

201034049A

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

後発医薬品の同等性ガイドラインにおける試験条件の
最適化に関する研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 四方田 千佳子

平成23(2011年)4月

目 次

I. 総括研究報告

後発医薬品の同等性ガイドラインにおける試験条件の最適化に関する研究

四方田千佳子 ----- 1

II. 分担研究報告書

1. 溶性薬物の溶出試験における界面活性剤の可溶化能に関する研究

岸本清子、四方田千佳子 ----- 7

2. 溶出試験に使用されるドデシル硫酸ナトリウムの品質に関する研究

梶村計志 ----- 15

3. 脂質分散系製剤の製剤評価法に関する研究（1）

-リポソーム製剤のガイドラインに関する検討-

柴田寛子 ----- 23

添付資料 1 Draft Guidance on Doxorubicin Hydrochloride

添付資料 2 Guidance for Industry, Liposome Drug Products

Chemistry, Manufacturing, and Controls (DRAFT)

4. PEG リポソーム製剤の物性評価技術に関する検討

四方田千佳子、(研究協力者 齊藤博幸) ---- 53

5. 脂質分散系製剤の製剤評価法に関する研究（2）

-マイクロエマルジョン経口製剤に関する検討-

柴田寛子 ----- 57

6. 経皮吸収型製剤等の放出試験法の設定に関する研究

並びに経口固形製剤の溶出試験におけるマウント形成に関わる基礎検討

四方田千佳子 ----- 63

添付資料 1 USP : <724>Drug release

添付資料 2 EP : 2.9.4. Dissolution test for transdermal patches

添付資料 3 USP 医薬品各条 (ニコチン経皮吸収型製剤)

添付資料 4 経皮吸収型製剤等の放出試験案

厚生労働科学研究費補助金（医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）
後発医薬品の同等性ガイドラインにおける試験条件の最適化に関する研究

平成 22 年度 総括研究報告書

研究代表者 四方田千佳子 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第一室長

研究要旨

生物学的同等性試験はその臨床効果の同等性を保証しうる試験として大きな役割を果たしているが、平成9年に発出後すでに12年を経えており、その間の様々な経験を通して、修正すべき点が認められるようになってきていた。そこで、生物学的同等性試験の適切な改訂を目指して議論を進め、溶出試験部分を中心に、改訂が予定されている。

本研究の試験法の検討では、まず、経口固形剤の生物学的同等性ガイドラインの改定を進めるに当たって検討すべきと思われた課題から、新たに溶出試験に用いることが認められた界面活性剤の使用時の問題点の検討、マウント形成時に適用が認められた回転バスケット法の試験条件の評価などを試みた。

また、非経口剤に関しては、現行の生物学的同等性ガイドライン中ではあまり多くの記載がされておらず、種々の剤が開発される中での対応が必要となってくると思われる。そこで、いくつかの剤について問題点を明らかにするための検討を開始した。脂質分散系剤から、リポソーム剤に関するFDAガイドラインの詳細な検討、PEG-リポソームの表面固定水和層の厚さの評価法の検討、マイクロエマルジョン剤の評価方法について検討した。さらに、経皮吸収型剤や局所皮膚適用剤に関しては、放出試験法の作成を試みた。

以上の研究結果は、それぞれの課題に対する有用な情報の蓄積を可能として、今後のガイドラインの改定に役立つものである。

キーワード： 生物学的同等性ガイドライン、リポソーム剤、経皮吸収型剤

分担研究者

柴田寛子 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部
岸本清子 東京都健康安全研究センター
医薬品部医薬品研究科
梶村計志 大阪府立公衆衛生研究所衛生化学部
薬事指導課

A. 研究目的

後発医薬品の申請時に添付すべき生物学的同等性の資料に関しては、昭和55年5月に当時の厚生省薬務局より、「生物学的同等性に関する試験基準」（旧ガイドライン）が出されて、その後、平成9年12月に厚生省医薬局より「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」が出され、数回のマイナーチェンジを経て、現在のガイドライン（同等性ガイドライン）となっている。このガイドラインに続いて、含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン、経口固形剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン、剤型が異なる剤の

追加のための生物学的同等性試験ガイドラインが出されて、これらのガイドラインは後発医薬品に限らず、新薬においても、承認後の生物学的同等性確保のためのガイドラインである。

我が国の生物学的同等性ガイドラインの特徴は、溶出試験を生物学的非同等性を防ぐための有効な試験法と位置付け、基本的には、先発医薬品の標準剤と後発医薬品の溶出挙動を、パドル法、回転数50rpmで、4液性の試験液（pH1.2、pH6.8、その他のpHには薄めたMcIlvaineの緩衝液および水）で比較することとされており、同等性ガイドライン中での溶出試験の役割は、

