厚生科学研究費補助金研究報告書

平成11年4月10日

厚生大臣　宮下　創平　殿

住所

フリ　ガナ　　オガタ　ヒロヤス
研究者　氏　名　緒方　宏泰
（所属施設　明治薬科大学　薬剤学）

平成10年度厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）に係る研究事業を完了したので、つぎのとおり報告する。

研究課題名（課題番号）　：経口固形医薬品の品質保証のための溶出試験適用に関する研究
（H10－医薬－034）
国庫補助金精算書所要額　：金42,000,000円也

1．厚生科学研究費補助金総括研究報告書概要版及びこれを入力したフロッピーディスク
（別添1のとおり）
2．厚生科学研究費補助金総括研究報告書　（別添2のとおり）
3．厚生科学研究費補助金分担研究報告書　（別添3のとおり）
4．研究成果の刊行に関する一覧表

刊行書籍又は雑誌名	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
な　し			

5．研究成果による特許権等の知的財産権の取得状況

別添1　厚生科学研究費補助金総括研究報告書概要版

別添2　厚生科学研究費補助金総括研究報告書

別添3　厚生科学研究費補助金分担研究報告書

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）
総括研究報告書

経口固形医薬品の品質保証のための溶出試験適用に関する研究

主任研究者　緒方宏泰　　明治薬科大学

研究要旨　　水溶性薬物としてアセトアミノフェンを、弱酸性薬物としてインドメタシンをそれぞれモデル化合物に選択し、錠剤と顆粒剤の剤形間の比較、錠剤間、顆粒剤間の比較を溶出速度、ヒトを対象としたバイオアベイラビリティにおいて行った。その結果、剤形間のバイオアベイラビリティの差異は剤形間の特有の差異として現れるのではなく、溶出速度の差異として把握可能であることがわかった。また、新ガイドラインに規定されている溶出試験による同等性の評価は十分一部ヒト試験に替わって生物学的同等性を補強する内容になっていることが示唆された。

A．研究目的

わが国においては同一主薬を同一量含有する医薬品が複数のメーカーから臨床に供給されているが，医薬品によってはメーカー間でバイオアベイラビリティが異なる可能性のあることが指摘されている．しかし，全ての薬物を対象に先発医薬品と後発医薬品の生物学的同等性を改めてヒトを対象とする試験によって再確認すること，更に確認後に，生産ロット毎にヒト試験を行うことは現実的には不可能であり，それに替わる迅速で簡便な評価法が望まれる．その方法として，in vitro溶出試験が挙げられる．しかし，ヒトにおけるバイオアベイラビリティの製剤間の差異をin vitro溶出速度の差異として検出することは非常に困難であることは既に多くの研究によって明らかにされている．しかし，生物学的同等性の成立がほぼ確実視される状況にある場合に限って，ヒト試験による実証にかわり溶出試験によって同等性を判定する基準の検討がわが国において継続的に行われてきており，ガイドラインにも一部取り入れられている．本研究では、その判定基準の妥当性の検証，剤形の異なる製剤間の生物学的同等性試験に同様の考え方が適用できるかの検証，臨床に供給される医薬品の品質を確保するための溶出試験規格設定の考え方やその有効性の検証を検討課題とした．

B．研究方法

○　異なる固形剤形間の差異の溶出試験による評価および同一固形製剤における製剤間の差異の評価

胃内でも小腸内でも速やかに溶解すると推定される水溶性薬物としてアセトアミノフェンを，胃内ではほとんど溶解せず，小腸で溶解すると推定される弱酸性薬物としてインドメタシンをモデル化合物に選択した．アセトアミノフェンにおいては、錠剤２種および顆粒剤１種を、また、インドメタシンにおいては、錠剤１種および顆粒剤２種をそれぞれ調製した．、in vitro溶出速度の測定は、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインの方法に準じてて測定した．撹拌速度の影響を 50、75、100rpm で検討した．健康被験者 21 名に経口投与後のバイオアベイラビリティを測定した．

○　固形剤形の薬局、患者における保管条件での溶出速度変化

流通、使用段階の医薬品の品質評価に溶出試験を適用するため、薬局、病院、医薬品備蓄センターにおける医薬品の保管状態の実態をアンケート調査によって行った．また、保管中における医薬品製剤の品質の変化を溶出試験によってモニターすることの妥当性を検討するため、アロプリノール錠、ジクロフェナックナトリウム錠、テオフィリン徐放錠を対象に虐待保存を行っている．保存条件は、40℃、湿度 75%を設定した．360 日に渡って検討する予定で、現在進行中である．

