

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2015-155452

(P2015-155452A)

(43) 公開日 平成27年8月27日(2015.8.27)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/192 (2006.01)	A 6 1 K 31/192	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/24 (2006.01)	A 6 1 K 9/24	4 C 2 0 6
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	

審査請求 有 請求項の数 1 O L (全 25 頁)

(21) 出願番号	特願2015-90130 (P2015-90130)	(71) 出願人	309040701
(22) 出願日	平成27年4月27日 (2015.4.27)		ワイス・エルエルシー
(62) 分割の表示	特願2012-510998 (P2012-510998) の分割		アメリカ合衆国10017ニューヨーク州 ニューヨーク市 イースト・フォーティ セカンド・ストリート235
原出願日	平成22年5月13日 (2010.5.13)	(74) 代理人	100133927
(31) 優先権主張番号	61/177, 943		弁理士 四本 能尚
(32) 優先日	平成21年5月13日 (2009.5.13)	(74) 代理人	100137040
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 宮澤 純子
		(74) 代理人	100147186
			弁理士 佐藤 真紀
		(74) 代理人	100174447
			弁理士 龍田 美幸

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 バースト型薬物放出組成物

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】少なくとも1種の薬剤学的に有効な成分と少なくとも1種の制御型放出剤とを含む固形投与組成物、および前記組成物の製造方法の提供。

【解決手段】組成物中の少なくとも1種の薬剤学的に有効な成分のバーストプロファイルは、制御型放出剤の見掛け粘度によって調節され、少なくとも1種の薬剤学的に有効な成分は、湿式造粒によって処理される、固形投与組成物。ここで、薬剤学的に有効な成分の少なくとも1種が、イブプロフェンであり、制御型放出剤の少なくとも1種が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースである組成物。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

少なくとも 1 種の薬剤学的に有効な成分と少なくとも 1 種の制御型放出剤とを含む固形投与組成物であって、少なくとも 1 種の薬剤学的に有効な成分のバーストプロファイルが、制御型放出剤の見掛け粘度によって調節され、少なくとも 1 種の薬剤学的に有効な成分が、湿式造粒によって処理される、固形投与組成物。

【請求項 2】

少なくとも 1 種の薬剤学的に有効な成分と少なくとも 1 種の制御型放出剤とを含む固形投与組成物の製造方法であって、少なくとも 1 種の薬剤学的に有効な成分のバーストプロファイルが、制御型放出剤の見掛け粘度によって調節され、少なくとも 1 種の薬剤学的に有効な成分が、湿式造粒によって処理される、固形投与組成物の製造方法。

10

【請求項 3】

少なくとも 1 種の薬剤学的に有効な成分と少なくとも 1 種の制御型放出剤とを含む固形投与組成物であって、制御型放出剤の見掛け粘度が、100～100,000cpsであり、少なくとも 1 種の薬剤学的に有効な成分が、湿式造粒によって処理される、固形投与組成物。

【請求項 4】

薬剤学的に有効な成分の少なくとも 1 種が、イブプロフェンである、請求項 3 に記載の固形投与組成物。

【請求項 5】

制御型放出剤の少なくとも 1 種が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースである、請求項 3 に記載の固形投与組成物。

20

【請求項 6】

制御型放出剤の少なくとも 1 種が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースであり、薬剤学的に有効な成分の少なくとも 1 種が、イブプロフェンである、請求項 3 に記載の固形投与組成物。

【請求項 7】

薬剤学的に有効な成分の少なくとも 1 種が、イブプロフェンである、請求項 2 に記載の固形投与組成物の製造方法。

【請求項 8】

制御型放出剤の少なくとも 1 種が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースである、請求項 2 に記載の固形投与組成物の製造方法。

30

【請求項 9】

制御型放出剤の少なくとも 1 種が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースであり、薬剤学的に有効な成分の少なくとも 1 種が、イブプロフェンである、請求項 2 に記載の固形投与組成物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

【背景技術】

40

【0002】

持続型放出性からバースト型薬物放出性の親水性マトリックス錠剤は、発展が進む薬剤学的分野である。医薬品業界では、錠剤製剤において医薬剤を合成する様々な方法が使用されている。有効成分に加えて、製剤には、制御型放出剤、希釈剤、結合剤、崩壊剤、表面活性剤、流動促進剤、滑沢剤、着色剤、コーティング物質、界面活性剤、および最終固形投与物に異なる性質を与える他の多くの原材料など、他の賦形剤が包含される。

【0003】

さらに、固形投与物の製剤化、および正確な製剤化、および／または製造に、いくつかの処理ステップを利用する。固形投与製剤の調製に関連する最も一般的な処理ステップを以下に要約する。

50

【0004】

「湿式造粒」法は、有効医薬成分（「API」）などの化合物の流動性が、不十分であり、それによって、乾燥ブレンドとして製剤化するときに内容物の均一性が問題になる場合に使用することができる。湿式造粒は、流動性の向上、内容物の均一性、およびより均一な粒子サイズを包含する、粉末ブレンドの処理特性を向上させるために一般に使用される。

【0005】

湿式造粒は、固形投与形態の流動性、圧縮性、生物学的利用性、均質性、静電特性、および安定性を向上させるために使用される。造粒は、粉末混合物の流動性および錠剤の機械的性質を向上させるためにしばしば必要とされる。顆粒は、通常、液剤（結合剤または溶媒液）を添加することによって得られる。造粒液の量が多いほど、粒子サイズ範囲はより狭くなり、顆粒はより粗くかつより堅くなる、すなわち、微細な顆粒粒子の割合が減少する。顆粒の粒子サイズは、造粒液の量および供給速度によって決定される。

10

【0006】

湿式造粒法は、有効医薬成分（「API」）などの化合物の流動性が、不十分であり、それによって、乾燥ブレンドとして製剤化するときに内容物の均一性が問題になる場合に使用することができる。湿式造粒は、流動性の向上、内容物の均一性、およびより均一な粒子サイズを包含する、粉末ブレンドの処理特性を向上させるために一般に使用される。湿式造粒中に水および熱を使用すると、化学的崩壊または物理的形態転換が引き起こされる恐れがある。

20

【0007】

顆粒処理における可変要素（variable）は、錠剤化に関する重大な問題をまねく可能性がある。形成される顆粒の性質は、造粒溶液の粘度、造粒溶液の添加速度、使用するミキサーの種類、および混合期間、乾式および湿式ブレンドの方法および速度の影響を受ける可能性がある。上記の可変要素は、生じる顆粒の密度および粒子サイズを変える可能性があり、充填重量および圧縮特性に大きな影響を与える可能性がある。可溶性APIは乾燥している顆粒の表面に移動するので、乾燥は好ましくない分離をまねく可能性がある。

