

---

厚生科学研究費補助金  
平成11年度報告書

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

分担研究者：青柳伸男  
高橋則行

LION FILE

---

---

---

## 厚生科学研究費補助金総括研究報告書概要版

- (1) 研究費の名称=厚生科学研究費補助金
- (2) 研究事業名=医薬安全総合研究事業
- (3) 研究課題名=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
- (4) 国庫補助金精算所要額=42,000,000 円
- (5) 研究期間=1998-2000
- (6) 研究年度=1999
- (7) 主任研究者名(所属施設名)=緒方宏泰(明治薬科大学)
- (8) 分担研究者名(所属施設名)=青柳伸男(国立医薬品食品衛生研究所), 高橋則行(日本薬剤師会)

(9) 研究目的=我が国においては、同一の薬物を同一剤形に同一量含有し、同一の効能・効果、同一の用法・用量を有する多銘柄の医薬品、先発医薬品と後発医薬品、が供給されている。これら医薬品の有効性、安全性が同等であることは、製造承認時において生物学的同等性試験によって確認されている。しかし、バイオバッチから実生産へのスケールアップ、日常の製造管理、製造機器の変更、添加剤の規格の変更、流通過程での保存などにおいて、医薬品のバイオアベイラビリティが変化する可能性のあることが指摘されている。バイオアベイラビリティの確認は基本的にはヒトを対象とする試験によっておこなうことが求められるが、バイオアベイラビリティの変化の可能性のある各過程においてヒト試験によって品質の確認を行うことは不可能である。しかし、ヒト試験に替わる簡便で迅速な試験法が確立しないまま、バイオアベイラビリティの変化の有無を試験することは行われずに今日に至っている。また、特に、医薬分業が進展するなか、従来、検討の対象とされてこなかった保険薬局を対象とする流通過程における医薬品の品質の確保が新たな課題となってきた。

本研究では、経口固形製剤を対象に、医療に供給される医薬品の品質を確保するための試験法として溶出試験法を取り上げた。溶出速度によって品質を評価する場合、そのバイオアベイラビリティは溶出律速になっていることが前提である。そのため、速やかに溶出する医薬品においては溶出速度の差異がバイオアベイラビリティの差異に対応しない可能性がある。一方、難溶性の医薬品では溶解速度がバイオアベイラビリティを決定するが、その溶解速度が消化管の生理的要因によって強く影響を受けるため、*in vitro*溶出試験法によって示される溶出速度の差異がバイオアベイラビリティの差異に対応しない可能性がある。また、その場合、剤形の違いが影響する可能性もある。本研究では、これら速溶性および難溶性医薬品を対象に*in vitro*溶出試験法の限界を、同一剤形間と同時に、異なる剤形間で明らかにすることを目的とした。また、同時に、保険薬局における医薬品の保存条件の実態調査を行い、その実態から苛酷保存条件を設定し、その条件における溶出速度の変化の測定結果から、保険薬局における医薬品の品質確保のあり方を明らかにすることを目的とした。

(10) 研究方法=○ 経口固形製剤の異なる剤形を対象とした溶出速度と生物学的同等性に関する研究

速溶性の医薬品、難溶性の医薬品を対象に、*in vitro*溶出速度とバイオアベイラビリティとの対応性を検討した。速溶性のモデル薬物としてロキソプロフェンナトリウム、難溶性のモデル薬物としてニフェジピンを選択した。68.1 mg相当量のロキソプロフェンナトリウムを含有する顆粒1製剤、錠剤2製剤、10 mg相当量のニフェジピンを含有する顆粒1製剤、錠剤2製剤で溶出速度

の異なる試料を調製した。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」の方法に準じて行った。攪拌強度を50~100 rpmに変化させ検討を行った。また、ニフェジピンにおいては、試験液に0.1%ポリソルベート 80を添加した場合も検討した。両薬物のバイオアベイラビリティは、それぞれ健康成人被検者21名を対象に空腹時に経口投与し、得られた薬物血中濃度から評価した。

○流通段階、特に保険薬局における医療用医薬品の品質確保に関する研究

都道府県薬剤師会を通じて、薬局、薬剤師会備蓄・管理センターなどを対象に、医薬品の保管管理に関するアンケート調査を行った。薬局の調剤室等における最も苛酷と考えられる保管条件（温度40℃、相対湿度75%）を設定し、アロプリノール錠14品目、ジクロフェナックナトリウム錠10品目、テオフィリン徐放錠3品目を開封したシャーレ上に360日にわたり保管し、それぞれの医薬品の公的溶出試験法に従い溶出速度を測定した。

(11) 結果と考察=○ 経口固形製剤の異なる剤形を対象とした溶出速度と生物学的同等性に関する研究

ロキソプロフェンナトリウム(68.1 mg)をモデル薬物とし、30分以内に85%以上溶出する錠剤、顆粒を調製し、溶出挙動の差と生物学的同等性との関連性について検討した。85%溶出するに要する時間は、顆粒Gは2分以内、錠剤TAは約15分、錠剤TBは約30分であった。ヒトで試験した結果、顆粒Gを標準製剤とした場合、いずれの錠剤もAUCは同等で、Cmaxも信頼区間の下限值が許容値(80%)を少し下回っただけであった。したがって、パドル法、50 rpm、pH 1 - 7の範囲のいずれのpHでも30分以内に平均85%以上溶出するならば、剤形の差異を問わず、一般に生物学的同等性上、問題となるようなバイオアベイラビリティの差を生じる可能性は少ないと判断される。この関係は顆粒剤、錠剤という剤形が異なる医薬品間においても適用できると推定された。

ニフェジピン(10 mg)をモデル薬物とし、非イオン性界面活性剤ポリソルベート80無添加の第2液(pH6.8)において6時間以内に80%溶解する顆粒剤、6時間に50~60%程度の溶解しか示さない錠剤(A、B)を調製した。但し、錠剤A、Bはポリソルベート80を0.1%添加した試験液では6時間で70~80%溶解し、Aの方がBより速やかに溶解するように調製した。ヒトで試験した結果、顆粒剤と錠剤A、Bとの間にはAUCには同等性が認められたが、錠剤BはCmaxにおいては顆粒剤、錠剤Aとの間に非同等な関係が認められた。溶出速度は、パドル法、50rpmの条件で、ポリソルベート80を0.1%添加した条件よりも、むしろ、添加しない条件で測定するほうが、ヒトにおける製剤間のCmaxの差異を検出できることが示唆された。また、この関係は顆粒剤、錠剤という剤形が異なる医薬品間においても適用できると推定された。