C．研究結果　と　D．考察

バイオアベイラビリティは検討した錠剤と顆

粒剤の間では剤形よりも溶出速度への依存性が大きい傾向のあることが認められた．また、in vitroの溶出挙動は新ガイドラインの基準で判定した場合、溶出挙動においては同等とはされない製剤間においてもバイオアベイラビリティでは同等と認められており、溶出試験の溶出挙動の同等性の基準は厳しい条件に設定されていると判断できた．新ガイドラインにおいて、ヒト試験において生物学的同等性を完全には実証しえない場合に、溶出挙動における同等性を担保に生物学的に同等であるとする方法を取っていることは、十分妥当な方法であることが示唆された．また、医薬品の再評価において、溶出挙動の同等性を指標に評価を加えていく方法の妥当性も示唆された．更に、剤形違いの製剤間のバイオアベイラビリティの比較においても、in vitro溶出試験による溶出挙動の同等性の評価を利用できる可能性が示唆された．更に、次年度において実施を計画している弱塩基性薬物による同様の検討結果を合わせることにより、一般原則的な結果を導きだせる可能性が示唆された．また、流通、使用段階の医薬品の品質評価に溶出試験を適用するため、薬局、病院、医薬品備蓄センターにおける医薬品の保管状態の実態調査に取り組んだ．現在、集計中である．また、保管中における医薬品製剤の品質の変化を溶出試験によってモニターすることの妥当性を検討するため、製剤の虐待保存を行っている．これらの結果は今後、集積できると考えられる．この場合にも、先に述べた新ガイドラインに規定されている溶出試験に則り、溶出挙動の同等性を検討し、この規格が品質モニターにも適用可能かどうか、また、品質再評価後に設定される公的溶出試験法によるモニターとの差異や優劣を評価する予定である．

E．結論

わが国においては同一主薬を同一量含有する医薬品が複数のメーカーから臨床に供給されているが、医薬品によってはメーカー間でバイオアベイラビリティが異なる可能性のあることが指摘されている．しかし、全ての薬物を対象に先発医薬品と後発医薬品の生物学的同等性を改めてヒトを対象とする試験によって再確認すること、更に確認後に、生産ロット毎にヒト試験を行うことは現実的には不可能であり、それに替わる迅速で簡便な評価法が望まれる．生物学的同等性の成立がほぼ確実視される状況にある場合に限って、ヒト試験による実証にかわり溶出試験によって同等性を判定する基準の検討がわが国において継続的に行われてきており、ガイドラインにも一部取り入れられている．本研究では、その判定基準の妥当性の検証、剤形の異なる製剤間の生物学的同等性試験に同様の考え方が適用できるかの検証、臨床に供給される医薬品の品質を確保するための溶出試験規格設定の考え方やその有効性の検証を検討課題とした．具体的には、水溶性薬物としてアセトアミノフェンを、弱酸性薬物としてインドメタシンをそれぞれモデル化合物に選択し、錠剤と顆粒剤の剤形間の比較、錠剤間、顆粒剤間の比較を溶出速度、ヒトを対象としたバイオアベイラビリティにおいて行った。その結果、剤形間のバイオアベイラビリティの差異は剤形間の特有の差異として現れるのではなく、溶出速度の差異として把握可能であることがわかった。また、新ガイドラインに規定されている溶出試験による同等性の評価は十分一部ヒト試験に替わって生物学的同等性を補強する内容になっていることが示唆された。

F．研究発表

なし

G．知的所有権の取得情報

なし

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）
分担研究報告書

インドメタシン製剤の in vitro, vivo の差違の評価に関する研究

分担研究者　　青柳　伸男　　国立医薬品食品衛生研究所

研究要旨　インドメタシンをモデル薬物とし、錠剤、顆粒と異なる剤形を調製し、溶出挙動とバイオアベイラビリテイの差違について検討した結果、バイオアベイラビリテイは剤形より溶出速度への依存度が大きいことが示された。また、錠剤と顆粒 A はバイオアベイラビリテイがほぼ等しかったが、溶出試験では同等と判定されず、溶出試験は in vivo 試験に比べ厳しい判定法であることが示された。しかしながら、厳しいが故に溶出試験は、剤形違いの製剤に対しても生物学的同等性を裏付ける手段として活用できるものと思われる。

