix、Sedi Herba、Selaginellae
Herba、Semiaquilegiae Radix、Senecionis Scandentis Hebra、Sennae Folium、Sepiae
Endoconcha、Serpentis Periostracum、Sesame Oil、Sesami Semen Nigrum、Setariae F
ructus Germinatus、Siegesbeckiae Herba、Silybi Fructus、Sinapis Semen、Sinomenii
Caulis、Sinopodophylli Fructus、Siphonostegiae Herba、Siraitiae Fructus、Smilac
is Chinae Rhizoma、Smilacis Glabrae Rhizoma、Sojae Semen Germinatum、Sojae Semen
Nigrum、Sojae Semen Praeparatum、Solidaginis Herba、Sophorae Flavescentis Radix
、Sophorae Flos、Sophorae Fructus、Sophorae Tonkinensis Radix Et Rhizoma、Sparga

nii Rhizoma、Spatholobi Caulis、Spiceleaf Kernel Oil、Spirodelae Herba、Stachyuri Medulla Helwingiae Medulla、Stalactitum、Star Anise Oil、Stauntoniae Caulis Et Folium、Stellariae Radix、Stemonae Radix、Stephaniae Tetrandrae Radix、Sterculiae Lychnophorae Semen、Strychni Semen Pulveratum、Strychni Semen、Styrax、Suis Fellis Pulvis、Sulfur、Swertiae Herba、Swertiae Mileensis Herba、Syngnathus、Syringae Cortex、Talci Pulvis、Talcum、Tamaricis Cacumen、Tanshinones、Taraxaci Herba、Taxilli Herba、Tea-Seed Oil、Terminaliae Belliricae Fructus、Testudinis Carapacis Et Plastri Colla、Testudinis Carapax Et Plastrum、Tetrapanacis Medulla、Thlaspi Herba、Thunberg Fritillary Liquid Extract、Tinosporae Radix、Toatal Ginsenoside Of Ginseng Stems And Leaves、Toosendan Fructus、Torreyae Semen、Total Ginsenoside Ginseng Root、Toxicodendri Resina、Trachelospermi Caulis Et Folium、Trachycarpi Petiolus、Tribuli Fructus、Trichosanthis Fructus、Trichosanthis Pericarpium、Trichosanthis Radix、Trichosanthis Semen Tostum、Trichosanthis Semen、Trigonellae Semen、Trionycis Carapax、Tsaoko Fructus、Turpentine Oil、Turpiniae Folium、Typhae Pollen、Typhonii Rhizoma、Uncariae Ramulus Cum Uncis、Vaccariae Semen、Valerianae Jatamansi Rhizoma Et Radix、Verbenae Herba、Vespae Nidus、Vignae Semen、Violae Herba、Visci Herba、Vitex Oil、Viticis Fructus、Viticis Negundo Folium、Vladimiriae Radix、Weeping Forsythia Extract、Wenyujin Rhizoma Concisum、Xanthii Fructus、Zanthoxyli Pericarpium、Zanthoxyli Radix、Zaocys、Zedoary Turmeric Oil、Zingiberis Rhizoma Praeparatum、Zingiberis Rhizoma Recens、Zingiberis Rhizoma、Ziziphi Spinosae Semenからなる群から選択される。

【００５３】

いくつかの実施形態において、薬物内容物は媒体をさらに含む。媒体はＡＰＩと結合することができる、すなわち媒体はＡＰＩと物理的に接触している。いくつかの実施形態において、ＡＰＩは媒体に埋め込まれている。いくつかの実施形態において、ＡＰＩは媒体内に分散している。いくつかの実施形態において、媒体は本明細書に開示される熱可塑性材料で作製されている。

【００５４】

いくつかの実施形態において、媒体は、カカオバター、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、スクロース、グルコース、ガラクトース、フルクトース、キシロースラクトース、マルトース、トレハロース、ソルビトール、マンニトール、マルトデキストリン、ラフィノース、スタキオース、フラクトオリゴ糖およびそれらの組合せからなる群から選択される水溶性賦形剤を含む。いくつかの実施形態において、基材は可塑剤をさらに含む。

【００５５】

薬物内容物は、コンパートメントに詰め込めるのに適した任意の形状およびサイズを有することができる。

【００５６】

いくつかの実施形態において、薬物内容物は、共有結合、非共有結合性相互作用によりまたはリンカーを介してコンパートメントと動作可能に連結されている。したがって、薬物内容物および基材は別々に作製され、共有結合または非共有結合性相互作用により結合することができる。いくつかの実施形態において、剤形は、３Ｄプリンティング法を用いて薬物内容物および基材を単一工程で製造することによって作製される。

【００５７】

いくつかの実施形態において、薬物内容物は圧縮錠、楕円形錠剤、丸剤、またはカプセル剤の形状で形成される。いくつかの実施形態において、薬物内容物の形状はコンパートメントの形状と一致する。例えば、コンパートメントがパイ形であるとき、例えばコンパートメントを占めるように、薬物内容物もパイ形である。

【００５８】

いくつかの実施形態において、薬物内容物は図６に例示されるナノ粒子の形態をとる。薬物内容物を、ＡＰＩが溶解または懸濁している溶液と混合することができる。次いで、

溶液を、剤形の三次元プリンティング中にプリンティング層の上に微粒化／噴霧する。薬物内容物を含有する溶液が一旦乾燥すれば、薬物内容物は剤形中に分散している。ナノ粒子は表面積が大きく、溶解速度が高いことになる。

【００５９】

ナノ粒子のサイズは、１ｎｍ～９００ｎｍに及ぶサイズである（好ましいサイズは１００～８００ｎｍ、１００～７００ｎｍ、１００～６００ｎｍ、１００～５００ｎｍ、１００～４００ｎｍ、１００～３００ｎｍ、１００～２００ｎｍ、１ｎｍ、２ｎｍ、３ｎｍ、４ｎｍ、５ｎｍ、６ｎｍ、７ｎｍ、８ｎｍ、９ｎｍ、１０ｎｍ、１１ｎｍ、１２ｎｍ、１３ｎｍ、１４ｎｍ、１５ｎｍ、１６ｎｍ、１７ｎｍ、１８ｎｍ、１９ｎｍ、２０ｎｍ、１００ｎｍ、２００ｎｍ、３００ｎｍ、４００ｎｍ、５００ｎｍ、６００ｎｍ、７００ｎｍ、８００ｎｍ、９００ｎｍである）。ナノ粒子のサイズは、適切な合成方法および／または系を選択するによって制御することができる。所望のサイズ範囲内のナノ粒子を得るために、例えば所望の溶液濃度または所望の空洞範囲を実現するように合成条件を適切に制御または変更することができる（詳細な総説は、例えばＶｉｎｃｅｎｚｏ Ｌｉｖｅｒｉ, Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ ｏｆ ｎａｎｏｐａｒｔｉｃｌｅｓ ｉｎ ｍｉｃｒｏｈｅｔｅｒｏｇｅｎｅｏｕｓ ｓｙｓｔｅｍｓ, Ｐｕｂｌｉｓｈｅｄ ｂｙ Ｓｐｒｉｎｇｅｒ, ２００６で見ることができる）。

【００６０】

いくつかの実施形態において、薬物内容物は図７に例示される微小針の形態である。微小針は、剤形の三次元プリンティング中に剤形と共にプリンティングされ、または剤形に挿入される。微小針は、糖、ＰＬＧＡポリマーもしくはＡＰＩまたはそれらの組合せから構成され得る。微小針は、非経口または腸内投与されたときＡＰＩが患者の循環器系に浸透するのを助けることができる。

【００６１】

いくつかの実施形態において、薬物内容物は網目構造を形成している。図８Ａに示されているように、剤形は、薬物内容物が詰められているコンパートメントを形成する基材を有する。薬物内容物は網目構造を形成している基材を有する。錠剤の枠組み構造は１～１０分の間に溶解する材料で作製され、基材は、２～６０秒、好ましくは２、５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０秒で溶解する。図８Ｂに示されているように、剤形は投与された後、ＡＰＩを何秒かで放出することができる。