【0008】

「直接圧縮」は、錠剤をAPIと適切な賦形剤との粉末混合物から直接圧縮する処理として定義されている。湿式または乾式造粒手順による粉末ブレンドを前処理する必要はない。それは単にブレンドし、圧縮するだけのものである。これは、生成物安定性をより増大させると共に、必要とする単位操作および機械を減らし、一般に処理時間を短くするので、迅速な製造という長所を提供する。

30

【0009】

粉状化後に直接圧縮した錠剤の場合、主要薬物粒子それぞれが放出される。一方、顆粒を圧縮して調製した錠剤の場合、小さな薬物粒子は、より大きな表面積を有しているが、互いに付着して、より大きな凝集物になり、そのため、溶解に利用できる表面積が減少する。

【0010】

40

「ローラー圧縮」は、材料の流動挙動および内容物均一性の向上など、造粒処理がもたらし得るすべての利点を有すると同時に、水分、溶媒、または熱に敏感な化合物に対して湿式造粒より優れた特有の長所を提供する。

【0011】

ローラー圧縮では、粉末を2本の逆回転するロールに供給し、ロール間の粉末を摩擦により延伸させ、それによって粉末が圧縮される。ローラー圧縮は一見したところ単純な処理であるが、基本的な機構は、材料の流動性、ロール表面に対する摩擦、圧縮性、成形性、弾性特性、通気性、ロール表面、ロール寸法、ロール圧、ロールギャップ、ロール速度、供給方法および条件などが関与するいくつかの材料特性および機械的可変要素のために複雑である。

50

【0012】

ローラー圧縮処理には、一般に、3つの制御可能なパラメータ：ローラー圧、ローラーギャップ、およびローラー速度がある。粉末ブレンドの圧密によるリボン化はローラー圧縮中に粉末にかかる機械的応力（法線応力およびせん断応力）の結果なので、すべてのパラメータは、法線（圧縮）応力およびせん断応力に対する相関を調べることによって研究される。

【0013】

粘度は、液体の流動性質を特徴付ける特性として最も一般に認められているが、固形投与医薬組成物に関連するもう1つの特徴でもある。医薬分野において、錠剤およびカプセル剤などの固形投与形態に関しては、それらが経口摂取され、口、喉、胃、および腸を包含する消化管中で体液に晒されると、粘度が重要となる。

10

【0014】

制御型放出剤は、一般に、医薬製剤における賦形剤として包含されている。こうした徐放型放出剤、好ましくは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）などの置換セルロース誘導体は、製剤を1日1回など少ない頻度で患者に投与することができるように、製剤からの薬剤学的に有効な成分の遅延型放出を容易にする。これは、好ましくは、有効成分を徐々に放出するゲルマトリックスの形成を可能にする量で存在する。さらに、本明細書で企図する組成物は、徐放型放出剤、好ましくは、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロースのような他のセルロースエーテルおよびエステル、メチルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、デンプン、アルファ化デンプン、ポリメタクリレート、ポリ酢酸ビニル、微結晶性セルロース、デキストラン、またはそれらの混合物など、水と接触すると膨潤するものをさらに含むことができる。

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0015】

【課題を解決するための手段】

【0016】

本発明者らは、薬剤学的有効物とある見掛け粘度を有する制御型放出剤とを包含した製剤の成分にある種の処理を行うと、有効成分の溶解に顕著な影響が生じることを見出した。薬科学では、有効成分の溶解速度を制御することは、有効成分（複数可）の所望の放出時期および機能性に重要である可能性がある。したがって、本明細書に開示する発見および組成物は、諸成分を特有に組み合わせることによる有効成分の溶解の制御、および組成物における特別に処理された有効成分（複数可）の使用に新規な手法を提供する。

30

【図面の簡単な説明】

【0017】

【発明を実施するための形態】

【0018】

本明細書に開示する本発明のある特定の知見および利点は、薬剤学的に有効な成分と制御型放出剤との混合に湿式造粒処理を施すと、固形製剤において、ある粘度での薬剤学的に有効な成分のバースト特性に関して驚くべき結果がもたらされたことである。具体的には、薬剤学的に有効な成分と制御型放出剤との混合に湿式造粒を使用して処理した場合のより高粘度の製剤は、一貫してより速いバースト速度を有した。

40

【0019】

これに対して、本明細書に開示する本発明のもう1つの特定の知見および利点は、直接圧縮およびローラー圧縮の処理が、ある粘度での薬剤学的に有効な成分のバースト特性に関して互いに類似の特性を示したということである。具体的には、薬剤学的に有効な成分と制御型放出剤との混合に直接圧縮およびローラー圧縮を使用して処理した場合のより高粘度の製剤は、湿式造粒を使用して処理したものよりも一貫してより遅いバースト速度を有した。

50

【0020】

本発明により、放出プロファイルを調整して、即時型放出（IR）と持続型放出（ER）のどちらの特性も有する組成物を作製することができる医薬品製造が可能になる。好ましい一実施形態として、疼痛対策用製品に関しては、最初に放出される初期用量を、効果的な血中レベルと共に鎮痛の期間を持続させるようにすることが決定的に必要である。本明細書に例示する組成物は、こうした有利な特徴を提供するものである。

【0021】

本発明によって実施される組成物のさらなる利点は、IR／ER製剤を単一の一体式设计（monolithic design）で作製することができるということである。

IR／ER製剤に一般に使用される多層手法と違って、一体式プロトタイプは、製造観点から著しく有利である。行われている圧縮状況が複雑でなくなるほど、錠剤／カプセル剤の打錠をより速く実行することができる。さらに、打錠プレスが両側にある場合、生産速度を2倍にすることができる。また、単層しか扱わないので、錠剤の仕様はより簡単である。したがって、二層で起こり得るように層が互いに張りついてしまうという懸念が少ない。さらに、二層錠剤は、より高い破碎性を有する可能性がある。

【0022】

有効成分に関して、好ましい実施形態は、鎮痛誘発量または疼痛軽減量のNSAID（複数可）の存在を包含する。好ましいとして言及されているものを包含して、本発明の実施に有用なシクロオキシゲナーゼ-1阻害剤のうち、イブプロフェンは、特許請求している組成物中に約50～約800mgの範囲の量で存在することができる。好ましくは、これは約200～約600mgの範囲の量で存在する。最も好ましくは、これは約600mgの量で存在する。本明細書で使用する、有効剤の「有効量」または「治療有効量」という用語は、所望の治療効果を提供するのに少なくとも十分な、薬剤の量として定義される。上述のように、本発明は、通常用量のNSAIDを投与した場合、うっ血除去剤および／または抗ヒスタミン剤の有効用量を減少させることができるという発見に基づいている。必要とされる正確な量は、年齢、対象の全身状態、治療されている病態の重症度、および投与された特定の有効剤などに応じて、対象ごとに異なるであろう。