○ 流通段階、特に保険薬局における医療用医薬品の品質確保に関する研究

薬局・病院等における医薬品の保管状態を調査した。その結果、薬局等では一時的にはあるが30℃以上の温度になる場合があることや、開封した医薬品を医療機関に比べて長期間保存している実態が明らかになった。苛酷条件下で保管した医薬品の品質を溶出試験によって試験した。各製剤とも360日の苛酷条件保管後においても公的溶出試験規格に定められた最終溶出時間の溶出率に適合していたが、その溶出挙動が保存前のものと異なる製剤が多数見られた。公的溶出試験の試験条件は単一条件であり、溶出挙動を評価することを試験目的とはしていない。長期にわたって多様な条件で保存されている医薬品の品質の評価において、特に、溶出の時間経過が品質に関連している徐放性製剤においては、多条件により測定された溶出速度を比較することにより、溶出挙動を評価することが必要であることを示唆する結果と考えられる。

(12) 結論=経口固形製剤を対象に、医療に供給される医薬品の品質を確保するための試験法とし

での溶出試験法の試験条件の設定の考え方と適用性に関し検討を行った。パドル法、50 rpm、pH 1 - 7の範囲のいずれのpHでも30分以内に平均85%以上溶出する製剤間にはバイオアベイラビリティに差異が認められなかったことより、この条件に入る易吸収性の薬物のバイオアベイラビリティは胃内容排出速度律速と推定された。第2液(pH6.8)において6時間以内に80%溶解する顆粒剤、6時間に50~60%程度の溶解しか示さない錠剤間でバイオアベイラビリティを検討した。AUCには同等性が認められたが、Cmaxにおいて、製剤間に非同等な関係が認められた。溶出速度は、パドル法、50rpmの条件で、ポリソルベート80を0.1%添加した条件よりも、むしろ、添加しない条件で測定するほうが、ヒトにおける製剤間のCmaxの差異を検出できることが示唆された。なお、これらの関係は顆粒剤、錠剤という剤形が異なる医薬品間においても適用できると推定された。薬局等では一時的にはあるが30℃以上の温度になる場合があることや、開封した医薬品を医療機関に比べて長期間保存している実態が明らかになった。苛酷条件下(温度40℃、相対湿度75%)で保管した医薬品の品質を溶出試験によって試験したが、各製剤とも360日の苛酷条件保管後においても公的溶出試験規格に定められた最終溶出時間の溶出率に適合した。しかし、その溶出挙動が保存前のものと異なる製剤が多数見られ、特に、徐放性製剤においては多条件により測定された溶出速度を比較することにより、溶出挙動を評価することが必要である可能性が示唆された。

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** 水溶性薬物としてロキソプロフェンナトリウムを、難溶性薬物としてニフェジピンをそれぞれモデル化合物に選択し、剤形には錠剤と顆粒剤の異なる製剤を選択し、ヒトに経口投与することによって得られたバイオアベイラビリティと製剤からの溶出速度との関係を検討した。ロキソプロフェンナトリウムは一つの顆粒剤、二つの錠剤を調製した。いずれのpHでも速やかな溶出性を示し、最も遅い溶出速度を有する錠剤はパドル法50rpmで約30分で85%の溶出を示した。これら3製剤間で、AUCは同等で、Cmaxについても顆粒を標準製剤とした場合、錠剤の90%信頼区間がわずかに80%を下回ったのみで、ほぼ同等な値を示した。パドル法、50rpmでどのpHにおいても30分以内に85%以上の溶出性を示す医薬品は、剤形に関係なく、ほぼ同等なバイオアベイラビリティを示すことが推定された。ニフェジピンの検討においては一つの顆粒剤、二つの錠剤を調製した。いずれのpHでも溶出は遅く、顆粒剤はパドル法、50rpmで6時間で約80%の溶出率を示したが、錠剤は50~60%と遅く、0.1%ポリソルベート80を添加した試験液で6時間で70~80%程度の溶出率であった。これら3製剤間で、AUCは同等で、Cmaxについては、最も遅い溶出速度を示した錠剤が他の製剤に比べ非同等の結果を示した。パドル法、50rpmでポリソルベート80を添加するより、むしろ添加しない条件で測定された溶出速度が、製剤間のCmaxの差異を検出していることが分かった。以上、速やかに溶出する医薬品の場合、パドル法、50rpmで30分以内で85%以上溶出する製剤は同等となる可能性の高いこと、一方、難溶性の薬物の場合、パドル法、50rpmでポリソルベート80を添加しない条件における6時間の溶出率の差異がバイオアベイラビリティの差異を推定するのに適していることが示された。

一方、流通段階における医療用医薬品の品質確保の観点から、薬局・病院等における医薬品の保管状態を調査した。その結果、薬局等では一時的にはあるが30℃以上の温度になる場合があることや、開封した医薬品を医療機関に比べ長期間保存している実態が明らかとなった。これらの実態をふまえ、40℃、75%相対湿度の過酷条件に0~360日おいた錠剤（アロプリノール錠14品目、ジクロフェナックナトリウム錠10品目、テオフィリン徐放錠3品目）の溶出速度の変化を測定した。検討したすべての製剤について、長期保存後も公的溶出試験規格に適合したが、溶出の時間推移には変化が認められた。放出速度を制御することによって有効性・安全性を保證している徐放性製剤におけるこのような変化は臨床的に重要な変化となる可能性があると考えられた。

## A. 研究目的

我が国においては、同一の薬物を同一剤形に同一量含有し、同一の効能・効果、同一の用法・用量を有する多銘柄の医薬品、先発医薬品と後発医薬品、が供給されている。これら医薬品の有効性、安全性が同等であることは、製造承認時において生物学的同等性試験によって確認されている。しかし、バイオバッチから実生産へのスケールアップ、日常の製造管理、製造機器の変更、添加剤の規格の変更、流通過程での保存などにおいて、医薬品のバイオアベイラビリティが変化する可能性のあることが指摘されている。医療に供給される医薬品は同一の品質を保持していなければならない。バイオアベイラビリティの確認は基本的にはヒトを対象とする試験によっておこなうことが求められるが、バイオアベイラビリティの変化の可能性のある各過程においてヒト試験によって品質の確認を行うことは不可能である。しかし、ヒト試験に替わる簡便で迅速な試験法が確立しないまま、バイオアベイラビリティの変化の有無を試験することはおこなわれずに今日に至っている。また、特に、医薬分業が進展するなか、従来、検討の対象とされてこなかった保険薬局を対象とする流通過程における医薬品の品質の確保が新たな課題となってきた。本研究では、経口固形製剤を対象に、医療に供給される医薬品の品質を確保するための試験法として、溶出試験法を取り上げた。溶出速度によって品質を評価する場合、そのバイオアベイラビリティは溶出律速になっていることが前提である。そのため、速やかに溶出する医薬品においては溶出速度の差異がバイオアベイラビリティの差異に対応しない可能性がある。一方、難溶性の医薬品では溶解速度がバイオアベイラビリティを決定するが、その溶解速度が消化管の生理的要因によって強く影響を受けるため、*in vitro* 溶出試験法によって示される溶出速度の差異がバイオアベイラビリティの差