（1）生物学的同等性のサポートと（2）胃酸度等の個体差に対応したBEの保証である。前者に対しては、薬物動態パラメータのバラツキの大きな医薬品で、ヒト試験では同等性を証明することが難しい場合、90%信頼区間で生物学的非同等と判定されたものでも、溶出挙動が類似あるいは同等である場合には、多数の被験者を用いないでも、同等性パラメータの平均値の

比較で同等性が認められる救済措置が設けられている。

このように、溶出試験の占める位置が大きなガイドラインであるために、溶出試験の試験条件に関して詳細な記述がなされているため、試験条件に対する縛りが強くなっている傾向があった。そのため、ガイドラインが発出されてからの長い間の経験を通して改訂が望まれるようになっていた。そこで、産官学によるガイドラインの改定のための議論が進められた（第10回医薬品質フォーラム、生物学的同等性試験ガイドラインの改訂に向けて（2010）：<http://www.nihs.go.jp/drug/PhForum/>）。その結果、溶出試験実施にあたっての試験実施数の軽減、使用できる界面活性剤の制限の撤廃などの試験条件の緩和が望ましいという方向で、現在ガイドラインの改定作業が進められている。

本研究では、これらの試験条件の緩和に関して、試験条件の変更が溶出試験結果に与える影響に関して検討することとした。

他方、我が国の生物学的同等性ガイドラインでは、経口固形製剤に関しては完成度の高いガイドラインであるが、その他の製剤に関する記述は少なく、近年の製剤の多様化に対応するためには、さらなる記述の追加が必要であると思われる。FDAでは、特殊な製剤に対しては、口腔内崩壊錠などのように、独立したガイドラインを設定している例も見られ、特にジェネリック医薬品に関しては、個々の製剤に対する要求事項のガイドラインや、溶出試験条件がホームページ上に公開されている。EMAの生物学的同等性に関するガイドラインでは、特殊な製剤に対する記述も含まれている。

そこで、本研究では、まず脂質分散系製剤の中から、リポソーム製剤とマイクロエマルジョン製剤を取り上げて基礎的な検討を行った。さらに、局所皮膚適用製剤、経皮吸収型製剤における放出試験に関する検討を行い、放出試験法の設定を試みた。

B. 研究方法

（倫理面への配慮）

特になし。

B-1. 難溶性薬物の溶出試験における界面活性

剤の可溶性に関する研究

モデル製剤として、酸性薬物であるソファルコンの錠剤を用い、界面活性剤としてポリソルベート80(PS)、ドデシル硫酸ナトリウム(SDS)、タウロコール酸ナトリウム(TC)を用いて、溶出試験を試みた。

B-2. 溶出試験に使用されるドデシル硫酸ナトリウムの品質に関する研究

アネトールトリチオン錠、イプリフラボン錠及び酢酸コルチゾン錠を試験製剤とし、市販されている3種類のSDSを用いて、溶出試験結果を比較検討し、13種類の市販SDSの特性を解析した。

B-3. 脂質分散系製剤の製剤評価法に関する研究 (1) -リポソーム製剤のガイドラインに関する検討-

FDAの“ドキシソルビシン塩酸塩に関するドラフトガイダンス”を主に調査した。さらに、2002年にFDAより出されたリポソーム製剤に関するガイダンス、“リポソーム製剤：化学、製造及び品質管理；ヒト薬物動態と生物学的利用能；表示文書(案)”及び、このガイダンスに寄せられたパブリックコメントも一部対象とした。

B-4. PEGリポソーム製剤の物性評価技術に関する検討

市販されているドキシソルビシン製剤と同等の脂質組成のリポソームを薄膜法により調製し、リポソームの粒子径とゼータ電位は、NICOMP社製NICOMP 380 ZLSを用いて測定した。測定には光路長1cmのプラスチックセルを用い、脂質濃度は0.5mMで行った。

B-5. 脂質分散系製剤の製剤評価法に関する研究 (2) -マイクロエマルジョン経口製剤に関する検討-

シクロスポリリンカプセルとして市販マイクロエマルジョン製剤及びエマルジョン製剤を使用した。溶出試験は、溶出試験第1液及び第2液、疑似人工腸液を試験液として実施した。

粒子径の測定は動的光散乱法(DLS)を採用し、レーザーはHe-Ne、散乱角度は90°で測定した。さらに、Accusizer(単一粒子光学検知法、SPOS))で粗大粒子数を測定した。ラットにおける経口投与後の体内動態解析では、一晚絶食