【００６２】

薬物内容物は、熱溶解積層法（ＦＤＭ）などのアディティブ法を利用して、作製することができる。いくつかの実施形態において、ＡＰＩと賦形剤の混合物を押し出すように構成されている三次元プリンター（３Ｄプリンター）を使用することによって、薬物内容物を作製することができる。ＡＰＩは、押出の前に溶融し、溶融された基材と均質に混合することができる。あるいは、押出の前に固形のＡＰＩ（例えば、粉末）を溶融された基材中で混合および分散させることができる。一般に、押出工程は、基材のガラス転移（Ｔｇ）より１０℃～４０℃上の温度およびＡＰＩの融点に近い温度で実施することができる。三次元プリンターにおいて使用するのに適した温度になると、基材を三次元プリンティング表面に被着することができる。薬物内容物の形状およびサイズは、三次元プリンティング工程をプログラミングすることによって制御することができる。いくつかの実施形態において、薬物内容物は、基材の同じ工程で製作される。いくつかの実施形態において、薬物内容物は基材の作製前に製作され、基材が製作される間またはその後にコンパートメントに詰め込まれる。

【００６３】

いくつかの実施形態において、薬物内容物がコンパートメントに詰め込まれると、基材と結合する、例えば、基材に埋め込まれ、または固定される。いくつかの実施形態において、薬物内容物は、コンパートメントに詰め込まれると基材から分離可能である。

【００６４】

Ｄ．放出制御

本明細書に開示される剤形は、経口投与後に様々な放出プロファイルをもたらすことができる。いくつかの実施形態において、剤形は、一定の放出プロファイル、パルス型または遅延型送達、または非線形薬物放出を実現する。いくつかの実施形態において、剤形はゼロ次放出速度論を実現する。

【００６５】

適切な放出プロファイルは、いくつかの薬物療法レジメンに恩恵をもたらすことができる。例えば、パルス型放出プロファイルでは、吸収が制御され、ピーク・トラフ比の低下、胃腸管内の特定領域への目標とされた薬物放出、および摂食状態とは無関係の吸収が得られ、したがって、耐性を予防し、副作用を低減し、患者のコンプライアンスを向上させるのに使用することができ、ＡＤＨＤのような疾患を処置するのに望ましい。別の例では、初期用量、その後に維持用量が続く放出プロファイルは、高血圧や糖尿病などの慢性病態を処置するのによいことがある。

【００６６】

本明細書に開示される剤形を使用して、放出プロファイルを制御する機序の一部を以上に述べた。例えば、ゆっくり時間をかけて一定に浸食される基材の曝露面積を操作することによって、基材に埋め込まれている薬物内容物は一定量の薬物をゆっくり時間をかけて送達することができる。さらに、放出プロファイルは、コンパートメント開口部のサイズおよび／またはコンパートメントの幾何形状によって制御することができる。

【００６７】

いくつかの実施形態において、放出プロファイルは、栓で密閉され、または塞がれるアパーチャーを有するコンパートメントの設計によって制御することができる。栓は水溶性、多孔質、もしくは浸食性の材料またはｐＨ感受性材料あるいは剤形が胃腸管を通過するとき摩擦を受ける疎水性材料で作製されている。剤形が対象に投与されると、栓は溶解し、透過しまたは浸食され、したがって薬物内容物がコンパートメントから放出される。薬物内容物の放出プロファイルは、適切な浸食／溶解速度または透過速度の栓を選択することによって制御することができる。あるいは、薬物内容物の放出プロファイルは、栓の形状および／またはサイズ（例えば、適切な長さの棒形状）を利用することによって制御することができる。放出プロファイルは、コンパートメントの数によっても制御することができる。図９は、剤形の両側に存在する円柱形状のコンパートメントの一群を形成する基材を有する例示的な剤形を示す図である。各コンパートメントには薬物内容物が詰められている。各コンパートメントは、棒形状の栓で塞がれているアパーチャーを有する。栓は異なる溶解速度を有する。栓のサイズ、形状および溶解速度に応じて、ＡＰＩの持続的、連続的、同時、逐次的またはパルス型放出を行うことができる。

【００６８】

図１０Ａは、逐次的放出プロファイルを実現する例示的な剤形を示す図である。図１０Ａを参照すると、剤形７００は、円柱形状の３つのコンパートメント７０２～７０４を形成する基材７０１を有する。各コンパートメントには同じＡＰＩの薬物内容物が詰められている。各コンパートメントは、棒形状の栓７０５～７０７で塞がれているアパーチャーを有する。栓は同じ材料で作製されているが、長さが異なる。したがって、栓を溶解し、コンパートメントを開口して、薬物内容物を放出するのにかかる時間量は異なる。図１０Ｃに例示されているように、最も短い栓が最初に溶解し、ＡＰＩが第１のコンパートメントから放出される。第１のコンパートメントのＡＰＩが完全に放出されると、中間の長さの栓が溶解し、ＡＰＩが第２のコンパートメントから放出される。第２のコンパートメントのＡＰＩが完全に放出されると、第３の栓が溶解して、ＡＰＩが第３のコンパートメントから放出される。その結果、第１のコンパートメントの薬物内容物が放出されると、血漿中薬物レベルが第１のピークに到達する。第１のコンパートメントから放出されたＡＰＩが排泄され始めると、血漿中薬物レベルの低下が始まる（図１０Ｄを参照のこと）。血漿中薬物レベルがクリティカルレベル（水平線、それを下回ると、薬物は無効になる）を下回る前に、第２のコンパートメントからＡＰＩが放出され、血漿中薬物レベルが再び上昇する。第２のコンパートメントから放出されたＡＰＩが第２のピークに到達し、排泄さ

れ始めると、第３のコンパートメントの栓は溶解して、コンパートメントを開口する。その結果、クリティカルレベルを上回る血漿中ＡＰＩレベルが長い間維持され、いくつかの疾患に恩恵をもたらす。

【００６９】

逐次的放出様式は、図１０Ｂに例示されるようにいくつかの薬物内容物が層の形で束ねられた別の例示的な剤形によっても達成することができる。各層が同調して溶解することによって、ＡＰＩを持続的な様式で放出することができて、図１０Ｃに示されるようにＡＰＩの連続的で持続的な放出が実現する。いくつかの実施形態において、剤形が投与されると、剤形の外層は直ちに溶解し、埋め込まれている薬物内容物が放出される。しかし、真中に挟まれている層は外層が環境との界面を塞ぐので溶解しないか、またははるかにゆっくりと溶解する。外層が溶解すると、真中に挟まれている層が曝露され、それらの溶解が促進され、したがって図１０Ｃに例示される逐次的放出プロファイルが実現される。

【００７０】

いくつかの実施形態において、剤形は、第１のコンパートメントに詰め込まれたガス発生成分を含む。いくつかの実施形態において、ガス発生成分は、有機酸および炭酸塩、亜硫酸塩、炭酸水素塩、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、炭酸カルシウム、ならびにそれらの組合せからなる群から選択されるものであり、胃液と接触すると、二酸化炭素または二酸化硫黄ガスを放出する。基材が胃において溶解し、透過しまたは浸食されると、ガス発生成分が酸性環境に曝露され、または水がコンパートメントに浸透して、酸と炭酸水素ナトリウムとの反応を誘発して、ガスを発生して、発泡しながら薬物内容物を放出する。

【００７１】

本明細書に開示される剤形は、少なくとも部分的に時限放出の形態の薬物内容物を１つまたは複数含んでもよい。時限放出は、当業者に公知の従来の材料と方法の助けにより、例えばＡＰＩを時限放出型の基材／基材に埋めるまたは１つもしくは複数の時限放出型のコーティングを適用することによって達成される。時限放出により、剤形を１日に２回または１回投与すれば十分となるようにＡＰＩ放出を制御することができる。これは、例えば疼痛に対処するために持続的レベルの有効化合物を必要とする場合に特に有利である。