【0023】

本明細書で使用する、有効剤の「通常の承認用量」という用語は、特定の投与形態でのヒトへの投与に関して米国食品医薬品局により安全かつ有効であると承認された、薬剤の量として定義される。したがって、承認用量は、医薬用製品中に見出される用量、単位投与形態あたりの有効剤の用量である。本発明では、承認用量の比についての言及は、同一の患者集団（例えば、成人に対しては成人、または小児に対しては小児）について承認された用量、および同一の投与形態（例えば、エリキシル剤、錠剤、カプセル剤、カプレット、制御型放出剤など）について承認された用量を意味する。

【0024】

本発明の実施では、当業者は、任意の店頭販売（OTC）または処方箋によるうっ血除去剤および／または抗ヒスタミン剤の承認された投与形態を利用し、それを、例えば、25％～50％以上減少させ、承認量（用量）のNSAIDをそれと共に同時投与して、鼻炎を効果的に軽減させ、副作用を低減させることができる。一実施形態では、本発明は、NSAIDの通常強度の投与形態中に存在する量の約100％に相当するNSAIDの量に対して、うっ血除去剤、鎮咳剤、または抗ヒスタミン剤のうちの1種または複数の承認用量中に存在する量の約75％以下かつ1％超の使用を企図する。代替範囲は、約10％～約65％である。別の範囲は、約30％～約55％である。約35％～約50％の範囲も可能である。

【0025】

本発明は、単一または複数の薬剤学的に有効な成分（すなわち、うっ血除去剤、抗ヒスタミン剤、およびNSAID）を含む組成物を企図する。

【0026】

本発明の医薬組成物および使用方法で使用する非ステロイド系抗炎症剤（NSAID）

10

20

30

40

50

は、次のカテゴリー：

- (1) プロピオン酸誘導体；
- (2) 酢酸誘導体；
- (3) フェナム酸誘導体
- (4) ビフェニルカルボン酸誘導体；
- (5) オキシカム、および
- (6) C o x - 2 阻害剤

のいずれからも選択することができる。

【0027】

したがって、本明細書で使用する「N S A I D」という用語は、上記の6つの構造カテゴリーの1つに含まれる、薬剤学的に許容できるその非毒性塩を包含する任意の非ステロイド系抗炎症化合物を意味することが意図される。

10

【0028】

本発明で使用する非ステロイド系抗炎症剤の前記定義内にある特定化合物は、当業者によく知られており、その化学構造、薬理活性、副作用、通常の投与量範囲などについては、様々な参考文献において参照を見つけることができる。例えば、Physician's Desk Reference, and The Merck Indexを参照されたい。

【0029】

本明細書で使用するプロピオン酸誘導体のうち、イブプロフェン、ナクスプロキセン (n a x p r o x e n)、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェン、スプロフェン、フェンブフェン、およびフルプロフェンを具体的に企図する。酢酸誘導体のうち、例示的な化合物としては、トルメチンナトリウム、ゾメピラック、スリンダク、およびインドメタシンが包含される。フェナム酸誘導体のうち、例示的な化合物としては、メフェナム酸およびメクロフェナム酸ナトリウムが包含される。本発明で使用する例示的なビフェニルカルボン酸誘導体としては、ジフルニサルおよびフルフェニサルが包含される。例示的なオキシカムとしては、ピロキシカム、スドキシカム、およびイソキシカムが包含される。例示的なC o x - 2 阻害剤としては、セレコキシブ、ロフェコキシブ、メロキシカム、およびニメスリドが包含される。前述の非ステロイド系抗炎症剤のうち、本発明の例示的な実施形態の実施では、イブプロフェンを例示する。

20

30

【0030】

本発明の組成物中の非ステロイド系抗炎症剤の投与量に関して、ヒトについての特定用量は患者の年齢および体重、症状の重症度、副作用の発生率などに応じて変わるが、N S A I Dの典型的な有効鎮痛用量は、約200～1000mgのジフルニサル、約50～200mgのゾメピラックナトリウム、約100～800mgのイブプロフェン、より好ましくは、600mgのイブプロフェン、約250～1000mgのナプロキセン、約50～200mgのフルルビプロフェン、約100～400mgのフェノプロゲン (f e n o p r o g e n)、約20～40mgのピロキシカム、約250～500mgのメファナイック酸 (m e f a n a i c a c i d)、約200～800mgのフェンブフェン、または約50～100mgのケトプロフェンであるが、所望または必要により、より多いまたはより少ない量を使用することができる。

40

【0031】

アレルギーまたは風邪に関連する鼻症状の治療に関して使用される「抗ヒスタミン剤」という用語は、一般に、ヒスタミンH₁受容体拮抗剤を指す。多数の化学物質がヒスタミンH₁受容体拮抗活性を有することが知られている。多くの有用な化合物は、エタノールアミン、エチレンジアミン、アルキルアミン、フェノチアジン、またはピペリジンとして分類することができる。代表的なH₁受容体拮抗剤としては、アステミゾール、アザタジン、アゼラスチン、アクリバスチン、ブロムフェニラミン、クロルフェニラミン、クレマスチン、シクリジン、カレバスチン、シプロヘプタジン、カルビノキサミン、デスカルボエトキシロラタジン (S C H - 3 4 1 1 7としても知られている)、デスロラタジンドキ

50

シルアミン、ジメチンデン、エバスチン、エピナスチン、エフレチリジン、フェキソフェナジン、ヒドロキシジン、ケトチフェン、ロラタジン、レボカバスチン、ミゾラスチン、メキタジン、ミアンセリン、ノベラスチン、メクリジン、ノルアステミゾール、ピクマス、トリラミン、プロメタジン、テルフェナジン、トリペレナミン、テメラスチン、トリメプラジン、およびトリプロリジンが包含されるが、これらに限定されない。他の化合物は、単離したモルモットの回腸のヒスタミンに対する収縮応答の特異的遮断を包含する既知の方法によって容易に評価して、H₁受容体における活性を測定することができる。

【0032】

本明細書では、クロルフェニラミンを具体的に企図する。クロルフェニラミンの通常の成人投与量は、必要に応じて4～6時間ごとに経口4mgであり、1日あたり最大24mgである。クロルフェニラミンの通常の小児投与量は、4～6時間ごとに経口2mgであり、1日あたり最大12mgである。好ましい塩は、マレイン酸クロルフェニラミンである。したがって、本発明によれば、通常の成人投与量は、必要に応じて4～6時間ごとに経口3mg、またはさらに2mgであり、1日あたり最大12～18mgに低減される。同様に、本発明の一実施形態では、小児投与量は、4～6時間ごとに経口1.5mg、または1mgであり、1日あたり最大6～9mgである。別の実施形態では、本発明は、イブプロフェンなどのNSAIDの成人投与量とクロルフェニラミンの小児投与量との併用を可能にする。

10

【0033】

本発明の医薬組成物および使用方法で使用するうっ血除去剤としては、プソイドエフェドリン、フェニルエフェドリン、およびフェニルプロパノールアミンが包含されるが、これらに限定されない。他の多くの適切なうっ血除去剤およびそれらの承認された投与量について当業者なら知っているであろう。