させた SD ラットに、水 50mL に懸濁した溶液を胃ゾンデで経口投与した。LC-MS により血中濃度を測定し、体内動態パラメータ、AUC、Cmax 及び Tmax は WinNonlin (version 5.2, Pharsight Corporation, USA)を用いて計算した。

B-6. 経皮吸収型製剤等の放出試験法の設定に関する研究、並びに経口固形製剤の溶出試験におけるマウント形成に関わる基礎検討

ツロブテロール製剤として、市販の 13 製剤、ジクロフェナク製剤として市販 13 製剤について規格試験法における問題点を比較検討し、局所皮膚適用製剤、経皮吸収型製剤における放出試験法案を作成した。

パドル法と回転バスケット法の試験条件が回転数によってどのように変化するかを検討するため、パーティクルイメージベロシメトリ (PIV) 技術を利用した低レーザー反射式流体解析装置を使用し、溶出試験液の流れが、試験法によりどのように変化するか解析することを試みた。

C. 研究結果

C-1. 難溶性薬物の溶出試験における界面活性剤の可溶化能に関する研究

pH4.0 の試験液中では、PS 及び SDS では溶出性にほとんど差が見られず、0~2.0%の範囲で徐々に溶出率が増加した。また、すべての濃度について 60 分後の溶出率を比較しても、PS と SDS 間で差が認められなかった。TC1%添加では、ほとんど溶出の増加が認められなかった。

pH6.8 では、PS では添加濃度が低いところから溶出率が高くなるが、SDS は 0.1%で急激な増加が見られた。これは SDS の臨界ミセル濃度付近であると考えられた。また、TC 添加では、0.1%と 0.2%添加では溶出率はほとんど変化しなかった。

試験液を水とした場合には、PS では、pH6.8 の場合と同様に低濃度から溶出率が高くなるが、SDS では 0.05%から 0.2%までの添加時には、溶出率がかえって低くなる傾向が見られ、0.25%添加で急激な増加が見られた。また、TC0.1%の添加では、溶出率の増加は見られなかった。

C-2. 溶出試験に使用されるドデシル硫酸ナトリウムの品質に関する研究

3 種類の SDS (SDS-A、B、C) による溶出

試験結果の比較から、SDS により、溶出挙動に差が認められた。各製剤とも、SDS-B を使用した時の溶出率が全体的に高い値を示した。

SDS -A、B、C 中に混在するアルキル硫酸ナトリウムの組成比を分析したところ、SDS-B では、SDS (C₁₂) 以外に、テトラデシル硫酸ナトリウム(STS : C₁₄)、ヘキサデシル硫酸ナトリウム(SHS : C₁₆)が確認され、その組成比はそれぞれ 26.31%、6.95%であった SDS-A 及び SDS-C にも STS (C₁₄)に相当するピークが認められたが、SDS-B よりも小さかった。

そこで、STS(C₁₄)を用いた試験を実施したところ、各製剤とも、STS(C₁₄)を使用した方が SDS を用いた場合より、全般に高い溶出率を示した。

SDS (SDS-A)に STS (C₁₄) を 1w/w%又は 3w/w%の割合で混合したものを使用し、溶出試験を実施したところ、酢酸コルチゾン錠では、STS(C₁₄)を 3w/w%混合した SDS を使用した時、わずかに溶出率が高くなり、若干の影響が認められた。

C-3. 脂質分散系製剤の製剤評価法に関する研究 (1) -リポソーム製剤のガイドラインに関する検討-

“ドキシソルピシン塩酸塩に関するドラフトガイダンス”において、生物学的同等性を証明するために推奨されているのは、基本的に臨床試験と In vitro 試験の 2 試験である。その他、溶出試験は適切な方法を設定して、12 製剤で試験を行い、標準製剤と試験製剤を比較する。臨床試験や In vitro 試験を行う前に、前提条件が設定されており、標準製剤と医薬品組成が同じであること、同じ封入方法で製造されていること、さらに様々なリポソーム特性が同等であることを証明した後に、臨床試験 (体内動態解析、AUC 及び Cmax の測定) や in vitro 試験 (粒子径の測定) を行い、in vivo 及び in vitro において生物学的同等性を証明することが求められている。

同等であることが求められているリポソーム特性と、その特性を設定した目的・概要、各特性を評価・測定する方法は 9 項目あり、2002 年に FDA から出されたリポソーム製剤のガイダンスで推奨された“品質管理に重要な物理化学的特性”と類似しており、ドキシソル特有の特性として、内部のイオン環境や薬物封入状態、リポ