【００７２】

いくつかの実施形態において、剤形は、口腔において有効成分を直ちに放出することを意図するものである。一例としては、口腔が挙げられ、または舌下領域が選ばれる。

【００７３】

いくつかの実施形態において、薬物形態は、グリセリンモノステアレート、半合成トリグリセリド誘導体、半合成グリセリド、水添ヒマシ油、グリセリルパルミトステアレート、グリセリルベヘナート、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリン酸ナトリウム、タルカム、安息香酸ナトリウム、ホウ酸およびコロイダルシリカ、脂肪酸、置換トリグリセリド、グリセリド、ポリオキシアルキレングリコール、ならびにそれらの誘導体からなる群から選択されることが好ましい、当業者に公知の従来の補助物質をさらに含む。

【００７４】

剤形の製造

本明細書に開示される放出制御剤形は、いずれかの適切な方法を利用して製造することができる。いくつかの実施形態において、剤形は三次元プリンティング（３Ｄプリンティング）を利用して製造される。

【００７５】

本明細書では３Ｄプリンティングは、３Ｄ物体をデジタル設計から一層一層重ねて製造する方法を指す。基本的な３Ｄプリンティング法は、米国特許第５，２０４，０５５号；第５，２６０，００９号；第５，３４０，６５６号；第５，３８７，３８０号；第５，５０３，７８５号；および第５，６３３，０２１号に記載されている。３Ｄプリンティングに関連した別の米国特許および出願としては、米国特許第５，４９０，９６２号；第５，

５１８，６９０号；第５，８６９，１７０号；第６，５３０，９５８号；第６，２８０，７７１号；第６，５１４，５１８号；第６，４７１，９９２号；第８，８２８，４１１号；米国特許出願公開第２００２／００１５７２８号；第００２／０１０６４１２号；第２００３／０１４３２６８号；第２００３／０１９８６７７号；第２００４／０００５３６０号が挙げられる。３Ｄプリンティングの詳細な説明については、以上に列挙した特許および出願を参照することができる。

【００７６】

原材料、機器および凝固の観点から、剤形製造用に様々な３Ｄプリンティング法が開発されてきた。これらの３Ｄプリンティング法には、結合剤付着（Ｌ Ｇｉｂｓｏｎら、（２０１５） Ａｄｄｉｔｉｖｅ Ｍａｎｕｆａｃｒｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ：３Ｄ Ｐｒｉｎｔｉｎｇ，Ｒａｐｉｄ Ｐｒｏｔｏｔｙｐｉｎｇ，ａｎｄ Ｄｉｒｅｃｔ Ｄｉｇｉｔａｌ Ｍａｎｕｆａｃｔｕｒｉｎｇ．２ ｅｄ．Ｓｐｒｉｎｇｅｒ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ；Ｗ．Ｅ．Ｋａｔｓｔｒａら、（２０００） Ｏｒａｌ ｄｏｓａｇｅ ｆｏｒｍｓ ｆａｂｒｉｃａｔｅｄ ｂｙ ｔｈｒｅｅ ｄｉｍｅｎｓｉｏｎａｌ ｐｒｉｎｔｉｎｇ，Ｊ．Ｃｏｎｔｒｏｌ Ｒｅｌｅａｓｅ ６６：１－９；Ｗ．Ｅ．Ｋａｔｓｔｒａら、（２００１） Ｆａｂｒｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ ｃｏｍｐｌｅｘ ｏｒａｌ ｄｅｌｉｖｅｒｙ ｆｏｒｍｓ ｂｙ ｔｈｒｅｅ ｄｉｍｅｎｓｉｏｎａｌ ｐｒｉｎｔｉｎｇ，Ｄｉｓｓｅｒｔａｔｉｏｎ ｉｎ Ｍａｔｅｒｉａｌｓ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ，Ｍａｓｓａｃｈｕｓｓｅｔｔｓ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ ｏｆ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ；Ｈ．Ｌｉｐｓｏｎら、（２０１３） Ｆａｂｒｉｃａｔｅｄ：Ｔｈｅ Ｎｅｗ Ｗｏｒｌｄ ｏｆ ３Ｄ ｐｒｉｎｔｉｎｇ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．；Ｇ．Ｊｏｎａｔｈａｎ，Ａ．Ｋａｒｉｍ（２０１６） ３Ｄ ｐｒｉｎｔｉｎｇ ｉｎ ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃｓ：ａ ｎｅｗ ｔｏｏｌ ｆｏｒ ｄｅｓｉｇｎｉｎｇ ｃｕｓｔｏｍｉｚｅｄ ｄｒｕｇ ｄｅｌｉｖｅｒｙ ｓｙｓｔｅｍｓ，Ｉｎｔ．Ｊ．Ｐｈａｒｍ．４９９：３７６－３９４を参照のこと）、材料噴射（Ｇ．Ｊｏｎａｔｈａｎ，Ａ．Ｋａｒｉｍ（２０１６） ３Ｄ ｐｒｉｎｔｉｎｇ ｉｎ ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃｓ：ａ ｎｅｗ ｔｏｏｌ ｆｏｒ ｄｅｓｉｇｎｉｎｇ ｃｕｓｔｏｍｉｚｅｄ ｄｒｕｇ ｄｅｌｉｖｅｒｙ ｓｙｓｔｅｍｓ，Ｉｎｔ．Ｊ．Ｐｈａｒｍ．４９９：３７６－３９４を参照のこと）、押出（Ｌ Ｇｉｂｓｏｎら、（２０１５） Ａｄｄｉｔｉｖｅ Ｍａｎｕｆａｃｒｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ：３Ｄ Ｐｒｉｎｔｉｎｇ，Ｒａｐｉｄ Ｐｒｏｔｏｔｙｐｉｎｇ，ａｎｄ Ｄｉｒｅｃｔ Ｄｉｇｉｔａｌ Ｍａｎｕｆａｃｔｕｒｉｎｇ．２ ｅｄ．Ｓｐｒｉｎｇｅｒ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋを参照のこと）、および光重合（Ｆ．Ｐ．Ｍｅｌｃｈｅｌｓら、（２０１０） Ａ ｒｅｖｉｅｗ ｏｎ ｓｔｅｒｅｏｌｉｔｈｏｇｒａｐｈｙ ａｎｄ ｉｔｓ ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎ ｉｎ ｂｉｏｍｅｄｉｃａｌ ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ．Ｂｉｏｍａｔｅｒｉａｌｓ ３１：６１２１－３０を参照のこと）が含まれる。

【００７７】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示される剤形は、押出法を利用して製造される。押出工程においては、材料はロボットによって駆動されるからノズル押し出される。結合剤付着は粉体床を必要とするが、それとは異なり、押出方法はどんな基材にもプリンティングすることができる。本明細書に開示される熱可塑性材料、ペーストおよびコロイド懸濁液、シリコーンならびに他の半固形物を含めて、様々な３Ｄプリンティング用材料を押し出すことができる。よくみられる１つのタイプの押出プリンティングは熱溶解積層法であり、固体のポリマーフィラメントを使用して、プリンティングする。熱溶解積層法では、歯車装置によって、フィラメントが、押出のために加熱されたノズルアセンブリに押し込まれる（Ｌ Ｇｉｂｓｏｎら、（２０１５） Ａｄｄｉｔｉｖｅ Ｍａｎｆａｃｔｕｒｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ：３Ｄ Ｐｒｉｎｔｉｎｇ，Ｒａｐｉｄ Ｐｒｏｔｏｔｙｐｉｎｇ，ａｎｄ Ｄｉｒｅｃｔ Ｄｉｇｉｔａｌ Ｍａｎｕｆａｃｔ

ｕｒｉｎｇ．　２　ｅｄ．　Ｓｐｒｉｎｇｅｒ，　Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋを参照のこと）。