20

【0034】

本明細書では、プソイドエフェドリンおよびフェニルエフェドリンを具体的に企図する。プソイドエフェドリンの通常の成人用量は、4～6時間ごとに60mgであり、1日あたり最大240mgである。プソイドエフェドリンの通常の小児用量は、2～5歳については6時間ごとに15mg、一日あたり最大60mgであり、6～12歳については6時間ごとに30mg、1日あたり最大120mgである。したがって、本発明の実施の特定の実施形態では、成人用量は、4～6時間ごとに45または30mg、1日あたり最大120～180mgに低減させることができ、小児用量は、6時間ごとに約11または7.5mg、1日あたり最大30～45mgに低減させることができる。前述から、本発明が、成人に、通常の成人用量のNSAIDと共に小児用量の2倍を投与することを企図することは明白である。

30

【0035】

鎮咳剤は、脳に作用して、咳反射を抑制する。こうした咳止め薬は、持続性乾性咳を軽減するために使用される。最も一般的に使用される薬物は、デキストロメトルファン（NMDA受容体拮抗剤）、コデイン、およびフォルコジン（オピオイド）である。しかし、使用することができる他の多くの周知かつ一般的な鎮咳剤があることを当業者なら理解されよう。本発明は、場合により鎮咳剤の使用を対象とする。鎮咳剤は、承認された投与量の75%以下の量で使用する事ができる。

40

【0036】

本発明の組成物は、錠剤、カプセル剤、サシェ、トローチ剤などの固形単一投与形態で製剤化される。固形化合物は、一般に経口投与される。

【0037】

本発明の例示的な組成物は、原末、錠剤、カプレット、ペレット、カプセル剤、サシェ、顆粒、および経口投与に適した他の投与形態などの固形投与形態を対象とする。本明細書および添付の特許請求の範囲においては、「錠剤」という用語は、一様に、経口投与に適した錠剤、カプレット、または他の任意の固形投与形態を指す。

【0038】

50

また、本発明の組成物中に1種または複数の薬剤学的に有効ではない賦形剤を包含させることも企図する。これらには、制御型放出剤、希釈剤、結合剤、崩壊剤、表面活性剤、流動促進剤、滑沢剤、着色剤、コーティング物質、界面活性剤、および最終固形投与物に異なる性質を与える他の多くの原材料が包含されるが、これらに限定されない。

【0039】

制御型放出剤は、一般に、医薬製剤における賦形剤として包含されている。こうした徐放型放出剤、好ましくは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）などの置換セルロース誘導体は、製剤を1日1回など少ない頻度で患者に投与することができるように、製剤からの薬剤学的に有効な成分の遅延型放出を容易にする。それは、好ましくは、有効成分を徐々に放出するゲルマトリックスの形成を可能にする量で存在する。さらに、本明細書で企図する組成物は、徐放型放出剤、好ましくは、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロースのような他のセルロースエーテルおよびエステル、メチルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、デンプン、アルファ化デンプン、ポリメタクリレート、ポリ酢酸ビニル、微結晶性セルロース、デキストラン、またはそれらの混合物など、水と接触すると膨潤するものをさらに含むことができる。一般に、制御型放出剤は、最終組成物の約0.5重量%～約50重量%、より具体的には、最終組成物の約10重量%～約30重量%の量で存在する。

【0040】

結合剤は、粉末状材料に凝集性を与えるために使用される薬剤である。結合剤は、錠剤製剤に凝集性を与え、それによって、錠剤は、圧縮後も損傷のない状態を確保し、さらに所望の硬度およびサイズの顆粒製剤によって易流動性が向上する。適切な結合剤材料としては、デンプン（コーンスターチおよびアルファ化デンプンを包含）、ゼラチン、糖（ショ糖、グルコース、デキストロース、ラクトース、およびソルビトールを包含）、ポリエチレングリコール、ワックス、天然および合成ゴム、例えば、アカシア、トラガカント、アルギン酸ナトリウム、微結晶性セルロースなどのセルロース、ならびにポリメタクリレートおよびポリビニルピロリドンなどの合成ポリマーが包含されるが、これらに限定されない。

【0041】

滑沢剤は、錠剤製造においていくつかの機能を有する。それらは、ダイおよびパンチ表面へ錠剤材料が粘着するのを防止し、粒子間摩擦を低減し、ダイ孔からの錠剤の排出を促進し、錠剤造粒の流動速度を向上させることができる。適切な滑沢剤の例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、ベヘン酸グリセリル、タルク、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリルフルマル酸ナトリウム、ポリエチレングリコール、またはそれらの混合物が包含されるが、これらに限定されない。一般に、滑沢剤は、最終組成物の約0.25重量%～約5重量%、より具体的には、最終組成物の約0.5～約1.5重量%の量で存在する。

【0042】

崩壊剤は、投与後の分解または崩壊を容易にするために錠剤へ添加される1種の物質、または諸物質の混合物である。崩壊剤として働く材料は、化学的に、デンプン、粘土、セルロース、アライン（aligns）、ゴム、および架橋ポリマーとして分類されている。適切な崩壊剤の例としては、クロスカルメロースナトリウム（crosscarmellose sodium）、デンプングリコール酸ナトリウム、デンプン、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、コロイド状二酸化ケイ素、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、アルギン酸、グアールガム、シトラスパルプ、カルボキシメチルセルロース、微結晶性セルロース、またはそれらの混合物が包含されるが、これらに限定されない。一般に、崩壊剤は、最終組成物の0重量%～約30重量%、より具体的には、最終組成物の約0重量%～約15重量%の量で存在する。

【0043】

流動促進剤は、粉末混合物の流動特性を向上させる物質である。流動促進剤の例として

は、コロイド状二酸化ケイ素、タルク、またはそれらの混合物が包含されるが、これらに限定されない。一般に、流動促進剤は、最終組成物の約 0.1 重量%～約 10 重量%、より具体的には、最終組成物の約 0.1 重量%～約 5 重量%の量で存在する。

【0044】

吸着剤は、例えば、コロイド状二酸化ケイ素、微結晶性セルロース、ケイ酸カルシウム、またはそれらの混合物とすることができる。一般に、吸着剤は、最終組成物の約 0.05 重量%～約 42 重量%、より具体的には、最終組成物の約 0.05 重量%～約 37 重量%の量で存在する。

【0045】

所望により、医薬製剤のために通常使用される、希釈剤、安定化剤、および抗粘着剤などの他の成分を、本製剤中に含有させることができる。任意の成分としては、当技術分野でよく知られている着色剤および香味剤が包含される。

10

【0046】

本発明に記載の医薬組成物は、徐放型放出様式において有効成分を放出するように製剤化することができる。これらの成分の投与形態に関して、様々な製剤が企図されている。

【0047】

本発明を以下の実施例によってさらに説明するが、それは任意の様式で特許請求の範囲に記載した本発明の範囲を限定するものではない。

【実施例】

【0048】

20

以下の実施形態は、本発明の利点を実証するものである。

【0049】

処理効果を調べるために、一体式プロトタイプの小規模研究用バッチを、湿式造粒 (WG)、ローラー圧縮 (RC)、および直接圧縮 (DC) によって製造した。ポリマー効果を調べるために、ヒドロキシプロピルメチルセルロースの様々な粘度グレード (K100LV および K4M) およびレベル (20 および 25% HPMC) のマトリックスを評価した。以下の具体的な実施例で使用したプレミックス調製物については表 1 を参照されたい。