異に対応しない可能性がある。また、その場合、剤形の違いが影響する可能性もある。本研究では、これら速溶性および難溶性医薬品を対象に *in vitro* 溶出試験法の限界を、同一剤形間と同時に、異なる剤形間で明らかにすることを目的とした。また、同時に、保険薬局における医薬品の保存条件の実態調査を行い、その実態から苛酷保存条件を設定し、その条件における溶出速度の変化の測定結果から、保険薬局における医薬品の品質確保のあり方を明らかにすることを目的とした。

## B. 研究方法

○ 経口固形製剤の異なる剤形を対象とした溶出速度と生物学的同等性に関する研究

速溶性の医薬品、難溶性の医薬品を対象に、*in vitro* 溶出速度とバイオアベイラビリティとの対応性を検討した。速溶性のモデル薬物としてロキソプロフェンナトリウム、難溶性のモデル薬物としてニフェジピンを選択した。68.1 mg 相当量のロキソプロフェンナトリウムを含有する顆粒1製剤、錠剤2製剤、10 mg 相当量のニフェジピンを含有する顆粒1製剤、錠剤2製剤で溶出速度の異なる試料を調製した。*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」の方法に準じて行った。攪拌強度を50~100 rpmに変化させ検討を行った。また、ニフェジピンにおいては、試験液に0.1%ポリソルベート80を添加した場合も検討した。両薬物のバイオアベイラビリティは、それぞれ健康成人被検者21名を対象に空腹時に経口投与し、得られた薬物血中濃度から評価した。

○ 流通段階、特に保険薬局における医療用医薬品の品質確保に関する研究

都道府県薬剤師会を通じて、薬局、薬剤師会備蓄・管理センターなどを対象に、医薬品の保管管理に関するアンケート調査を行った。薬局の調剤室等における最も苛酷と考えられる保管条件（温度40℃、相対湿度

75%)を設定し、アロプリノール錠14品目、ジクロフェナックナトリウム錠10品目、テオフィリン徐放錠3品目を開封したシャーレ上に360日にわたり保管し、それぞれの医薬品の公的溶出試験法に従い溶出速度を測定した。

### C. 研究結果

○ 経口固形製剤の異なる剤形を対象とした溶出速度と生物学的同等性に関する研究

ロキソプロフェンナトリウム(68.1 mg)をモデル薬物とし、30分以内に85%以上溶出する錠剤、顆粒を調製し、溶出挙動の差と生物学的同等性との関連性について検討した。85%溶出するに要する時間は、顆粒Gは2分以内、錠剤TAは約15分、錠剤TBは約30分であった。ヒトで試験した結果、顆粒Gを標準製剤とした場合、いずれの錠剤もAUCは同等で、Cmaxも信頼区間の下限値が許容値(80%)を少し下回っただけであった。したがって、パドル法、50 rpm、pH 1 - 7の範囲のいずれのpHでも30分以内に平均85%以上溶出するならば、剤形の差異を問わず、一般に生物学的同等性上、問題となるようなバイオアベイラビリティの差を生じる可能性は少ないと判断される。この関係は顆粒剤、錠剤という剤形が異なる医薬品間においても適用できると推定された。

ニフェジピン(10 mg)をモデル薬物とし、非イオン性界面活性剤ポリソルベート80無添加の第2液(pH6.8)において6時間以内に80%溶解する顆粒剤、6時間に50~60%程度の溶解しか示さない錠剤(A、B)を調製した。但し、錠剤A、Bはポリソルベート80を0.1%添加した試験液では6時間で70~80%溶解し、Aの方がBより速やかに溶解するように調製した。ヒトで試験した結果、顆粒剤と錠剤A、Bの間にはAUCには同等性が認められたが、錠剤BはCmaxにおいては顆粒剤、錠剤Aとの間に非同等な関係が認められた。溶出速度は、パドル法、

50rpmの条件で、ポリソルベート80を0.1%添加した条件よりも、むしろ、添加しない条件で測定するほうが、ヒトにおける製剤間のCmaxの差異を検出できることが示唆された。また、この関係は顆粒剤、錠剤という剤形が異なる医薬品間においても適用できると推定された。

○ 流通段階、特に保険薬局における医療用医薬品の品質確保に関する研究

薬局・病院等における医薬品の保管状態を調査した。その結果、薬局等では一時的にはあるが30℃以上の温度になる場合があることや、開封した医薬品を医療機関に比べて長期間保存している実態が明らかになった。苛酷条件下で保管した医薬品の品質を溶出試験によって試験した。各製剤とも360日の苛酷条件保管後においても公的溶出試験規格に定められた最終溶出時間の溶出率に適合していたが、その溶出挙動が保存前のものと異なる製剤が多数見られた。

### D. 考察

経口固形製剤を対象に、医療に供給される医薬品の品質を確保するための試験法としての溶出試験法の試験条件の設定の考え方と適用性に関し検討を行った。本研究では、速溶性および難溶性医薬品を対象にin vitro溶出試験法の限界を、同一剤形間と同時に、異なる剤形間で明らかにすることを目的とした。易溶性のロキソプロフェンナトリウム(68.1 mg)をモデル薬物とし、30分以内に85%以上溶出する錠剤、顆粒を調製し、溶出挙動の差と生物学的同等性との関連性について検討した。その結果、パドル法、50 rpm、pH 1 - 7の範囲のいずれのpHでも30分以内に平均85%以上溶出するならば、剤形の差異を問わず、一般に生物学的同等性上、問題となるようなバイオアベイラビリティの差を生じる可能性は少ないと判断された。胃内で速やかに溶解した薬物は胃からは吸収されず、胃から小腸に移動し、小腸から吸収されるため、バイ

オアペイラビリティは胃から小腸への移動速度（胃内容排出速度）によって決定される可能性が高くなる。パドル法、50 rpm、pH 1 - 7の範囲のいずれのpHでも30分以内に平均85%以上溶出する製剤間にはバイオアペイラビリティに差異が認められなかったことより、この条件に入る易吸収性の薬物のバイオアペイラビリティは胃内容排出速度律速となっていることが推定された。また、前年度のアセトアミノフェンを薬物とする検討においても同様の結果を得ていることより、薬物に関係なく、共通に起こっている現象と推定できる。難溶性のニフェジピン（10 mg）をモデル薬物とし第2液（pH6.8）において6時間以内に80%溶解する顆粒剤、6時間に50~60%程度の溶解しか示さないが、ポリソルベート80を0.1%添加した試験液では6時間で70~80%溶解し、しかも溶出速度に差異がある錠剤を調製した。顆粒剤と錠剤A、Bとの間にはAUCには同等性が認められたが、Cmaxにおいて、顆粒剤、錠剤Aと錠剤Bの間に非同等な関係が認められた。溶出速度は、パドル法、50rpmの条件で、ポリソルベート80を0.1%添加した条件よりも、むしろ、添加しない条件で測定するほうが、ヒトにおける製剤間のCmaxの差異を検出できることが示唆された。難溶性薬物はヒトの消化管の環境下に長く存在しながら順次溶解すると考えられ、その溶解条件がin vitro溶出試験の試験条件で再現することは困難であると推定される。そのため、難溶性薬物のバイオアペイラビリティをin vitro溶出試験で推定することは、比較的速やかな溶出性を示す医薬品に比べ困難であると考えられてきた。「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」においては、パドル法、50 rpmで界面活性剤ポリソルベート80を1%までの添加した試験液において6時間以内に85%以上溶解する医薬品に限って、溶出挙動の同等性をヒトの追加試験免除の条件としている。また、「経口固形製剤の処