【００７８】

プリントジョブのための製造指示は、３Ｄプリンティング機械のコンピュータインターフェースおよびアプリケーションソフトウェアに特有のダイレクトコーディング、ソリッドＣＡＤモデルからの誘導、または他の手段を含めて、様々な方式で生成することができる。これらの指示には、小滴の数および空間的配列に関する情報、および各長さ寸法（Ｘ、Ｙ、Ｚ）における液滴の間隔や小滴１つ当たりの流体の体積または質量などの一般的なプリントパラメータに関する情報を含むことができる。一組の材料が与えられた場合、これらのパラメータは、生み出される構造の質を改良するために調整することができる。生み出される構造の全体的な分解は、粉末粒径、流体の小滴サイズ、プリントパラメータ、および材料特性に応じるものである。

【００７９】

３Ｄプリンティングは、様々な医薬材料を取り扱い、組成と構造を局所的に制御することができるので、本発明による複雑な幾何形状および組成を有する剤形の製作によく適している。

【００８０】

３Ｄプリンティング法を利用して、剤形を製造することによって、個人化医療も促進される。個人化医療とは、治療決定および個人化剤形設計を助けるための、バイオマーカーに基づく患者母集団の層別化を指す。デジタル設計の改変は、物理的機器を改変するより容易である。また、小スケールの自動３Ｄプリンティングは、運転コストが無視できるほどであり得る。したがって、３Ｄプリンティングは、複数の個別化された小バッチを経済的に実現可能にすることができ、設計された個別化剤形が遵守の向上を可能にすることができる。

【００８１】

個人化剤形は、患者の質量および代謝に基づいて送達される薬物の量を調整することができる。３Ｄプリンティングされた剤形によれば、成長期の子供における正確な投薬が確実になり、極めて強力な薬物の個人化投与を可能にすることができる。個人化剤形では、患者の薬物のすべてを合わせて単一の１日用量にし、したがって患者の薬物に対する遵守を向上させることもできる。

【００８２】

図１１は、３Ｄプリンティングを利用して、個別化剤形を製造する方法を例示する。各患者について、体重、年齢、代謝指標およびゲノムバイオマーカーなどを含めて、様々な臨床試験結果を得ることができる。臨床試験結果をコンピュータのソフトウェアに入力する。情報を医師の処方および薬物動態モデルと組み合わせて、特定の用量および合剤の剤形を設計する。次いで、指示が３Ｄプリンターに送信されて、設計された剤形が製造され、患者に投与される。

【００８３】

複数の薬物の放出制御

いくつかの治療レジメンにおいて合剤を最適化するために、本明細書に開示される剤形および方法を使用して、２つ以上の薬物の放出を制御することができる。例えば、高コレステロール血症を処置するための錠剤は、アトルバスタチンカルシウムの即時の放出およびニコチン酸の長期の放出をもたらすように設計することができる。別の例において、疼痛軽減用の非ステロイド性抗炎症薬（ＮＳＡＩＤ）は、ＮＳＡＩＤの持続的な放出およびＨ２受容体拮抗薬の速やかな放出を実現し、ＮＳＡＩＤ起因性粘膜損傷を予防するように設計することができる。

【００８４】

いくつかの実施形態において、基材は複数のコンパートメントを形成し、それぞれに薬物内容物が詰められている。いくつかの実施形態において、複数のコンパートメントは連結されている。いくつかの実施形態において、複数のコンパートメントは連結されていない。いくつかの実施形態において、異なるコンパートメントに詰め込まれた薬物内容物は

同じものである。いくつかの実施形態において、異なるコンパートメントに詰め込まれた薬物内容物は異なるものである。剤形は、多重の薬物内容物の同時または逐次放出を実現して、相乗的治療効果を発揮するように設計することができる。

【００８５】

図１２Ａは、ＡＰＩを同時に放出することができる例示的な剤形を示す図である。図１２Ａを参照すると、剤形８００は、積み重なった３層８０１～８０３を含み、これらのそれぞれに、異なる薬物内容物が埋め込まれている。図１２Ｂに例示されているように、剤形８００が投与されると、層が溶解するにつれて薬物内容物は同時に放出されるが、異なる速度で放出される。

【００８６】

図１３Ａは、同時放出プロファイルを有する別の例示的な剤形を示す。図１３Ａを参照すると、剤形９００は、円柱形状の３つのコンパートメント９０１～９０３を含み、それらには、３つの薬物内容物が詰められている。各薬物内容物は、異なる溶解速度の基材中に埋め込まれたＡＰＩを含む。図１３Ｂに例示されているように、剤形９００が投与されると、薬物内容物の基材が溶解するにつれて３つのＡＰＩが同時に放出されるが、異なる速度で放出される。ＡＰＩの放出速度は、コンパートメントの形状またはコンパートメント開口部のサイズによって制御することもできる。

【００８７】

図１４Ａおよび１４Ｂは、３つのＡＰＩの同時放出プロファイルを有する別の例示的な剤形を示す。図１４Ａを参照すると、剤形１０００は、パイ形状の３つのセグメント１００１～１００３を含み、そこには薬物内容物が埋め込まれている。図１４Ｃに例示されているように、薬物内容物は、セグメントが溶解するにつれて同時に放出し、薬物内容物の放出速度は、セグメントの溶解速度によって制御することができる。図１４Ｂを参照すると、剤形１１００は、パイ形状の３つのセグメント１１０１～１１０３を含み、それらは、セグメントよりゆっくりと溶解する殻１１０４によってくるまれている。セグメントに埋め込まれている薬物内容物の放出速度は、殻１１０４がセグメント１１０１～１１０３の環境との界面を塞ぐにつれて低下する。

【００８８】

図１５Ａは、２つのＡＰＩの逐次放出プロファイルを有する例示的な剤形を示す図である。図１５Ａを参照すると、剤形１２００は、薬物内容物１２０２によって満たされているコンパートメントを形成する基材１２０１を含む。基材１２０１は第１のＡＰＩを含み、薬物内容物１２０２は第２のＡＰＩを含む。図１５Ｂに例示されているように、第１のＡＰＩは、剤形が投与されると基材が溶解するにつれて放出する。第２のＡＰＩは、基材が溶解して、薬物内容物を曝露させるまで放出せず、ＡＰＩの逐次放出プロファイルが実現される。

【００８９】

図１６Ａは、逐次放出プロファイルを有する別の例示的な剤形を示す図である。図１６Ａを参照すると、剤形１３００は、３つの薬物内容物が詰められている円柱形状の３つのコンパートメント１３０２～１３０４を形成する基材１３０１を有する。コンパートメント１３０２～１３０４は、異なる長さおよび／または溶解速度を有する棒形状の栓によって塞がれているアパーチャーを有する。図１６Ｂに例示されているように、ＡＰＩは、栓が逐次溶解して、コンパートメントを開口するにつれて逐次放出される。

【００９０】

図１７Ａは、同時放出プロファイルまたは逐次放出プロファイルを有する例示的な剤形を示す図である。図１７Ａを参照すると、剤形１４００は、異なる溶解速度を有する４つのセグメント１７０１～１７０４を含む基材を有する。いくつかの実施形態において、図１７Ｂに例示されているように、薬物内容物はセグメント１７０１～１７０４に埋め込まれており、基材が溶解すると同時放出される。いくつかの実施形態において、各セグメントは、薬物内容物が詰められているコンパートメントを含む。図１７Ｃに例示されているように、薬物内容物は、基材が溶解すると逐次放出される。