A. 研究目的

後発医薬品と同様、剤形の異なる製剤の承認においては生物学的同等性の確認が必要不可欠である。後発医薬品に対する生物学的同等性試験ガイドラインは既に整備されたが、剤形違いの製剤に対する生物学的同等性試験は現在、検討段階である。ここでの問題は、溶出試験データをどの程度まで生物学的同等性試験に活用、評価できるかである。そのためには、剤形の異なる製剤について溶出速度と生物学的同等性の関連性を明らかにする必要がある。そこで、酸性 pH で溶解度の低いインドメタシンをモデル薬物として選択し、溶出挙動の異なる錠剤、顆粒を調製し、バイオアベイラビリテイと溶出挙動との関連性について検討を行った。

B. 研究方法

試料として、25mg インドメタシン錠、及びインドメタシン 5%を含有する 2 種の顆粒 A,B を調製した。製剤処方を Table 1 に示した。溶出試験は、試験液として pH1.2, 6.5, 6.8、水、それぞれ 900 ml を用い、パドル法 50, 75, 100rpm で行った。n=12 で試験を行い、溶出薬物量は経時的に吸光度法で測定した。バイオアベイラビリテイ試験は 19 名の健常被験者を対象にクロスオーバー法で行った。一夜絶食後、インドメタシンとして 25mg 相当量の試料を水と共に投与、以後 24 時間まで経時的に採血し、血漿中のインドメタシンを液体クロマトグラフィーで測定した。Cmax は実測値を求め、AUC は台形法で算出した。

C. 研究結果

1. 溶出挙動　異なる剤形として錠剤、顆粒を選択し、1 種の錠剤に対し、パドル法 50rpm、pH6.8 における溶出速度が錠剤と類似した顆粒 A, 及び溶出が異なる顆粒 B を調製した。両顆粒はヒドロキシプロピルセルロース L、オイドラジッドの成分量が少し異なるだけである。これら製剤について、後発医薬品の生物学的同等性ガイドラインで定められた溶出試験条件に従い、pH1.2, 6.5, 6.8、水の 4 種の試験液で溶出速度を測定したころ、パドル法 50rpm、pH6.8 では顆粒 A が最も速やかな溶出速度を示した(Fig.1)。錠剤の溶出は立ち上がりが遅かったが、溶出の勾配は顆粒 A と類似していた。顆粒 B の溶出は遅く、錠剤、顆粒 A が 95%溶出した 2 時間後においても 70%であった。パドルの

回転数を 50 から 75rpm へと増すと、顆粒 A は溶出速度が早くなったが、顆粒 B の溶出速度は余り変わらず、錠剤は予想に反し遅くなる傾向を示した。その結果、75rpm では溶出率 40%附近まで錠剤と顆粒 B が類似した溶出挙動を示した。100rpm でも 75rpm と同様の傾向を示した。pH6.5 で試験した場合、錠剤の溶出挙動は pH6.8 のときと余り変わらなかったが、顆粒 A と B の溶出は pH6.8 に比べて遅く、溶出率は比較的速やかにプラトーに達した(Fig.2)。この傾向は水で試験した場合に、一層強く現れた。pH6.8 に比べ、pH6.5、水ではインドメタシンの溶解度が低いためと思われる。pH1.2 で溶出試験を行った場合、いずれの製剤からも薬物はほとんど溶出しなかった。

2. バイオアベイラビリティ　健常被験者に空腹時、投与したとき、血中濃度の上昇は顆粒 A が最も速く、次いで錠剤、顆粒 B の順であった(Fig.3)。この傾向はパドル法 50rpm、pH6.8 の溶出挙動の立ち上がりと類似していた。24 時間後までの AUC は錠剤と顆粒 A は同程度であったが、顆粒 B の AUC は錠剤に比べ、1 割程低かった(Table 2)。一方、Cmax は錠剤と顆粒 A に大きな差はみられなかったが、顆粒 B の Cmax は錠剤の 55%程度であった。tmax は他の製剤に比べ顆粒 B が遅かった。顆粒 B の溶出の遅さを反映している。