方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」では、溶出挙動の同等性のみで生物学的同等性を判定する条件を示しているが、ポリソルベート80を0.1%添加した条件で、85%以上溶解することを、その方法を利用できる条件としている。今回の結果からは、ポリソルベート80を0.1%添加した条件で測定された溶出速度は、バイオアペイラビリティの非同等に対する検出力を低める可能性が示めされた。なお、これらの関係は顆粒剤、錠剤という剤形が異なる医薬品間においても適用できると推定された。

保険薬局における医薬品の保存条件の実態調査を行い、その実態から苛酷保存条件を設定し、その条件における溶出速度の変化の測定結果から、保険薬局における医薬品の品質確保のあり方を検討した。薬局等では一時的にはあるが30℃以上の温度になる場合があることや、開封した医薬品を医療機関に比べて長期間保存している実態が明らかになった。苛酷条件下（温度40℃、相対湿度75%）で保管した医薬品の品質を溶出試験によって試験したが、各製剤とも360日の苛酷条件保管後においても公的溶出試験規格に定められた最終溶出時間の溶出率に適合した。しかし、その溶出挙動が保存前のものと異なる製剤が多数見られた。公的溶出試験の試験条件は単一条件であり、溶出挙動を評価することを試験目的とはしていない。長期にわたって多様な条件で保存されている医薬品の品質の評価において、特に、溶出の時間経過が品質に関連している徐放性製剤においては、多条件により測定された溶出速度を比較することにより、溶出挙動を評価することが必要である可能性を示唆する結果と考えられる。

#### E. 結論

経口固形製剤を対象に、医療に供給される医薬品の品質を確保するための試験法としての溶出試験法の試験条件の設定の考え方と適用性に関し検討を行った。パドル法、

50 rpm、pH 1 - 7の範囲のいずれのpHでも30分以内に平均85%以上溶出する製剤間にはバイオアベイラビリティに差異が認められなかったことより、この条件に入る易吸収性の薬物のバイオアベイラビリティは胃内容排出速度律速と推定された。第2液(pH6.8)において6時間以内に80%溶解する顆粒剤、6時間に50~60%程度の溶解しか示さない錠剤間でバイオアベイラビリティを検討した。AUCには同等性が認められたが、Cmaxにおいて、製剤間に非同等な関係が認められた。溶出速度は、パドル法、50rpmの条件で、ポリソルベート80を0.1%添加した条件よりも、むしろ、添加しない条件で測定するほうが、ヒトにおける製剤間のCmaxの差異を検出できることが示唆された。なお、これらの関係は顆粒剤、錠剤という剤形が異なる医薬品間においても適用できると推定された。薬局等では一時的にはあるが30℃以上の

温度になる場合があることや、開封した医薬品を医療機関に比べて長期間保存している実態が明らかになった。苛酷条件下(温度40℃、相対湿度75%)で保管した医薬品の品質を溶出試験によって試験したが、各製剤とも360日の苛酷条件保管後においても公的溶出試験規格に定められた最終溶出時間の溶出率に適合した。しかし、その溶出挙動が保存前のものと異なる製剤が多数見られ、特に、徐放性製剤においては多条件により測定された溶出速度を比較することにより、溶出挙動を評価することが必要である可能性が示唆された。

#### F. 研究発表

なし

#### G. 知的所有権の5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

ロキソプロフェン製剤の溶出速度と生物学的同等性に関する研究

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** ロキソプロフェンナトリウムをモデル薬物とし、30分以内に85%以上溶出する錠剤、顆粒を調製し、溶出挙動の差と生物学的同等性との関連性について検討した。85%溶出するに要する時間は、顆粒Gは2分以内、錠剤TAは約15分、錠剤TBは約30分であった。ヒトで試験した結果、顆粒Gを標準製剤とした場合、いずれの錠剤もAUCは同等で、Cmaxも信頼区間の下限値が許容値(80%)を少し下回っただけであった。この結果は前回のアセトアミノフェン製剤の試験結果とほぼ一致するものである。したがって、パドル法、50rpm、pH1-7の範囲のいずれのpHでも30分以内に平均85%以上溶出するならば、剤形の差異を問わず、一般に生物学的同等性上、問題となるようなバイオアベイラビリティの差を生じる可能性は少ないと判断される。それら製剤においては、ヒト生物学的同等性試験を省略することが可能のように思われる。

**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となる。経口製剤の生物学的同等性試験で論議を呼ぶのは、溶出試験をどの程度まで活用できるかである。剤形が同じ後発医薬品の場合、これまでの研究結果から溶出試験はヒトでの生物学的同等性のある程度、間接的に保証できるものとして受け入れられ、ガイドラインに溶出試験が取り入れられている。しかし、この考えを剤形の異なる製剤に対してまで拡張できるかどうかは、研究データが少なく不明である。剤形の異なる製剤に対し、同じように溶出試験の適用を図るためには、溶出速度とバイオアベイラビリティあるいは生物学的同等性との関連性を明らかにする必要がある。溶出試験が活用できる可能性が高い製剤は通常、溶出が早い製剤である。前回はアセトアミノフェンの錠剤、顆粒を用いて検討し、溶出が早い場合、生物学的同等性に著しい問題が生じる可能性が少ないこ

とを明らかにした。本研究ではこれを特性の異なる他の医薬品で確認すべく、易溶性ロキソプロフェンナトリウムをモデル薬物に用い、溶出は30分で85%以上と早い挙動が異なる錠剤、顆粒を調製し、生物学的同等性上、問題となるような差を生じるかどうか検討した。

**B. 研究方法**

試料として、2種の68.1mgロキソプロフェンナトリウム錠、TA、TB及び23.8%のロキソプロフェンナトリウムを含有する1種の顆粒(G)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, 4.0, 6.8、水、それぞれ900mlを用い、パドル法50, 75rpmで行った。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ィ試験は21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、ロキソプロフェンナトリウムとして68.1mg相当量の試料を150mlの水と共に投与、以後8時間まで経