【実施例】
【００９１】
［実施例１］
この実施例は、放出制御プロファイルを有する剤形の設計を示す。
【００９２】
図１８Ａに示されているように、剤形は、パイ形のコンパートメントを形成する平坦な錠剤基材を含むものであった。基材はＰＥＧ８０００で作製された。安息香酸をモジュール薬物内容物として使用した。
【００９３】
剤形からの安息香酸の放出プロファイルを、以下の方法のようにして測定した。ｐＨ８のNa_2HPO_4溶液を、安息香酸の溶解剤として調製した。１２０μｇ／ｍＬの安息香酸溶液を、３０μｇ／ｍＬ、１５μｇ／ｍ、７．５μｇ／ｍ、３．７５μｇ／ｍＬ、および１．８７５μｇ／ｍＬの溶液にまで段階希釈し、２２６ｎｍにおけるそれらの吸光度を、ＵＶ分光光度計を使用して測定した。得られた数値を線形回帰で処理して、安息香酸濃度の検量線を式ｙ＝０．０５９９ｘ＋０．０３４７で作製した。放出された安息香酸の量を測定するために、脱気したｐＨ８のNa_2HPO_4溶液に剤形を３７℃±０．５℃で溶解し、１００ｒｐｍで遠心した。溶液から、各時点に溶液５ｍＬを採取して、安息香酸の濃度を測定し、溶液に溶解剤５ｍＬを加え戻した。採取した溶液を、０．４５μｍのメンブランを通して濾過した後、ＵＶ分光光度計に移し、２２６ｎｍにおける吸光度を測定した。放出された安息香酸の百分率は、次式を用いて算出した。
【００９４】
【数１】

$$\text{放出された安息香酸}(\%) = \frac{C_n V_t - V_s \sum C_{n-1}}{Q_{\text{benzoic acid}}} \times 100$$

式中、C_nは測定された濃度を意味し、V_tは全溶液体積を意味し、V_sは試料体積を意味し、$Q_{benzoic\ acid}$は剤形中の安息香酸の量を意味する。
【００９５】
以下の方法を利用して、ＰＥＧ８０００の放出を測定する。ＰＥＧ８０００の検量線を作製するために、０．１２７５ｇのＰＥＧ８０００標準試料を２５ｍＬのメスフラスコで水に溶解した。１ｍＬ、２ｍＬ、５ｍＬおよび１０ｍＬを１０ｍＬのメスフラスコにそれぞれ移し、水で希釈して、対照溶液を調製する。５０μｌの対照溶液を液体クロマトグラフィーに注入する（３つのＷａｔｅｒｓ　Ｕｌｔｒａｈｙｄｒｏｇｅｌ（商標）１２０／２５０／５００を直列に連結、流速０．５ｍｌ／分、温度４０℃、示差屈折検出器により測定）。体積の部位を測定し、ｙ軸として使用した。対照溶液濃度のｌｏｇ数をｘ軸として使用した。ＰＥＧ８０００の検量線を式ｙ＝１．０２４ｘ＋８．９１８で作製した。放出されたＰＥＧ８００の百分率は、次式を用いて算出した。
【００９６】
【数２】

$$\text{放出されたPEG8000}(\%) = \frac{C_n V_t + V_s \sum C_{n-1}}{Q_{\text{PEG8000}}} \times 100$$

式中、C_nは測定された濃度を意味し、V_tは溶液体積を意味し、V_sは試料体積を意味し、$Q_{PEG8000}$は剤形中のＰＥＧ８０００の量を意味する。
【００９７】
結果：図１８Ｃに例示されるように、安息香酸の放出プロファイルは、Ｄ．　ＢｒｏｏｋｅおよびＲ．　Ｊ．　Ｗａｓｈｋｕｈｎによるモデルプロファイル（Ｚｅｒｏ－Ｏｒｄｅｒ　Ｄｒｕｇ　Ｄｅｌｉｖｅｒｙ　Ｓｙｓｔｅｍ：　Ｔｈｅｏｒｙ　ａｎｄ　Ｐｒｅｌｉｍｉｎａｒｙ　Ｔｅｓｔｉｎｇ，　Ｊ　Ｐｈａｒｍ　Ｓｃｉ．，　１９７７，　６６：１５９－１６２）に一致するものであり、界面によって制御された。したがって、本明

細書に開示される剤形によれば、放出制御プロファイルを設計することができる。

【００９８】

［実施例２］

この実施例は、異なるコンパートメントからの薬物内容物の放出を制御する剤形の設計を示す。

【００９９】

投与設計：熱溶解積層法を利用して、２つの剤形を製造した。剤形の基材は、コポビドン（Ｋｏｌｌｉｄｏｎ（登録商標）ＶＡ６４）７２％、ＰＥＧ１５００　１８％およびＳｏｌｕｐｌｕｓ（登録商標）　１０％で作製した。薬物内容物は、モキシフロキサシン塩酸塩３０％、ＰＥＧ１０００　７０％からなるものであった。剤形の概略を図１９Ａおよび１９Ｂに示す。図１９Ａおよび１９Ｂを参照すると、剤形１６００は、２つのコンパートメント１６０２および１６０３を形成する基材１６０１を含んでいた。コンパートメントはそれぞれ、壁１６０４および１６０５で包囲されていた。第１の剤形では、２つのコンパートメントがそれぞれ、厚さ０．７５ｍｍおよび１．５ｍｍの壁で包囲された。第２の剤形では、２つのコンパートメントがそれぞれ、厚さ０．７５ｍｍおよび２．２５ｍｍの壁で包囲されていた。

【０１００】

薬物内容物の放出を検出するために、剤形をｐＨ６．８のリン酸緩衝液９００ｍｌに１００ｒｐｍで添加した。緩衝液のＵＶ吸収をアッセイして、薬物内容物の放出を決定した。

【０１０１】

放出アッセイの結果を図１９Ｃおよび１９Ｄを示した。図１９Ｃに示されているように、第１の剤形を緩衝液に２０分間添加すると、第１のコンパートメントが開口し、第１のコンパートメント中の薬物内容物が放出された。第２のコンパートメントは、剤形を緩衝液に添加してから４０分まで開口しなかった。第２の剤形の結果を図１９Ｄに示したが、第２の剤形では、第２のコンパートメントは、剤形を緩衝液に添加してから６０分まで開口しなかった。したがって、剤形の放出プロファイルは、コンパートメントを包囲する壁の厚さにより制御することができる。

【０１０２】

本発明の原理を特定の実施形態に関連して説明したが、これらの説明は例として行われたにすぎず、本発明の範囲を限定することを意図したものではないことを明確に理解されるべきである。本明細書に開示された内容は、例示および説明のために記載されている。包括的であることまたは開示内容を記載された厳密な形態に限定することを意図したものではない。多くの修正形態および変形形態は、当業者に自明であろう。記載された技術分野の開示された実施形態の原理および実際の適用を最もよく説明し、それによって、他の当業者が考えられた特定の使用に適している様々な実施形態および様々な修正形態を理解できるようにするために、開示内容を選択し、説明した。開示内容の範囲は、以下に示す特許請求の範囲およびそれらの等価物によって規定されることが意図されている。

【０１０３】

【表１－１】

表1：

ポリマー	供給元	商品名	化学構造	水溶性
ポリビニルカプロラクタム-ポリビニルアセテート-ポリエチレングリコールグラフトコポリマー 57/30/13	BASF SE, Germany	Soluplus	両親媒性	25 w/w%
		Soluplus + 10%可塑剤 Kolliphor P 188		40 w/w%（易溶）
		Soluplus + 10%可塑剤 Kolliphor RH40	n/a	難溶

【表１－２】

		Soluplus + 10%可塑剤 PEG 1500		可溶
ポリビニルピロリドン-co-ビニルアセテート (PVP-VA)	International Specialty Products INC., Manchester, UK	PVP/VA		40 w/w% (易溶)
	International Specialty Products INC., Wayne, NJ, USA	Plasdone S-630		40 w/w% (易溶)
ポリビニルピロリドン-ポリビニルアセテートコポリマー(PVP-VA) 60/40	BASF SE, Germany	Kollidon VA 64		40 w/w% (易溶)
ポリビニルピロリドン-ポリビニルアセテートコポリマー(PVP-VA) 60/40	BASF SE, Germany	Kollidon VA 64 + 10%可塑剤 Kolliphor P 188		40 w/w% (易溶)
ポリビニルピロリドン-ポリビニルアセテートコポリマー(PVP-VA) 60/40	BASF SE, Germany	Kollidon VA 64 + 10%可塑剤 Kolliphor RH40	n/a	難溶