【0050】

【表 1 - 1】

表1:実施例で使用したプレミックス調製物

プレミックスバッチA:20%HPMC(100:0=K100LV:K4M)

凡そのバッチサイズ	4	kg
凡そのAPI用量	600.00	mg
成分	w/w %	mg/用量
イブプロフェンUSP90グレード(BASF)	67.26	600.00
MCC、NF(アビセルpH102)	12.56	112.00
HPMC、USP K100LVプレミアムCR	20.18	180.00
HPMC、USP K4MプレミアムCR	0.00	0.00
合計	100.00	892.00

10

プレミックスバッチB:20%HPMC(67:33=K100LV:K4M)

凡そのバッチサイズ	4	kg
凡そのAPI用量	600.00	mg
成分	w/w %	mg/用量
イブプロフェンUSP90グレード(BASF)	67.26	600.00
MCC、NF(アビセルpH102)	12.56	112.00
HPMC、USP K100LVプレミアムCR	13.45	120.00
HPMC、USP K4MプレミアムCR	6.73	60.00
合計	100.00	892.00

20

プレミックスバッチC:20%HPMC(33:67=K100LV:K4M)

凡そのバッチサイズ	4	kg
凡そのAPI用量	600.00	mg
成分	w/w %	mg/用量
イブプロフェンUSP90グレード(BASF)	67.26	600.00
MCC、NF(アビセルpH102)	12.56	112.00
HPMC、USP K100LVプレミアムCR	6.73	60.00
HPMC、USP K4MプレミアムCR	13.45	120.00
合計	100.00	892.00

30

40

【表 1 - 2】

プレミックスバッチD:20%HPMC(0:100=K100LV:K4M)

凡そのバッチサイズ	4	kg
凡そのAPI用量	600.00	mg
成分	w/w %	mg/用量
イブプロフェンUSP90グレード(BASF)	67.26	600.00
MCC、NF(アビセルpH102)	12.56	112.00
HPMC、USP K100LVプレミアムCR	0.00	0.00
HPMC、USP K4MプレミアムCR	20.18	180
合計	100.00	892.00

10

プレミックスバッチE:25%HPMC(100:0=K100LV:K4M)

凡そのバッチサイズ	4	kg
凡そのAPI用量	600.00	mg
成分	w/w %	mg/用量
イブプロフェンUSP90グレード(BASF)	63.06	600.00
MCC、NF(アビセルpH102)	11.72	111.50
HPMC、USP K100LVプレミアムCR	25.22	240.00
HPMC、USP K4MプレミアムCR	0.00	0.00
合計	100.00	951.50

20

プレミックスバッチF:25%HPMC(67:33=K100LV:K4M)

凡そのバッチサイズ	4	kg
凡そのAPI用量	600.00	mg
成分	w/w %	mg/用量
イブプロフェンUSP90グレード(BASF)	63.06	600.00
MCC、NF(アビセルpH102)	11.72	111.50
HPMC、USP K100LVプレミアムCR	16.82	160.00
HPMC、USP K4MプレミアムCR	8.41	80.00
合計	100.00	951.50

30

40

【表 1 - 3】

プレミックスバッチG:25%HPMC(33:67=K100LV:K4M)

凡そのバッチサイズ	4	kg
凡そのAPI用量	600.00	mg
成分	w/w %	mg/用量
イブプロフェンUSP90グレード(BASF)	63.06	600.00
MCC、NF(アビセルpH102)	11.72	111.50
HPMC、USP K100LVプレミアムCR	8.41	80.00
HPMC、USP K4MプレミアムCR	16.82	160.00
合計	100.00	951.50

10

プレミックスバッチH:25%HPMC(0:100=K100LV:K4M)

凡そのバッチサイズ	4	kg
凡そのAPI用量	600.00	mg
成分	w/w %	mg/用量
イブプロフェンUSP90グレード(BASF)	63.06	600.00
MCC、NF(アビセルpH102)	11.72	111.50
HPMC、USP K100LVプレミアムCR	0.00	0.00
HPMC、USP K4MプレミアムCR	25.22	240
合計	100.00	951.50

20

【0053】

次いで、以下の組成物を製剤化した。プレミックスA～H（表1）をブレンドし、各プレミックスの一部を3種の製造処理に分配した。直接圧縮用プレミックスを、二酸化ケイ素およびステアリン酸と共にブレンドし、圧縮した（以下に記載）。ローラー圧縮用プレミックスを、粒状にし、研究室スケールの装置で粉碎し、次いで、顆粒外の二酸化ケイ素およびステアリン酸と共にブレンドし、圧縮した。湿式造粒用プレミックスを、粒状にし、乾燥させ、研究室スケールの装置で粉碎し、次いで、顆粒外の二酸化ケイ素およびステアリン酸と共にブレンドし、圧縮した。

30

【0054】

【表 2 - 1】

実施例1:直接圧縮用バッチA

凡そのバッチサイズ	2	kg
凡そのAPI用量	600.00	mg
成分	w/w %	mg/用量
イブプロフェンプレミックスブレンドA	98.67	892.00
二酸化ケイ素、 コロイド状NF erosol200	0.88	8.00
ステアリン酸、NF粉末食品グレード	0.44	4.00
合計	100.00	904.00

10

実施例2:直接圧縮用バッチB

凡そのバッチサイズ	2	kg
凡そのAPI用量	600.00	mg
成分	w/w %	mg/用量
イブプロフェンプレミックスブレンドB	98.67	892.00
二酸化ケイ素、 コロイド状NF Aerosil200	0.88	8.00
ステアリン酸、NF粉末食品グレード	0.44	4.00
合計	100.00	904.00

20

実施例3:直接圧縮用バッチC

凡そのバッチサイズ	2	kg
凡そのAPI用量	600.00	mg
成分	w/w %	mg/用量
イブプロフェンプレミックスブレンドC	98.67	892.00
二酸化ケイ素、 コロイド状NF Aerosil200	0.88	8.00
ステアリン酸、NF粉末食品グレード	0.44	4.00
合計	100.00	904.00

30

【 0 0 5 5 】

【表 2 - 2】

実施例4:直接圧縮用バッチD

凡そのバッチサイズ	2	kg
凡そのAPI用量	600.00	mg
成分	w/w %	mg/用量
イブプロフェンプレミックスブレンドD	98.67	892.00
二酸化ケイ素、 コロイド状NF Aerosil200	0.88	8.00
ステアリン酸、NF粉末食品グレード	0.44	4.00
合計	100.00	904.00