時的に採血し、血漿中のロキソプロフェンを液体クロマトグラフィーで測定した。 $C_{max}$  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、2分以内で85%以上と速やかに溶出する顆粒(G)、15分で85%以上溶出する錠剤(TA)、15分から30分の間に85%溶出する錠剤(TB)を調製した。これら製剤の処方類似しており、両錠剤は主としてヒドロキシプロピルセルロースLの成分量が異なるだけである。これら製剤について、pH1.2, 4.0, 6.8、水の4種の試験液で溶出速度を測定した(Fig. 1)。試験液を変えても溶出速度は大きく変わらず、パドル法50 rpmでは顆粒Gが最も速やかな溶出速度を示し、錠剤TBが遅い溶出速度を示した。溶出の速さは期待通りで、pH 6.8で、Gは2分でほぼ100%、TAは15分で87%、TBは15分では85%に達せず30分でほぼ100%に達する溶出速度を示した。パドルの回転数を50から75 rpmへと増すと、データには示さないが、TA、TBの溶出は促進され、TBの溶出も15分でほぼ85%であった。

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、Gがやや高い $C_{max}$ を示したものの、3種の製剤の血中濃度に著しい差はみられなかった(Fig. 2)。 $C_{max}$ 、AUCの値をTable 2に、90%信頼区間をTable 3に示した。いずれのパラメータにおいても有意な差はみられなかった。Gを標準製剤とした場合、AUC(0-8h)の90%信頼区間は、TA、TB共、同等の許容域内(80-125%)であった。 $C_{max}$ の下限値はTA、TB共、許容下限値の80%を3-4%下回った。

### D. 考察

ヒトでの生物学的同等性試験は、経費、時間、実験、倫理的に負担が大きく、できればin vitro溶出試験を活用し、ヒト試験の軽減を図ることが望まれる。剤形が同一の

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインでは、溶出試験が生物学的同等性を間接的に保証し得る試験として活用されている。しかし、剤形が異なる場合、バイオアベイラビリティと溶出速度とを比較したデータは少なく、活用できるかどうかは不明である。本研究は剤形が異なる場合においても、溶出試験が同様に活用できるかどうかを明らかにする目的で行った。溶出試験が利用できる可能性が高い製剤は、溶出が比較的早い製剤である。特に、15分以内で85%溶出する場合、生物学的同等性に問題を生じる可能性は少ないと考えられ、FDA、日本共、処方の一部変更においてそれら製剤のヒト試験は免除されている。FDAはこれを更に、30分以内で85%以上溶出する製剤まで拡大しようとしている。このような考えが剤形が異なる場合においても適用できるかどうか、前回、アセトアミノフェンをモデル薬物とし、検討を行った。即ち、パドル法、50 rpmで試験するとき、10分で90%以上溶出する顆粒と30分で約70%溶出する錠剤を調製し、試験を行ったところ、AUCは同等で $C_{max}$ の平均値の差は約14%であった。この結果は、30分で85%以上溶出するならば生物学的同等性に著しい問題が生じにくいことを示唆している。

今回の研究では、これを確認すべく2分で85%以上溶出する標準顆粒(G)と15分で約85%する錠剤、15分では85%に達せず30分で85%以上溶出する錠剤をそれぞれ調製し試験した。その結果、標準顆粒とそれら錠剤のAUCは同等で、 $C_{max}$ に関しては両錠剤共、信頼区間の下限値が許容値である80%を3-4%下回った。本研究結果と前回のアセトアミノフェンの研究結果を併せて考えると、生理学的pH範囲(pH 1-7)で溶出試験を行い、いずれのpHでも30分で85%以上溶出するならば、剤形の差異を問わず、バイオアベイラビリティに生物学的同等性上、問題となるような差を生じる可能性は一般に少ないと判断される。したがって、それら製剤においては、治療濃度域の狭い薬物はともかく、

通常の薬物の場合、ヒトを対象とした生物学的同等性試験を省略することが可能のように思われる。

#### E. 結論

易溶性ロキソプロフェンナトリウムをモデル薬物とし、溶出は30分で85%以上と早いですが、挙動が異なる錠剤、顆粒を調製し、バイオアベイラビリティに問題となる差を生じるかどうか検討を行った結果、著しい差はみられなかった。この結果は前回のアセトアミノフェン製剤の試験結果とほぼ一致するものである。したがって、パドル法、50rpm、pH 1 - 7 の範囲内のいずれの pH でも30分以内に平均85%以上溶出するならば、剤形の差異を問わず、一般にバイオアベイラビリティに問題とすべき差を生じる可能性は少ないと思われる。30分で平均85%以上溶出する製剤においては、ヒト生物学的同等性試験を省略することが可能のように思われる。

#### F. 研究発表

なし

#### G. 知的所有権の取得情報

なし

Table 1. Formulation of Sodium Loxoprofen Products

	Product		
	G	TA	TB
Sodium Loxoprofen	68.1	68.1	68.1
Lactose	175	173.57	187.87
Hydroxypropylcellulose L	42.9	42.9	28.6
Mg Stearate		1.43	1.43
Total	286	286	286

The figures show mg.