D.考察

錠剤を標準製剤とした場合、顆粒 A は Cmax, AUC が錠剤とほぼ等しく、顆粒 B は劣るという結果になった。この結果はパドル法、pH6.8, 50rpm での溶出試験結果をほぼ反映している。ここで錠剤と顆粒の溶出での同等性を、後発医薬品の基準にしたがい判定した場合、どの試験液、撹拌速度でも顆粒 A,B は錠剤と同等とならなかった。f2 関数を算出してもその値は 50 以下で同等とはならなかった。バイオアベイラビリティがほぼ等しい錠剤と顆粒 A との間でも同等と判定されなかったことは、溶出試験の判定が生物学的同等性の試験結果と比べて厳しいことを示しており、溶出で同等でなくとも生物学的に同等となるケースは十分あり得ることを示すものである。しかしながら、溶出試験を生物学的同等性の保証手段として使用することを考えた場合、その鋭敏な検出力は有利な武器で、剤形が異なるケースにおいても後発医薬品と同様、溶出試験は十分に活用できるものと思われる。即ち、溶出で同等であれば必ずしも多数のヒト被験者を用いて生物学的同等性を厳密に証明する必要はないであろう。また、錠剤と顆粒 B のように溶出速度が著しく異なった場合、バイオアベイラビリテイに差を生じる可能性があり、生物学的同等性を場合によっては低胃酸被験者等、適切な被験者で厳密に証明する必要があると思われる。

一方、顆粒 A, B について考えてみると、両顆粒はヒドロキシプロピルセルロース L、オイドラジッドの成分量が少し異なるだけであるが、顆粒 B の方が溶出速度は遅く、最高血中濃度も低かった。現在、公表されている処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン案では、マイナーな処方変更の場合、溶出で同等であればヒト試験は不要としている。顆粒 A, B の試験結果は、溶出試験でバイオアベイラビリテイの差を検出できることを示しており、溶出試験が処方変更に伴うバイオアベイラビリテイの変化を検出するのに有用であることを示している。両顆粒の溶出速度の差は、特にインドメタシンの溶解度が低い pH6.5、水で大きく、検出感度の点からは pH6.8 より pH6.5、水の方が優れている。これを考慮すると、ガイドラインが 4 種の試験液（pH1.2, 6.8, 水、pH5.0-6.5 の適当な pH）での溶出の同等性を要求しているのは、生物学的同等性を保証するという観点からは妥当なように思われる。

E. 結論

錠剤、顆粒と剤形は異なっていても、バイオアベイラビリテイの試験結果はほぼ

溶出試験の結果と対応していた。この結果は、バイオアベイラビリテイは剤形より溶出速度への依存度が大きいことを示している。また、錠剤と顆粒 A はバイオアベイラビリテイがほぼ等しかったが、溶出試験ではいずれの試験液、回転数でも後発医薬品の基準、f2 関数のいずれの判定法によっても同等と判定されず、溶出試験は厳しい判定法であることが示された。この結果は、溶出で同等でなくとも生物学的に同等となり得ることを示している。一方、溶出試験を活用する立場からすると、その鋭敏な検出力は有利な武器で、特に製剤間の溶出速度の差は主薬の溶解度が低い pH で大きいことから、後発医薬品のガイドラインで示されている 4 種の試験液での溶出試験は、剤形違いの製剤に対しても有効に活用できるものと思われる。

F. 研究発表
　なし

G. 知的所有権の取得情報
　なし

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業分）
分担研究報告書

流通段階における医療用医薬品の品質確保に関する研究

分担研究者　　高橋　則行　　（社）日本薬剤師会

研究要旨　厚生省においては溶出試験を用いた医療用医薬品の品質再評価を平成９年度より進めているが、実際に患者が服用する医薬品の品質を確保するためには、併せて流通段階にある医薬品の品質検査を恒常的に行う必要がある。本研究では、薬局・病院等における医薬品の保管状態を調査するとともに、苛酷条件下で保管した医薬品の品質を溶出試験等を用いて確認し、保管条件と医薬品の品質劣化についての研究を行うこととした。調査結果については集計中である。

A．研究目的

後発品の品質確保の観点から、厚生省は溶出試験規格のない医療用医薬品（550 成分・約 5000 品目）について、平成９年度より溶出試験規格の設定と品質再評価等を開始し、同一成分製剤のメーカー間の製剤学的同等性等について研究を行っている。

しかし、実際に患者が服用する医薬品の品質を確保するためには、後発品の品質確保を目的とした厚生省のこれらの取組みを補完し、①溶出試験規格を設定した際の製剤と実際に工場で生産され出荷されているものとが同質であることを確認するためにロット間格差を検証するとともに、②流通段階での医薬品の品質確保のために、薬局等における保管条件（温度、湿度、光照射、容器開封の有無等）や容器包装の材質の差異等に着目した品質検査を恒常的に行う必要がある。