10

実施例5:直接圧縮用バッチE

凡そのバッチサイズ	2	kg
凡そのAPI用量	600.00	mg
成分	w/w %	mg/用量
イブプロフェンプレミックスブレンドE	98.67	951.50
二酸化ケイ素、 コロイド状NF aerosol200	0.88	8.53
ステアリン酸、NF粉末食品グレード	0.44	4.27
合計	100.00	964.30

20

実施例6:直接圧縮用バッチF

凡そのバッチサイズ	2	kg
凡そのAPI用量	600.00	mg
成分	w/w %	mg/用量
イブプロフェンプレミックスブレンドF	98.67	951.50
二酸化ケイ素、 コロイド状NF Aerosil200	0.88	8.53
ステアリン酸、NF粉末食品グレード	0.44	4.27
合計	100.00	964.30

30

【 0 0 5 6 】

【表 2 - 3】

実施例7:直接圧縮用バッチG

凡そのバッチサイズ	2	kg
凡そのAPI用量	600.00	mg
成分	w/w %	mg/用量
イブプロフェンプレミックスブレンドG	98.67	951.50
二酸化ケイ素、 コロイド状NF Aerosil200	0.88	8.53
ステアリン酸、NF粉末食品グレード	0.44	4.27
合計	100.00	964.30

10

実施例8:直接圧縮用バッチH

凡そのバッチサイズ	2	kg
凡そのAPI用量	600.00	mg
成分	w/w %	mg/用量
イブプロフェンプレミックスブレンドH	98.67	951.50
二酸化ケイ素、 コロイド状NF erosol200	0.88	8.53
ステアリン酸、NF粉末食品グレード	0.44	4.27
合計	100.00	964.30

20

実施例9:ローラー圧縮用バッチA

凡そのバッチサイズ	0.9	kg
凡そのAPI用量	600.00	mg
成分	w/w %	mg/用量
イブプロフェン粉砕状RC A	98.67	892.00
二酸化ケイ素、 コロイド状NF Aerosil200	0.88	8.00
ステアリン酸、NF粉末食品グレード	0.44	4.00
合計	100.00	904.00

30

実施例10:ローラー圧縮用バッチB

凡そのバッチサイズ	0.9	kg
凡そのAPI用量	600.00	mg
成分	w/w %	mg/用量
イブプロフェン粉砕状RC B	98.67	892.00
二酸化ケイ素、 コロイド状NF erosol200	0.88	8.00
ステアリン酸、NF粉末食品グレード	0.44	4.00
合計	100.00	904.00

40

【 0 0 5 7 】

50

【表 2 - 4】

実施例11:ローラー圧縮用バッチC

凡そのバッチサイズ	0.9	kg
凡そのAPI用量	600.00	mg
成分	w/w %	mg/用量
イブプロフェン粉砕状RC C	98.67	892.00
二酸化ケイ素、 コロイド状NF Aerosil200	0.88	8.00
ステアリン酸、NF粉末食品グレード	0.44	4.00
合計	100.00	904.00

10

実施例12:ローラー圧縮用バッチD

凡そのバッチサイズ	0.9	kg
凡そのAPI用量	600.00	mg
成分	w/w %	mg/用量
イブプロフェン粉砕状RC D	98.67	892.00
二酸化ケイ素、 コロイド状NF aerosol200	0.88	8.00
ステアリン酸、NF粉末食品グレード	0.44	4.00
合計	100.00	904.00

20

実施例13:ローラー圧縮用バッチE

凡そのバッチサイズ	0.9	kg
凡そのAPI用量	600.00	mg
成分	w/w %	mg/用量
イブプロフェン粉砕状RC E	98.67	951.50
二酸化ケイ素、 コロイド状NF Aerosil200	0.88	8.53
ステアリン酸、NF粉末食品グレード	0.44	4.27
合計	100.00	964.30

30

実施例14:ローラー圧縮用バッチF

凡そのバッチサイズ	0.9	kg
凡そのAPI用量	600.00	mg
成分	w/w %	mg/用量
イブプロフェン粉砕状RC F	98.67	951.50
二酸化ケイ素、 コロイド状NF Aerosil200	0.88	8.53
ステアリン酸、NF粉末食品グレード	0.44	4.27
合計	100.00	964.30

40

【 0 0 5 8 】

50

【表 2 - 5】

実施例15:ローラー圧縮用バッチG

凡そのバッチサイズ	0.9	kg
凡そのAPI用量	600.00	mg
成分	w/w %	mg/用量
イブプロフェン粉砕状RC G	98.67	951.50
二酸化ケイ素、 コロイド状NF erosol200	0.88	8.53
ステアリン酸、NF粉末食品グレード	0.44	4.27
合計	100.00	964.30

10

実施例16:ローラー圧縮用バッチH

凡そのバッチサイズ	0.9	kg
凡そのAPI用量	600.00	mg
成分	w/w %	mg/用量
イブプロフェン粉砕状RC H	98.67	951.50
二酸化ケイ素、 コロイド状NF Aerosil200	0.88	8.53
ステアリン酸、NF粉末食品グレード	0.44	4.27
合計	100.00	964.30

20

実施例17:湿式造粒用バッチA

凡そのバッチサイズ	1	kg
凡そのAPI用量	600.00	mg
成分	w/w %	mg/用量
イブプロフェン粉砕状WG A	98.67	892.00
二酸化ケイ素、 コロイド状NF Aerosil200	0.88	8.00
ステアリン酸、NF粉末食品グレード	0.44	4.00
合計	100.00	904.00

30

【 0 0 5 9 】

【表 2 - 6】

実施例18:湿式造粒用バッチB

凡そのバッチサイズ	1	kg
凡そのAPI用量	600.00	mg
成分	w/w %	mg/用量
イブプロフェン粉砕状WG B	98.67	892.00
二酸化ケイ素、 コロイド状NF erosol200	0.88	8.00
ステアリン酸、NF粉末食品グレード	0.44	4.00
合計	100.00	904.00

10

実施例19:湿式造粒用バッチC

凡そのバッチサイズ	1	kg
凡そのAPI用量	600.00	mg
成分	w/w %	mg/用量
イブプロフェン粉砕状WG C	98.67	892.00
二酸化ケイ素、 コロイド状NF Aerosil200	0.88	8.00
ステアリン酸、NF粉末食品グレード	0.44	4.00
合計	100.00	904.00

20

実施例20:湿式造粒用バッチD

凡そのバッチサイズ	1	kg
凡そのAPI用量	600.00	mg
成分	w/w %	mg/用量
イブプロフェン粉砕状WG D	98.67	892.00
二酸化ケイ素、 コロイド状NF erosol200	0.88	8.00
ステアリン酸、NF粉末食品グレード	0.44	4.00
合計	100.00	904.00