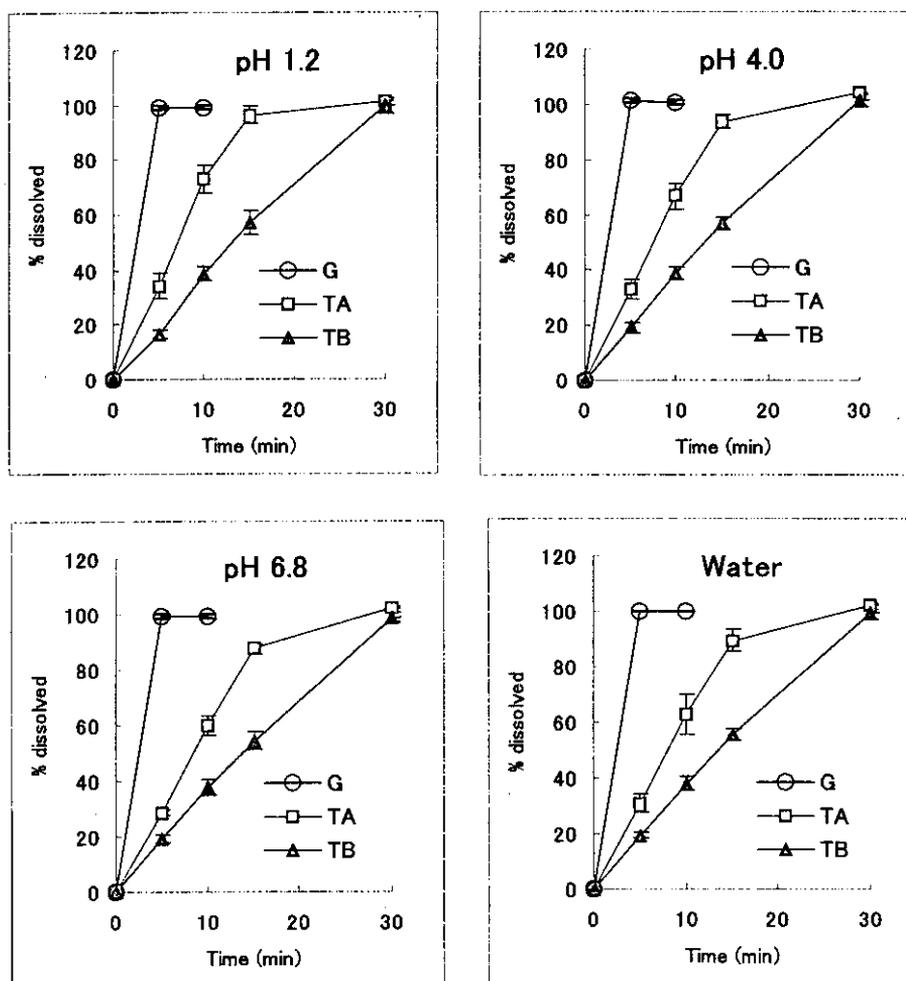


Fig. 1. Dissolution of sodium loxoprofen from three products by paddle method at 50 rpm in 900 ml of buffer

The vertical lines show SD.

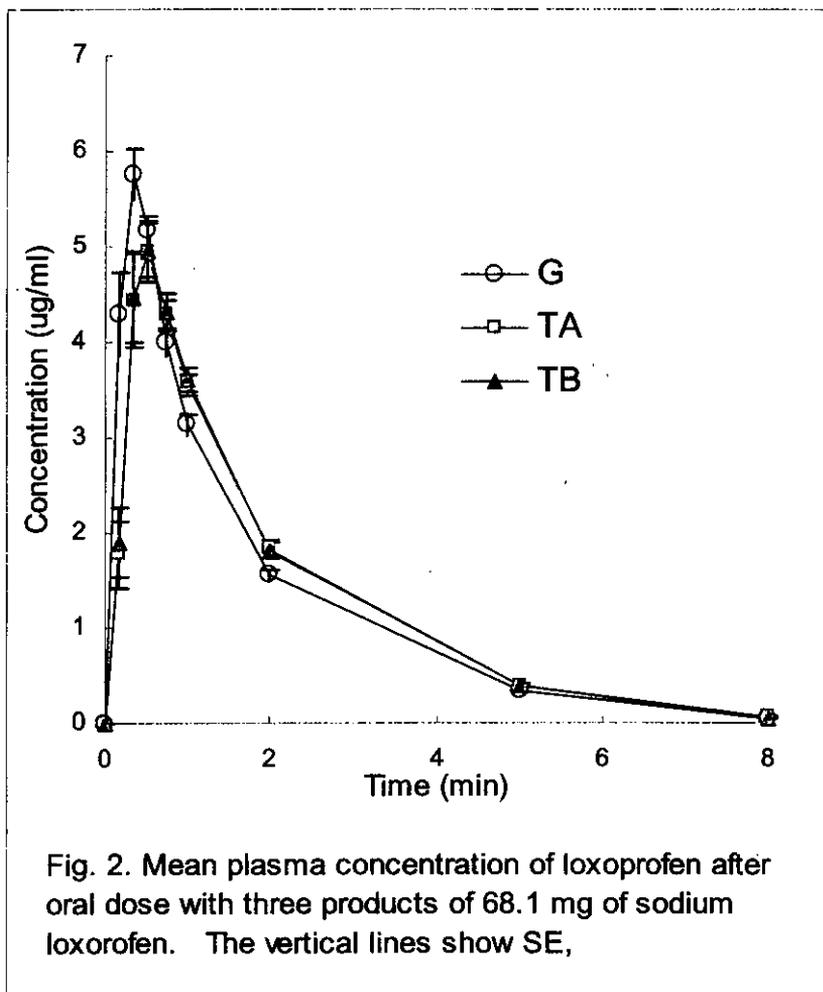


Table 2. Pharmacokinetic Parameter for Three Products

	Product		
	G	TA	TB
C <sub>max</sub> , µg/ml	6.16±1.17	5.63±1.51	5.59±1.52
t <sub>max</sub> , h	0.36±0.12	0.52±0.21	0.49±0.19
AUC(0-8h), h.µg/ml	9.94±1.46	10.31±1.39	10.33±1.47
AUC(0-∞), h.µg/ml	10.12±1.52	10.51±1.45	10.52±1.58

Mean ± SE.

Table 3. 90% Confidence Interval (Reference: G)

	Product	
	TA	TB
C <sub>max</sub> (µg/ml)	76.8 - 1052 (89.9)	76.1 - 104.4 (89.2)
AUC(0-8h)	99.8 - 108.1 (103.8)	105.6 - 108.3 (104)

The figures in parenthesis show the mean ratios

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

ニフェジピン製剤の溶出速度と生物学的同等性に関する研究

分担研究者 緒方宏泰 明治薬科大学薬剤学

**研究要旨** ニフェジピン(10 mg)をモデル薬物とし、非イオン性界面活性剤ポリソルベート 80 無添加の第 2 液(pH6.8)において 6 時間以内に 80%溶解する顆粒剤、6 時間に 50・ 60%程度の溶解しか示さない錠剤(A、B)を調製した。但し、錠剤 A、B はポリソルベート 80 を 0.1%添加した試験液では 6 時間で 70・ 80%溶解し、A の方が B より速やかに溶解するように調製した。これら 3 製剤を用いて溶出挙動の差と生物学的同等性との関連性について検討した。ヒトで試験した結果、顆粒剤と錠剤 A との間には AUC、Cmax とともに同等性が認められたが、錠剤 B は AUC<sub>24</sub> においては錠剤 A との間に、Cmax においては顆粒剤、錠剤 A との間に非同等な関係が認められた。但し、AUC<sub>∞</sub>では 3 製剤間に差異はなかった。この結果から、溶出速度は、パドル法、50 rpm の条件で、ポリソルベート 80 を 0.1%添加した条件よりも、むしろ、添加しない条件で測定するほうが、ヒトにおける製剤間の Cmax の差異を検出できることが示唆された。また、この関係は顆粒剤、錠剤という剤形が異なる医薬品間においても適用できると推定された。