近年医薬分業が急速に進展し、平成９年 12 月の分業率は全国平均 29.6 ％にまで達している。医療機関が直接患者に投薬する場合には、医療機関はある程度計画的に医薬品を購入し、また在庫品を使い切ってから処方を変更すること等が可能であるが、患者が広域に分散する面分業では、各薬局は多様な処方に対応するため少量多品目の医薬品を備蓄する必要がある。薬価基準に収載される医療用医薬品は１万４千品目にもなるため、薬剤師会が備蓄センターを設け、薬局への小分け、分譲を行っている地域が多いが、これら備蓄センターや薬局では、開封された状態の医薬品を医療機関に比べ長期に保管せざるを得ない。薬局等では、温度や湿度、光照射等に配慮した在庫管理を行っているが、エアコンを止めた真夏の休日・夜間等、医薬品の品質管理上問題となる状態は少なからず生じていると考えられ、メーカーの安定性試験だけでは品質が確保されないことが危惧されている。

こうした状況等を踏まえ、本研究では、薬局等における医薬品の適切な管理を支援することを目的に、①薬局等の保管状態を調査するとともに、②苛酷条件下で保存した医薬品の品質を溶出試験及び定量試験を用いて確認し、薬局等の保管条件により医薬品の品質にどのような変化が生じるかを経時的に確認する研究を行うことを目的とする。

B．研究方法

１．薬局等の医薬品の保管・管理に関するアンケート調査

平成１０年度においては、全国の薬局、

病院、薬剤師会備蓄センターを対象に、医薬品の保管・管理に関するアンケート調査を行った。調査項目としては、１）各施設が医薬品の保管・管理上留意している事項ー①温度・湿度・遮光の管理、②空調（冷房・暖房等）の種類、③空調を切った際（休日・夜間）の対応、④直接の被包開封後の保管に対する配慮、⑤購入年月日・有効期限の管理・記録等である。アンケート対象施設は、薬局500カ所、病院100カ所、薬剤師会備蓄センター（薬150カ所）である。

２．医薬品の保管条件と品質劣化についての研究

医薬品の苛酷条件下における品質劣化を研究する観点から、薬局の調剤室等における保管状態のうち、最も苛酷と考えられる保管条件（内径20cm透明デシケータ、40℃、湿度75％（NaCl飽和溶液））を設定し、PTP等の包装を外した錠剤を開放したシャーレ上に広げ、30日、90日、180日、360日間保管した上で、溶出試験（公的溶出規格を採用）及び重量の測定を行うこととした。

研究実施機関は、秋田県薬剤師会試験検査センター、千葉県薬剤師会検査センター、静岡県生活科学検査センター、岐阜大学医学部附属病院薬剤部、慶應義塾大学病院薬剤部の５カ所である。

試験対象品目は、アロプリノール錠（先発品１品目、後発品１３品目）、ジクロフェナクナトリウム錠（先発品１品目、後発品９品目）、テオフィリン徐放錠（先発品１品目、後発品２品目）である。試験法、操作の個人差等に起因する試験結果の誤差を最小限にとどめるため、保存方法、保存条件、測定日時及び試験方法等の操作手順についてはＳＯＰ（Standard Operating Procedure）を設定し、精度の高い安定した試験結果が得られるよう努めた。

Ｃ．試験結果

１．薬局・病院・薬剤師会医薬品備蓄センターにおける保管状態に関する調査結果については、現在集計中である。

２．医薬品の保管条件と品質劣化についての研究については、保管期間が３６０日と長期にわたるため、現在、５試験機関において研究を実施中であり、試験結果を得るには至っていない。

Ｄ．考察

試験結果を集計中のため、考察を行うには至っていない。

Ｅ．結論

試験結果については集計中であるが、患者が実際に服用する医薬品の品質を確保するためには、メーカーによる安定性試験と併せて、流通段階にある医薬品の試験検査を行うことが重要である。品質確保のための試験は、本来個々の薬局等の行うべきものであるが、試験検査の高度化等により薬局の試験設備及び器具では対応できなくなっている。自ら試験検査を行うことが困難な場合、薬局は厚生大臣の指定する試験検査機関を利用して試験を行うこととされており、厚生大臣の指定検査機関である薬剤師会試験検査センターには、今後、流通・使用段階における医薬品の品質を恒常的にモニタリングする役割が一層求められてくるものと思われる。本研究はその体制整備のための糸口になるものであり、引き続き溶出試験を用いた流通段階における医薬品の品質管理を行っていく必要があるものと考えられる。

Ｆ．研究発表

なし

Ｇ．知的所有権の取得状況

なし