30

【 0 0 6 0 】

【表 2 - 7】

実施例21:湿式造粒用バッチE

凡そのバッチサイズ	1	kg
凡そのAPI用量	600.00	mg
成分	w/w %	mg/用量
イブプロフェン粉砕状WG E	98.67	951.50
二酸化ケイ素、 コロイド状NF erosol200	0.88	8.53
ステアリン酸、NF粉末食品グレード	0.44	4.27
合計	100.00	964.30

10

実施例22:湿式造粒用バッチF

凡そのバッチサイズ	1	kg
凡そのAPI用量	600.00	mg
成分	w/w %	mg/用量
イブプロフェン粉砕状WG F	98.67	951.50
二酸化ケイ素、 コロイド状NF Aerosil200	0.88	8.53
ステアリン酸、NF粉末食品グレード	0.44	4.27
合計	100.00	964.30

20

実施例23:湿式造粒用バッチG

凡そのバッチサイズ	1	kg
凡そのAPI用量	600.00	mg
成分	w/w %	mg/用量
イブプロフェン粉砕状WG G	98.67	951.50
二酸化ケイ素、 コロイド状NF erosol200	0.88	8.53
ステアリン酸、NF粉末食品グレード	0.44	4.27
合計	100.00	964.30

30

実施例24:湿式造粒用バッチH

凡そのバッチサイズ	1	kg
凡そのAPI用量	600.00	mg
成分	w/w %	mg/用量
イブプロフェン粉砕状WG H	98.67	951.50
二酸化ケイ素、 コロイド状NF Aerosil200	0.88	8.53
ステアリン酸、NF粉末食品グレード	0.44	4.27
合計	100.00	964.30

40

【 0 0 6 1 】

50

具体的な実施例の粘度*を決定し、以下の表2にまとめた。

* 2 % w / w H P M C 水溶液の粘度 (c p s)

【 0 0 6 2 】

【 表 3 】

表2:HPMCに関する実施例の粘度結果

実施例	K100LV	wt %	K4M	Wt %	2%w/w溶 液の粘度
1、5、9、13、17、 21	100	1	4000	0	100
2、6、10、14、 18、22	100	0.67	4000	0.33	411
3、7、11、15、 19、23	100	0.33	4000	0.67	1414
4、8、12、16、 20、24	100	0	4000	1	4000

10

【 0 0 6 3 】

以下に示すように、バースト型放出の量は、分母を60～720分の範囲の線形放出速度から計算する比として表した。図2～9は、湿式造粒、ローラー圧縮、および直接圧縮で処理した組成物のプロファイルおよび比較を示している。

20

【 0 0 6 4 】

図1は、湿式造粒、ローラー圧縮、および直接圧縮処理で処理した組成物のA P I 放出および組成物粘度に関する比較をまとめている。

【 0 0 6 5 】

結果：ポリマーレベルが高くなるほど、バースト型薬物放出の放出速度はより低くなり、レベルもより低くなるという関連があった。ポリマーレベルが増加するにつれて、ポリマーはより堅固なゲルマトリックスを作るので、A P I 放出速度およびバースト速度は減少する。

【 0 0 6 6 】

ポリマー粘度はまた、バーストレベルと強い相関を有する。より高粘度のポリマーの割合を増加させると、H P M C の水和速度の関数であるバースト型放出の量が増大する。このポリマーの水和レベルの減少によって、ゲルマトリックスが成長する前にA P I の放出が可能になる。

30

【 0 0 6 7 】

処理ファクターが、バースト型放出に最も劇的な効果を有した。乾式処理は、湿式造粒に対してより低レベルのバースト型放出をもたらした。これらの結果は、湿式造粒処理の水和／脱水ステップがバースト型放出の量を増大させることを示唆している。

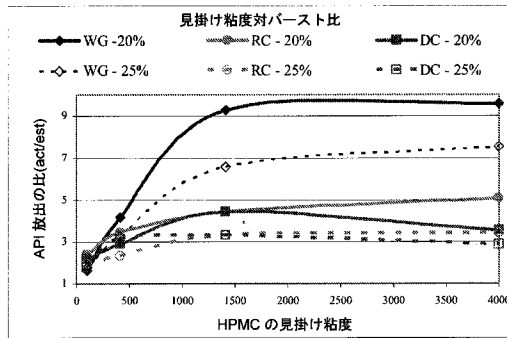
【 0 0 6 8 】

結論：このB C S クラス I I セットの高薬物充填プロトタイプから、バースト型放出が、より高レベルのH P M C を使用すること、より低粘度のポリマーグレードを選択すること、および乾式処理方法を使用することによって最小にされ得ることが示された。