【表１－３】

ポリビニルピロリドン-ポリビニルアセテートコポリマー(PVP-VA) 60/40	BASF SE, Germany	Kollidon VA 64 + 10%可塑剤 PEG 1500		可溶
ポリビニルピロリドン (PVP)	International Specialty Products INC., Wayne, NJ, USA	Plasdone K-29/32 PVP K30		可溶
PVP		ポリビニルピロリドンK30		可溶
PVP		ポリビニルピロリドンK25 (PVP K25)		可溶
PVP		PVP K25 + 可塑剤 セバシン酸ジブチル (DBS)		可溶
PVP		PVP K25 + 可塑剤 クエン酸トリエチル(TEC)		

【表１－４】

PVP	Kollidon 12 PF		40 w/w%（易溶）		PVP	40 w/w%（易溶）
PVP	Kollidon 12 PF + 10%可塑剤 Kolliphor P 188				PVP	
PVP	Kollidon 12 PF + 10%可塑剤 Kolliphor RH40		n/a		PVP	n/a
PVP	Kollidon 12 PF + 10%可塑剤 PEG 1500				PVP	
PVP	Kollidon 17 PF		難溶		PVP	40 w/w%（易溶）
PVP	Kollidon 17 PF + 10%可塑剤 Kolliphor P 188		可溶		PVP	
PVP	Kollidon 17 PF + 10%可塑剤 Kolliphor RH40		40 w/w%（易溶）		PVP	n/a

【表１－５】

PVP		Kollidon 17 PF + 10%可塑剤 PEG 1500		難溶
ポリビニルアセテート (PVAc)とポリビニルピロ リドン(PVP)80/20の噴 霧調製混合物	BASF SE, Germany	Kollidon SR		0（PVAcは親油性であり、水不溶性であるから?）
ポリビニルアセテート (PVAc)とポリビニルピロ リドン(PVP)80/20の噴 霧調製混合物	BASF SE, Germany	Kollidon SR + 10% 可塑剤 Kolliphor P 188		40 w/w% （易溶）
ポリビニルアセテート (PVAc)とポリビニルピロ リドン(PVP)80/20の噴 霧調製混合物	BASF SE, Germany	Kollidon SR + 10% 可塑剤 Kolliphor RH40	n/a	難溶
ポリビニルアセテート (PVAc)とポリビニルピロ リドン(PVP)80/20の噴 霧調製混合物	BASF SE, Germany	Kollidon SR + 10% 可塑剤 PEG 1500		可溶

【表１－６】

ポリエチレングリコール－ポリビニルアルコールグラフトコポリマー25/75	BASF SE, Germany	Kollicoat IR		40 w/w%（易溶）
ポリエチレングリコール－ポリビニルアルコールグラフトコポリマー25/75	BASF SE, Germany	Kollicoat IR + 10% 可塑剤 PEG 1500		可溶
Kollicoat IR-ポリビニルアルコール60/40	BASF SE, Germany	Kollicoat Protect		25 w/w%
Kollicoat IR-ポリビニルアルコール60/40	BASF SE, Germany	Kollicoat Protect + 10%可塑剤 PEG 1500		可溶
ポリビニルアルコール（PVAまたはPV-OH）	DuPont Company, Wilmington, Delaware USA	Elvanol(登録商標)		可溶

【表１－７】

ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)	Ashland Aqualon Functional Ingredients, Wilmington, DE, USA	Klucel EF	R=HまたはCH2CH(OH)CH3	可溶
		Klucel ELF	R=HまたはCH2CH(OH)CH3	
エチルセルロース(EC)	Dow Chemical, Midland, MI, US	Ethocel(登録商標)		可溶
ポリエチレンオキシド(PEO)	Sigma-Aldrich Ltd, Poole, Dorset, UK	Polyox(登録商標) WSR		可溶
ポリエチレングリコール(PEG)	Dow Chemical, Midland, MI, US	Carbowax(登録商標)		可溶

【表１－８】

多分岐状 ポリエステルアミド	Polymer Factory, Stockholm, Sweden	Hybrane S1200		可溶
ヒドロキシプロピルメチル セルロースまたは ヒプロメロース(HMPC)	Dow Chemical, Midland, MI, US	Methocel(登録商標) E4M, K4M, K15M	 ヒドロキシプロピルメチルセルロース Methocel E、Methocel E、Methocel Jおよび Methocel Kブランドの製品	可溶
ヒドロキシプロピルメチル セルロースまたは ヒプロメロース(HMPC)	Colorcon Inc., Shanghai, China	HPMC (2910グレード)	 R=H、CH_3または HPMC	可溶

【表１－９】

ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはヒプロメロース(HMPC)	Syntapharm GmbH, Mülheim-Ruhr, Germany	Pharmacoat(登録商標)603および615	可溶
ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはヒプロメロース(HMPC)	Shin-Etsu Co., Ltd., Niigata, Japan	Pharmacoat(登録商標)603（2910グレード）	可溶
カルボマー	Lubrizol Advanced Materials Inc., Cleveland, OH, US	Carbopol(登録商標)974P + Eudragit L-100-55	可溶

【表１－１０】

乳糖	Quest International, Hoffman Estates, IL, USA	無水乳糖DT NF	可溶
微結晶性セルロース（MCC）	FMC, Philadelphia, PA, USA	Avicel(登録商標) PH 101	可溶
リン酸水素カルシウム	Penwest Pharmaceuticals, Patterson, NY	Emcompress(登録商標)	可溶
キサンタンガム	CP Kelco U.S. Inc., Chicago, IL, USA	XANTURAL(登録商標) 180	可溶

【表１－１１】

ポリ(メチルアクリレート-co-メチルメタクリレート-co-メタクリル酸) 7:3:1	Evonik Röhm GmbH, Darmstadt, Germany	Eudragit(登録商標) 4135F + 可塑剤PEG8000	
ポリ(メチルアクリレート-co-メチルメタクリレート-co-メタクリル酸) 7:3:1	Evonik Röhm GmbH, Darmstadt, Germany	Eudragit(登録商標) 4155F (凍結乾燥EUDRAGIT (登録商標) FS 30 D)	pH >7で可溶
ポリ(メタクリル酸-co-メチルメタクリレート) 1:2	Evonik Industries, Piscataway, New Jersey, USA	Eudragit(登録商標) S	
ポリ(メタクリル酸-co-メチルメタクリレート) 1:2	Evonik Industries, Piscataway, New Jersey, USA	Eudragit(登録商標) S + 可塑剤 クエン酸トリエチル(TEC)	
ポリ(メタクリル酸-co-メチルメタクリレート) 1:2	Evonik Industries, Piscataway, New Jersey, USA	Eudragit(登録商標) S + 可塑剤 PEG 8000	

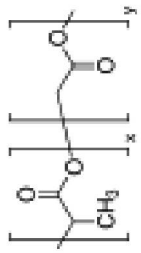
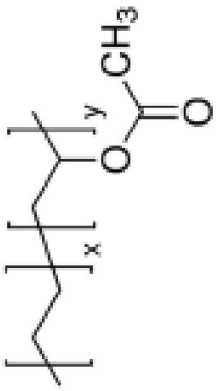
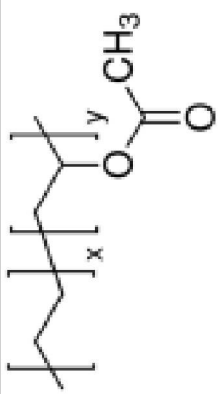
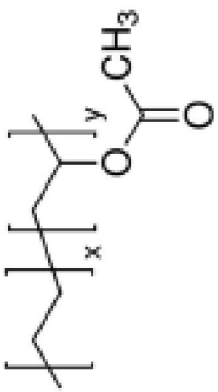
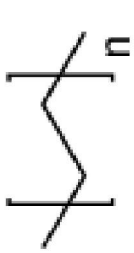
【表１－１２】