#### A. 研究目的

医薬品の生物学的同等性は基本的には、ヒトを対象とした生物学的同等性試験によって示すことが必要であるとされている。動物を対象とする試験や、in vitro 試験によって得られるデータでは同等性に関する信頼性の高い結果を得ることが出来ないためである。In vitro 溶出試験は溶出過程がバイオアベイラビリティを決定する過程となっている医薬品の場合、得られる溶出速度の違いがバイオアベイラビリティの違いに原則的には相関しているはずであるが、実際には相関性が得られない例も多い。それは、in vitro 溶出試験条件が in vivo における溶出条件とは対応していないことによると考えられる。そのため、製造販売されている複数の医薬品を対象にバイオアベイラビリティを推定するた

めの試験とは位置づけられていない。一方、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」では、ヒト試験によって試験製剤のバイオアベイラビリティを表すパラメータの平均値が標準製剤の 90・ 111%の範囲にあるにも関わらず主に個体内変動が大きいために統計的に同等とは結論付けできなかった場合、複数の試験液条件で溶出挙動が同等であれば両製剤間の同等性は認められるとしている。このように、ヒト試験によって同等である条件に近いことが確認された 2 製剤において、更に、複数の溶出条件で溶出挙動が同等である場合には、両製剤が生物学的に同等である確証は非常に高いという考えに基づいている。

しかし、溶出挙動の同等性によって、ヒトにおけるバイオアベイラビリティの同等

性を強く支持できるのは、消化管内において速やかに溶解する薬物に限られると考えられる。なぜなら、消化管内に長時間滞留するほど、消化管内での溶出速度は消化管の生理的条件の影響をより大きく受けることが推定されるからである。この限界を科学的に決定することは重要である。

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」では、界面活性剤であるポリソルベート 80 を 1% 添加した条件で、85% 以上溶解することを溶出試験を利用できる条件としている。また、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」では、溶出挙動の同等性のみで生物学的同等性を判定する条件を示しているが、ポリソルベート 80 を 0.1% 添加した条件で、85% 以上溶解することを、その方法を利用できる条件としている。しかし、この基準の妥当性は未だ十分には検証されておらず、検討が必要である。また、剤形の異なる製剤の承認においても生物学的同等性の確認が必要となる。剤形が同じ後発医薬品の場合、これまでの研究結果から溶出試験はヒトでの生物学的同等性のある程度、間接的に保証できるものとして受け入れられ、ガイドラインに溶出試験が取り入れられている。しかし、この考えを剤形の異なる製剤に対してまで拡張できるかどうかは、研究データが少なく不明である。剤形の異なる製剤に対し、同じように溶出試験の適用を図るためには、溶出速度とバイオアベイラビリティあるいは生物学的同等性との関連性を明らかにする必要がある。

本研究では、水に難溶であるニフェジピンをモデル薬物に用い、6 時間以内に 80% 溶解する顆粒剤、6 時間に 50・60% 程度の溶解しか示さない錠剤(A、B)を調製した。但し、錠剤 A、B はポリソルベート 80 を 0.1% 添加した試験液では 6 時間で 70・80% 溶解し、A の方が B より速やかに溶解するように調製した。これらの製剤間のバイオアベイラビリティと溶出速度との対応性を検討した。

## B. 研究方法

試料として、2 種の 10 mg ニフェジピン錠、TA、TB 及び 2% ニフェジピンを含有する 1 種の顆粒 (G) 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 pH 1.2, 6.8、水、それぞれ 900 ml を用い、パドル法 50, 75 および 100 rpm で行った。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ィ試験は 21 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、ニフェジピンとして 10 mg 相当量の試料を 150 ml の水と共に投与、以後 24 時間まで経時的に採血し、血漿中のニフェジピンを液体クロマトグラフィーで測定した。C<sub>max</sub> 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 非イオン性界面活性剤ポリソルベート 80 無添加の第 2 液 (pH 6.8) において 6 時間以内に 80% 溶解する顆粒剤 (G)、6 時間に 50・60% 程度の溶解しか示さない錠剤 (TA、TB) を調製した。但し、TA、TB はポリソルベート 80 を 0.1% 添加した試験液では 6 時間で 70・80% 溶解し、A の方が B より速やかに溶解するように調製した。これら製剤について、pH 1.2、6.8、水の 3 種の試験液で溶出速度を測定した。試験液に依存せず、ほぼ同様の溶出速度が測定された。Fig. 1 には pH 6.8 において測定された溶出速度を示す。パドル法 50 rpm では G が最も速やかな溶出速度を示し、TB が最も遅い溶出速度を示した。G のみが 6 時間で約 80% 溶出を示し、TA、TB は 50・60% 程度の溶解しか示さなかった。この溶出速度の差異は、ほぼ意図したものであった。パドルの回転数を 50 から 75、100 rpm へと上げると、3 製剤のうちで G からの溶出速度は最も大きく上昇したが、TA、TB からの溶出速度はやや上昇するものの、その影響は小さく、100 rpm においても 6 時間では 80% 以上の溶出は示さなかった。試験液に非イオン性界面活性剤ポリソルベート 80 を 0.1% の濃度に添加した場合、3 製剤からの溶出速度は上

昇し、特に 75、100 rpm において大きく上昇した (Fig. 2)。G、TA は 2 時間以内に 80%以上、TB は 4 時間以内に 80%以上の溶出率を示した。

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、G と TA はほぼ重なった類似の血中濃度推移を示したが、TB は特に 6 時間までの血中濃度が低い値を示した (Fig. 3)。C<sub>max</sub>、AUC、t<sub>max</sub> の平均値を Table 2 に、90%信頼区間を Table 3 に示した。C<sub>max</sub> の平均値は G、TA、TA の順に小さくなった。G と TA の平均値の差は約 5%であり、有意な差は認められなかったが、TB は G、TA のそれぞれに対し、平均値で約 45%程度の差が認められ、統計的に非同等となった。24 時間までの AUC (AUC<sub>24</sub>) の平均値は TA、G、TB の順に小さくなった。G と TA の平均値の差は約 3%であり、有意な差は認められなかった。TB は G、TA のそれぞれに対し、平均値で 10%から 12%程度の差しか認められなかったが、今回の試験条件では、TA と TB 間において統計的には、同等とは判定されなかった。しかし、無限大時間まで外挿した AUC (AUC<sub>∞</sub>) では 3 製剤はすべて同等であった。これらのことより、AUC においては 3 製剤間には同等性が成立していると判断した。

#### D. 考察

生物学的同等性試験はヒトを対象とするため、経費、時間などの負担に加えて、倫理面での問題が大きく、できれば *in vitro* 溶出試験を活用し、ヒト試験の軽減を図ることが望まれる。

今回の検討では、難溶性薬物をモデル薬物に選択し、顆粒と錠剤という剤形の異なる医薬品間での比較を行った。難溶性であることから、溶出過程で製剤は完全に崩壊し、剤形間の差異は見掛け上区別できなかった。溶出速度においては 3 製剤間に大きな差が認められたにも拘わらず、AUC には差は認められなかった。ニフェジピンの吸収は消化管全域で行われたことが推定される。このような吸収特性を有する難溶性薬物の却バイオアベイラビリティの程度