40

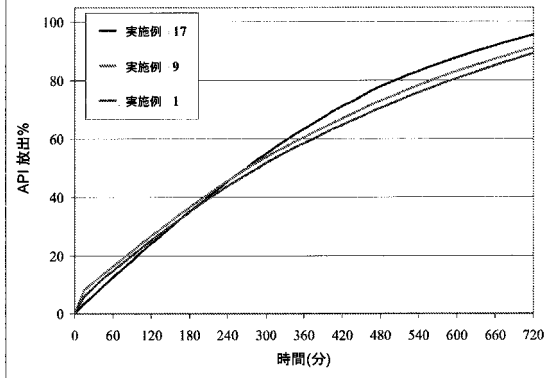
【図 1】

図 1: 湿式造粒、ローラー圧縮、および直接圧縮処理で処理した組成物の API 放出および組成物の見掛け粘度を比較した結果のまとめ



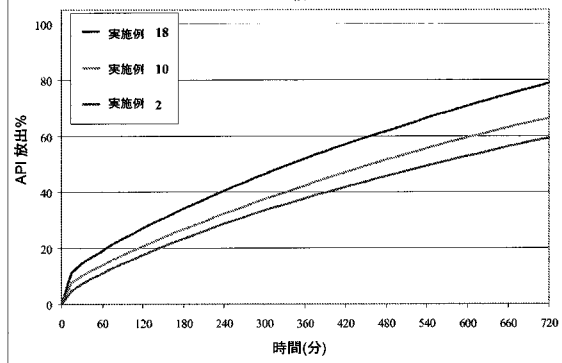
【図 2】

図 2: プレミックスバッチ A:20%HPMC(100:0=K100LV:K4M)を使用した組成物の比較



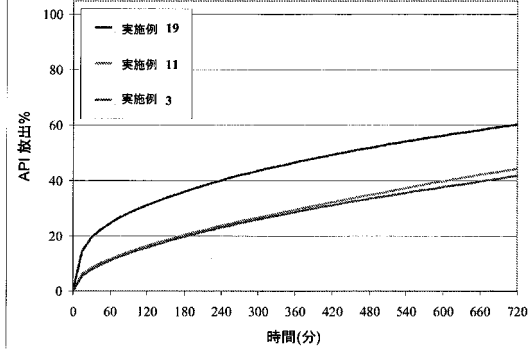
【図 3】

図 3: プレミックスバッチ B:20%HPMC(67:33=K100LV:K4M)を使用した組成物の比較

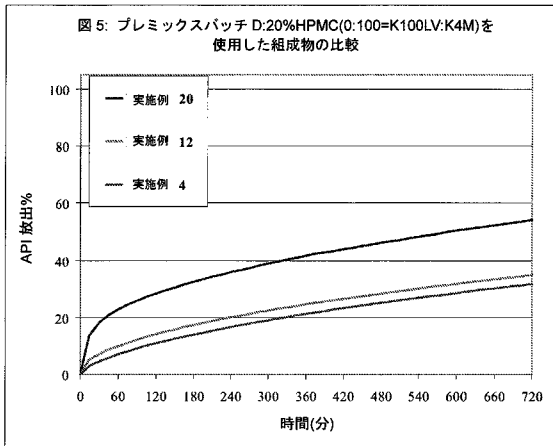


【図 4】

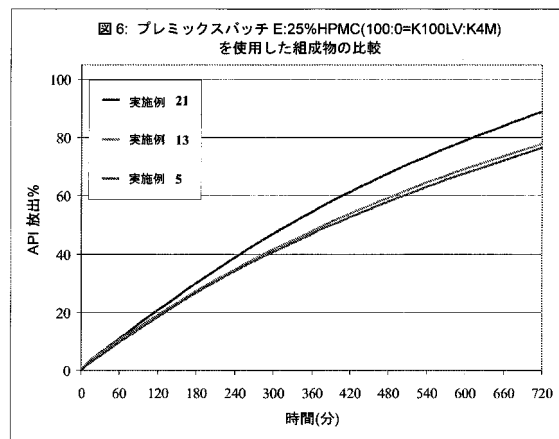
図 4: プレミックスバッチ C:20%HPMC(33:67=K100LV:K4M)を使用した組成物の比較



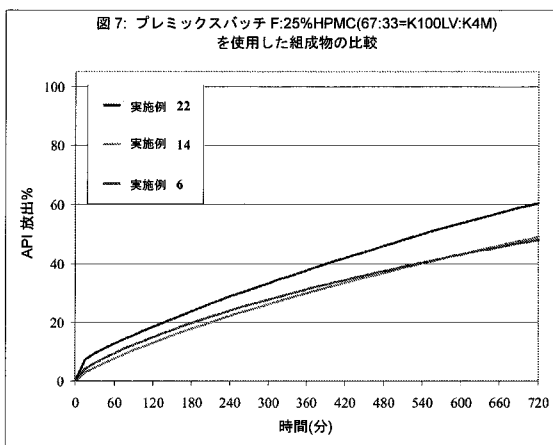
【図 5】



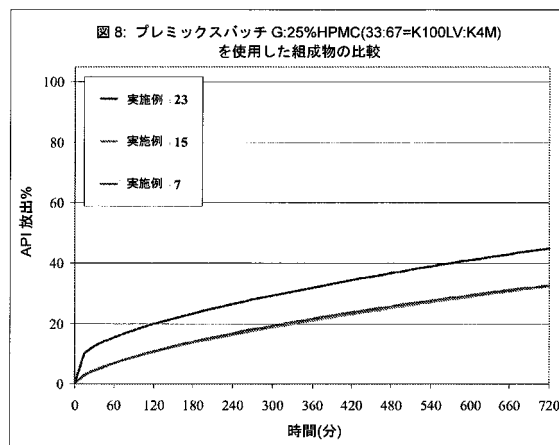
【図 6】



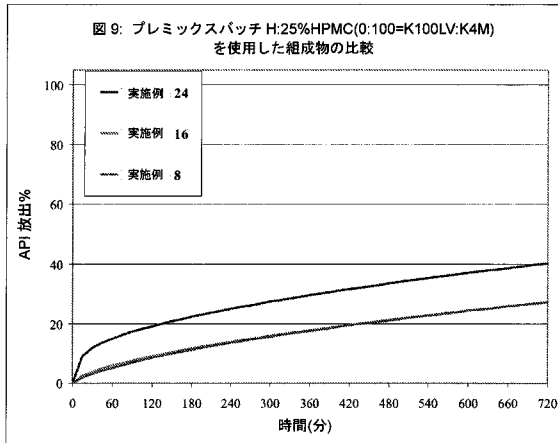
【図 7】



【図 8】



【図 9】



【手続補正書】

【提出日】平成27年4月27日(2015.4.27)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

湿式造粒されたイブプロフェン、k グレード ヒドロキシプロピルメチルセルロース、および、微結晶セルロースを含む固形投与組成物であって、

ここで、組成物が持続型放出層および即時型放出層の二層を含み、

持続型放出層および即時型放出層がイブプロフェンおよびステアリン酸を含み、

持続型放出層が即時型放出層の約 2 倍のイブプロフェンを含み、

即時型放出層が崩壊剤としてクロスカルメロースナトリウムを含み、

持続型放出層がさらに k グレード ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み、

k グレード ヒドロキシプロピルメチルセルロースの見掛け粘度が 1 0 0 ~ 4 0 0 0 c p s である、固形投与組成物。

【手続補正書】

【提出日】平成27年6月2日(2015.6.2)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 1 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0017】

【図1】湿式造粒、ローラー圧縮、および直接圧縮処理で処理した組成物のAPI放出および組成物の見掛け粘度を比較した結果のまとめを表す図である。

【図2】プレミックスバッチA：20%HPMC（100：0＝K100LV：K4M）を使用した組成物の比較を表す図である。

【図3】プレミックスバッチB：20%HPMC（67：33＝K100LV：K4M）を使用した組成物の比較を表す図である。

【図4】プレミックスバッチC：20%HPMC（33：67＝K100LV：K4M）を使用した組成物の比較を表す図である。

【図5】プレミックスバッチD：20%HPMC（0：100＝K100LV：K4M）を使用した組成物の比較を表す図である。

【図6】プレミックスバッチE：25%HPMC（100：0＝K100LV：K4M）を使用した組成物の比較を表す図である。

【図7】プレミックスバッチF：25%HPMC（67：33＝K100LV：K4M）を使用した組成物の比較を表す図である。

【図8】プレミックスバッチG：25%HPMC（33：67＝K100LV：K4M）を使用した組成物の比較を表す図である。

【図9】プレミックスバッチH：25%HPMC（0：100＝K100LV：K4M）を使用した組成物の比較を表す図である。

フロントページの続き

(72)発明者 ケヴィン キンター

アメリカ合衆国 2 3 0 5 9 ヴァージニア州 グレン・アレン市 オータムンウッド・ウェイ
1 1 5 1 2

(72)発明者 ピーター ラムゼイ

アメリカ合衆国 2 3 1 2 0 ヴァージニア州 モーズレイ市 フォックス・クリーク・フォレス
ト・ドライブ 1 6 3 4 9

Fターム(参考) 4C076 AA36 AA40 AA94 BB01 CC05 DD41 EE30 EE31 EE32 FF21
FF31 FF33

4C206 AA01 AA02 DA24 MA03 MA05 MA55 MA72 NA12 ZB11