ポリ(メタクリル酸-co-メチルメタクリレート) 1:2	Evonik Industries, Piscataway, New Jersey, USA	Eudragit(登録商標) S + 可塑剤 メチルパラベン		pH >7で可溶 [36]
ポリ(メタクリル酸-co-エチルアクリレート) 1:1	Evonik Degussa Piscataway, NJ	Eudragit L-100-55		pH >5.5で可溶
ポリ(メタクリル酸-co-メチルメタクリレート) 1:1	Evonik Degussa Piscataway, NJ	Eudragit L-100		pH >6.0で可溶
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートまたはヒプロメロースフタレート	Shin-Etsu Co., Ltd., Niigata, Japan	HP-55F		pH >5.5で可溶

【表１－１３】

ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネートまたはヒプロメロースアセテートスクシネート(HPMCAS)	Shin-Etsu Co., Ltd., Niigata, Japan	Shin-Etsu Aqoat MF	pH >6.0で可溶
ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネートまたはヒプロメロースアセテートスクシネート(HPMCAS)	Shin-Etsu Co., Ltd., Niigata, Japan	Shin-Etsu Aqoat LF	pH >5.5で可溶
ポリ(ジメチルアミノエチルメタクリレート-co-メタクリル酸エステル)	Rohm GmbH & Co., Darmstadt, Germany	Eudragit E	pH <5で可溶
ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネートまたはヒプロメロースアセテートスクシネート(HPMCAS)	Shin-Etsu Co., Ltd., Niigata, Japan	Shin-Etsu Aqoat MF	pH >6.0で可溶

【表１－１４】

ポリ(ラクチド-co-グリコリド)	Birmingham Polymers, Inc., Birmingham, AL, USA	PLGA		不溶
		Elvax(登録商標) 40W: EV28		不溶
		Elvax(登録商標) 40W: EV9		不溶
		Evatane(登録商標)		不溶
ポリエチレン(PE)	Scientific Polymer Products Inc., Ontario, NY	PE1400		不溶

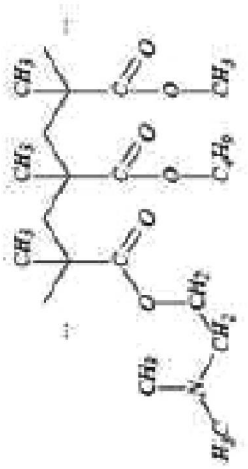
【表１－１５】

ポリカプロラクトン(PCL)	Scientific Polymer Products Inc., Ontario, NY	–		n/a	不溶
カルナウバロウ	Noda Wax CO., Japan	–			不溶
グリセリルパルミトステアレート	Gattefosse, Cedex, France	Precirol(登録商標) ATO 5			不溶
硬化ヒマシ油とダイズ油	Abitec Corporation, Janesville WI, USA	Sterotex(登録商標) K		n/a	不溶
セルロースアセテートブチレート（CAB）	Eastman Chemical Company, Kingsport, Tennessee, USA	CAB 381-0.5			不溶
CAB	FMC, Newark, DE, USA	CAB 500-1			不溶

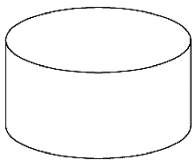
【表１－１６】

ポリビニルアセテート（PVAc）	Scientific Polymer Products Inc., Ontario, NY	Sentry(登録商標) plus		不溶
ポリ(エチルアクリレート-co-メチルメタクリレート-co-トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド)	Rohm GmbH & Co., Darmstadt, Germany	Eudragit RS PO (1:2:0.1)		不溶
ポリ(エチルアクリレート-co-メチルメタクリレート-co-トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド)	Rohm GmbH & Co., Darmstadt, Germany	Eudragit RL PO (1:2:0.2)		不溶

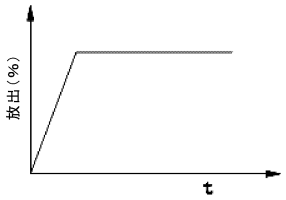
【表１－１７】

		EUDRAGIT(登録商標) E PO	
ポリ(ブチルメタクリレート-co-(2-ジメチルアミノエチル)メタクリレート-co-メチルメタクリレート) 1:2:1	Evonik Industries, Essen, Germany	Evonik Industries, Piscataway, New Jersey, USA	