(AUC) が非同等となる製剤間の溶出速度の差を今回の検討においては測定することができなかった。

C<sub>max</sub> には、G と TA は同等と認められたが、TB は他の 2 製剤にくらべ著しく低く、非同等となった。溶出速度を 6 時間における溶出率にとり、C<sub>max</sub> との関係を示した (Fig. 4)。界面活性剤を添加した条件での溶出速度は TA と TB 間にかえって小さくなっており、バイオアベイラビリティの差異を表現できていなかった。界面活性剤無添加の条件では、パドルの回転数をあげると、G と TA の間の差は変化しないのに対し、TA、TB の間の差が小さくなる傾向を示し、回転数を上げることも好ましくないと考えられた。検討した条件の中では、50 rpm での溶出速度の測定値が最も *in vivo* の関係に近い溶出速度を示していた。この場合、G と TA の間では 6 時間における溶出率の差は約 15%となった。「後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン」では、溶出挙動の同等性判定の基準を 15%以内としている。一方、ヒト試験を免除できるかどうかを判断する「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」の基準では、10%以内を溶出挙動の同等性の判定基準としている。これらの基準値は、今回の結果からは妥当であると判断できた。

#### E. 結論

難溶性薬物であるニフェジピンをモデル薬物とし、6 時間で 80%以上溶出する 1 顆粒と、50%から 60%程度しか溶出しない 2 錠剤を調製し、バイオアベイラビリティと溶出速度との関係を検討した。AUC においては、3 製剤間で差異は認められなかった。しかし、C<sub>max</sub> において、最も溶出速度の遅かった TB が他の製剤に比べ非同等である結果となった。C<sub>max</sub> における結果を捉えうる *in vitro* 溶出試験条件は、パドルの回転数 50 rpm、試験液に界面活性剤は添加しない条件であった。この関係は、顆粒、錠剤の間にも共通して適用できると考えられた。

**F. 研究発表**

なし

**G. 知的所有権の取得情報**

なし

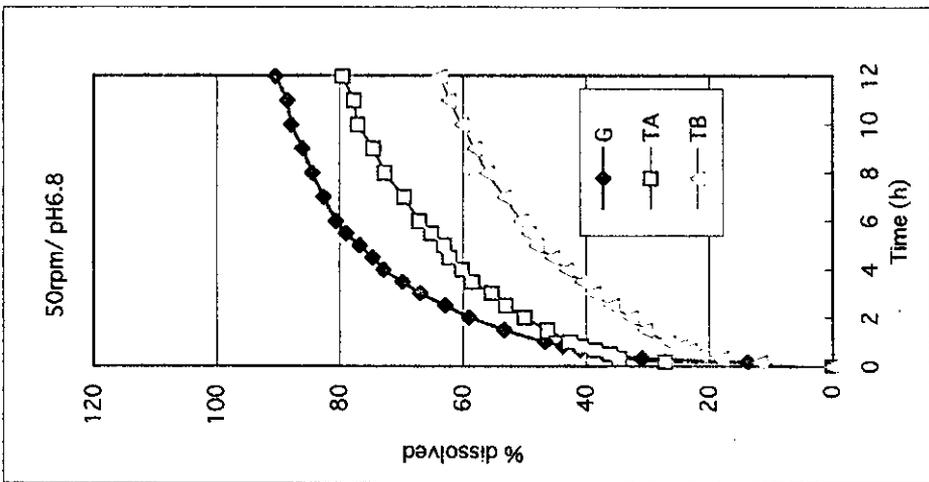
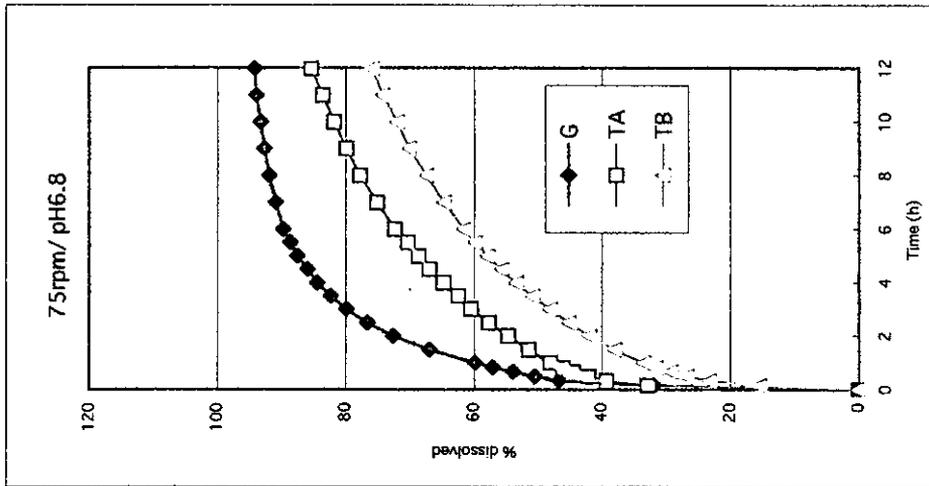
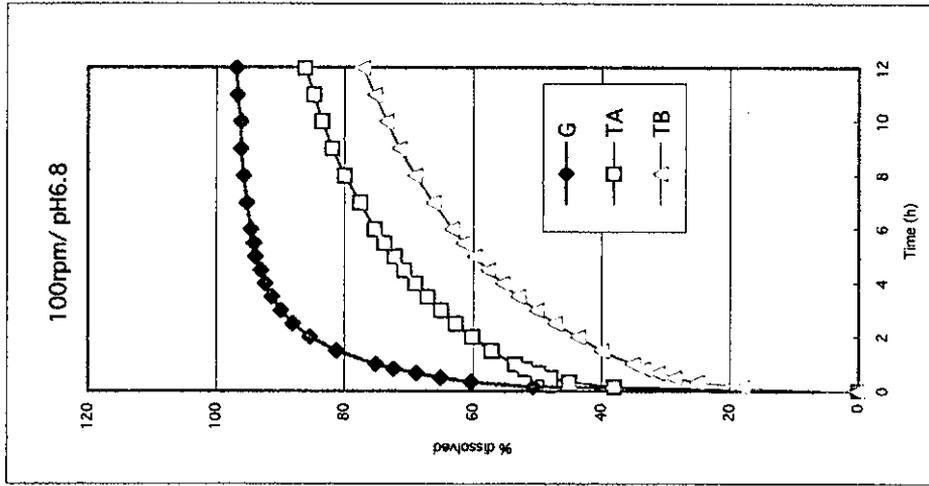


Fig. 1 Dissolution patterns of nifedipine from three different preparations by paddle method at various rotation per minute in pH 6.8 buffered solution