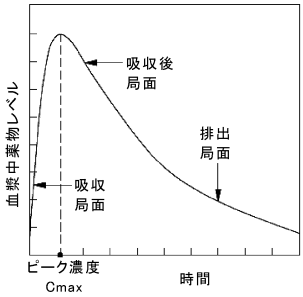
【図１Ａ】



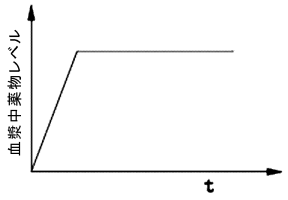
【図１Ｂ】



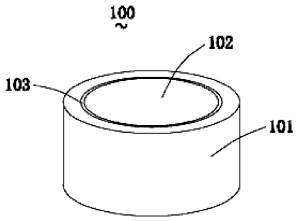
【図１Ｃ】



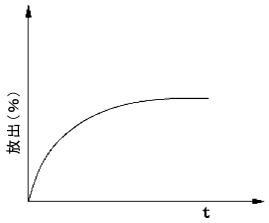
【図１Ｄ】



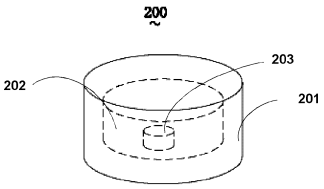
【図２Ａ】



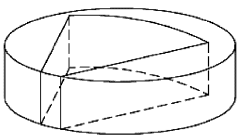
【図２Ｂ】



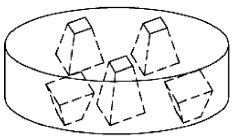
【図３】



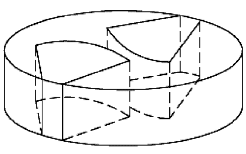
【図４Ａ】



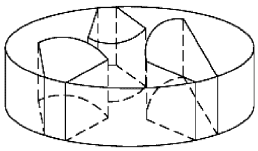
【図４Ｂ】



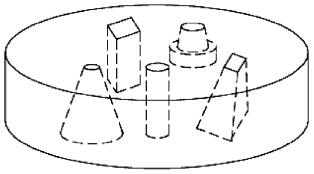
【図４Ｃ】



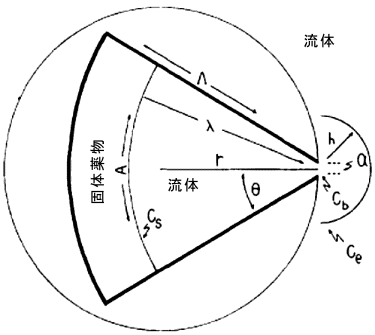
【図４Ｄ】



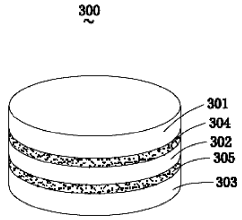
【図４Ｅ】



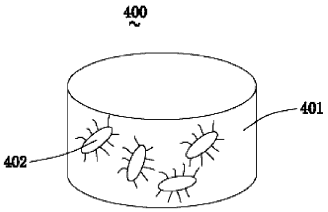
【図５】



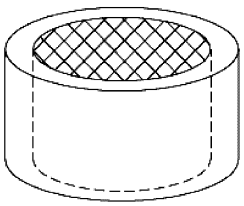
【図６】



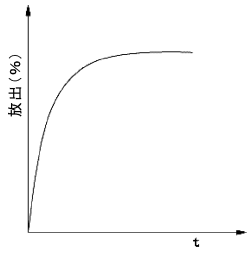
【図７】



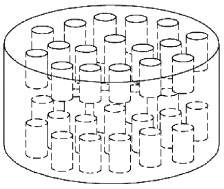
【図８Ａ】



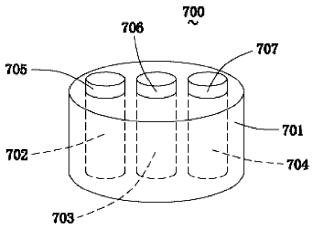
【図８Ｂ】



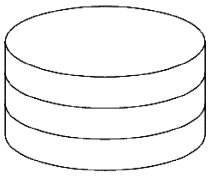
【図９】



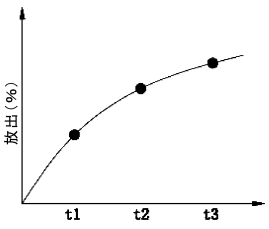
【図１０Ａ】



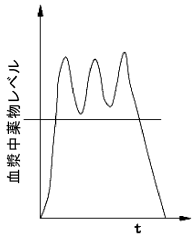
【図１０Ｂ】



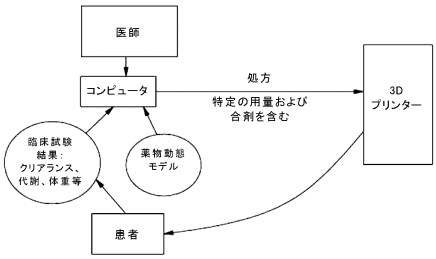
【図１０Ｃ】



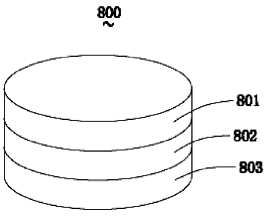
【図１０Ｄ】



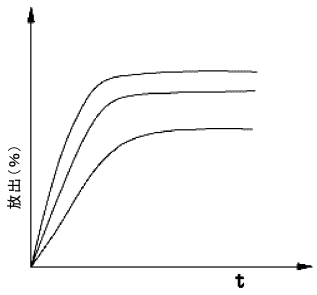
【図１１】



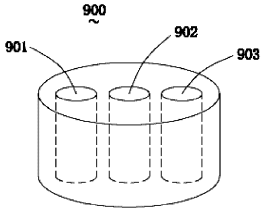
【図１２Ａ】



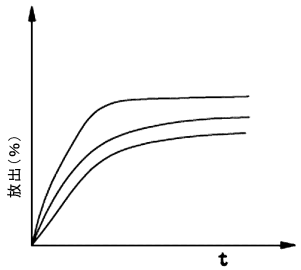
【図１２Ｂ】



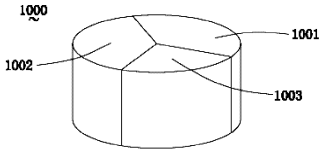
【図１３Ａ】



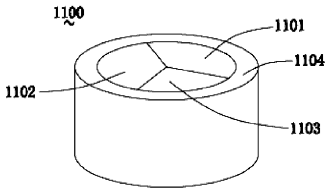
【図１３Ｂ】



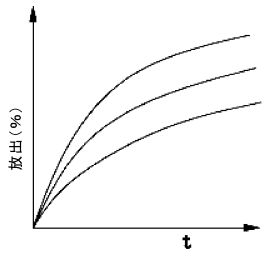
【図１４Ａ】



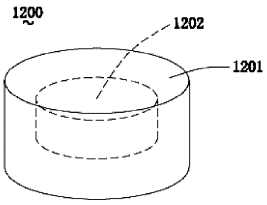
【図１４Ｂ】



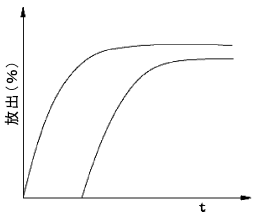
【図１４Ｃ】



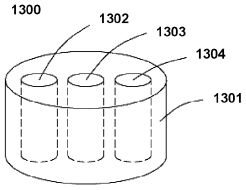
【図１５Ａ】



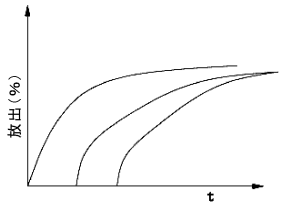
【図１５Ｂ】



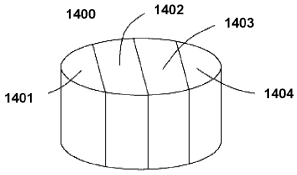
【図１６Ａ】



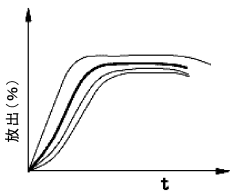
【図１６Ｂ】



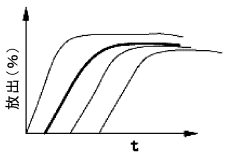
【図１７Ａ】



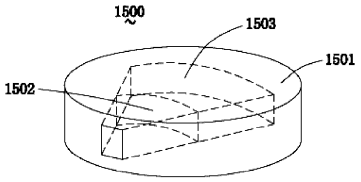
【図１７Ｂ】



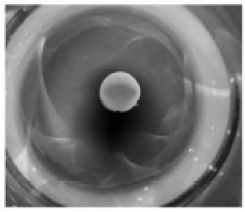
【図１７Ｃ】



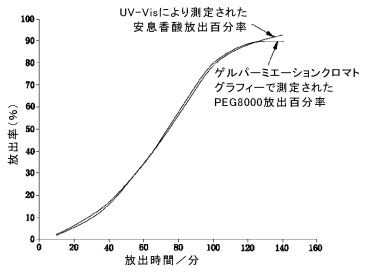
【図１８Ａ】



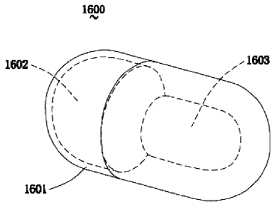
【図１８Ｂ】



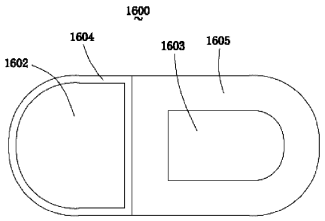
【図１８Ｃ】



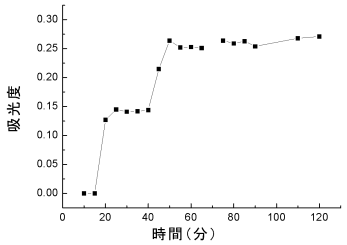
【図１９Ａ】



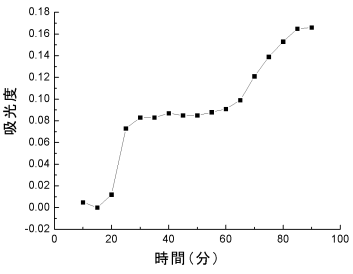
【図１９Ｂ】



【図１９Ｃ】



【図１９Ｄ】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI	
A61K	***47/32***	***(2006.01)***	A61K	47/32
A61K	***47/34***	***(2017.01)***	A61K	47/34
A61K	***47/38***	***(2006.01)***	A61K	47/38
A61K	***47/44***	***(2017.01)***	A61K	47/44

(74)代理人　100144794
弁理士　大木　信人
(72)発明者　リ，シァオリン
アメリカ合衆国　９４５６８　カリフォルニア州，ダブリン，ヴァレンターノ　ドライヴ　２５１１

審査官　梅田　隆志

(56)参考文献　国際公開第２０００／０１５１９９（WO，Ａ１）
特開２００６－２３２６７５（ＪＰ，Ａ）
特表２００５－５２４６７０（ＪＰ，Ａ）
特表平６－５０１２４７（ＪＰ，Ａ）
特表２００８－５２０３７８（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ　　９／００
Ａ６１Ｋ　　９／２０
Ａ６１Ｋ　　９／３２
Ａ６１Ｋ　　９／３４
Ａ６１Ｋ　　９／４２
Ａ６１Ｋ　４７／３２
Ａ６１Ｋ　４７／３４
Ａ６１Ｋ　４７／３８
Ａ６１Ｋ　４７／４４
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）