ソーム表面の PEG が追加されている。それぞれの評価法には、製剤によって困難な場合もあり、以下のような問題点が指摘されている。粒子径分布の評価に関しては、DLS による評価で問題無いと思われるが、大きな粒子の混入に影響されやすいので、分画手法と組み合わせるほうが良い。表面電位・電荷は、電気泳動法によるゼータ電位の測定が一般的であるが、イオン強度に影響されやすく、表面荷電の弱いリポソームでは再現性が悪い。脂質二重膜の相転移は主に DSC で測定されるが、コレステロール含量が多いリポソーム等では明確な相転移は観察されない。薬物封入状態やリポソームの形態・ラメラの枚数は、低温透過電子顕微鏡による評価では、測定が困難で、量的な評価ができないなどである。

臨床試験で特徴的なのは、卵巣癌患者を対象として、血中の遊離 DXR とリポソーム封入 DXR の両方を測定することが求められている点である。リポソームからの薬物の放出性に関しては、検討すべき試験条件がざっと記載されているが、その詳細については必ずしも明らかではない。

C-4. PEG リポソーム製剤の物性評価技術に関する検討

リポソーム表面電位の指標となるゼータ電位の絶対値は、PEG 脂質の表面濃度に依存して小さくなり、PEG 鎖による固定水和層の形成が示唆された。

リポソームのゼータ電位の絶対値は、共存する塩濃度(イオン強度)の増大によって減少し、グイ-チャップマン理論による表面電位 ψ_x と粒子表面からの距離 x との関係から説明される。

従って、NaCl 濃度を変えてゼータ電位を測定することで、粒子表面からすべり面までの距離 x 、すなわち固定水和層の厚さ (FALT) を求めることができ、リポソームの表面 PEG 脂質濃度に依存して PEG 鎖が形成する固定水和層の厚さが増大していることが示された。

C-5. 脂質分散系製剤の製剤評価法に関する研究 (2) —マイクロエマルジョン経口製剤に関する検討—

カプセル内容物を各試験溶液で希釈した際の平均粒子径と粒子径分布を DLS で測定したところ、蒸留水中の平均粒子径は、先発品 B 26.4 nm に対し、後発品 4 製剤は C 74.8、D 64.5、

E 39.7、F 79.2 nm と大きい傾向が見られた。溶出試験第 1 液、2 液でもほぼ同様の傾向が認められたが、1 製剤では溶出試験第 2 液や人工腸液 FaSSIF に懸濁すると粒子径が大きくなることが分かった。また、人工腸液 FeSSIF に懸濁した後発品 4 製剤の平均粒子径 (5 倍・2.5 倍希釈) は 100~200 nm と顕著に大きくなり、外観の観察結果と一致した。カプセル内容物を蒸留水に懸濁し、0.5 μm 以上の粒子径分布と粗大粒子数を SPOS により測定したところ、後発品 2 製剤では、先発品の約 5 倍、後発品 1 製剤では、約 2.5 倍の粗大粒子数が検出された。

ラットにおける体内動態の比較では、マイクロエマルジョン製剤では、後発製剤で、Cmax や AUC が高くなる傾向が認められ、Tmax が遅い製剤も認められたが、Cmax と AUC に関しては、有意な差は認められなかった。また、代謝物の Cmax や AUC に関しても、明確な差は認められなかった。

C-6. 経皮吸収型製剤等の放出試験法の設定に関する研究、並びに経口固形製剤の溶出試験におけるマウント形成に関わる基礎検討

USP 及び FDA の経皮吸収製剤等における放出試験の実態調査から、米国では、パドルオーバーディスク法が最も多いものの、シリンダー法も匹敵するほどあり、Reciprocating holder も存在した。我が国の、2 製剤における実態調査では、大部分がパドルオーバーディスク法かその変法であり、シリンダー法も使用されていた。実際の試験検討の結果から、テープ剤では、試験法がシリンダー法、パドルオーバーディスク法と変わっても試験結果に大きな差は認められないこと、パドルオーバーディスク法において、テフロン網付き時計皿をディスクに変更すると、やや溶出率が低くなることが示唆された。我が国においては、パドルオーバーディスク法、シリンダー法を採用することとし、放出試験法案を作成した。

溶出試験液における PIV 測定では、パドル法では、PIV システムで撮影するタイミングを、パドルが横を向いている時にあわせて撮影するか、縦を向いているときに撮影するかで、データが異なるため、両方で流速を求めることとした。パドル法、回転バスケット法いずれの場合も、円筒部分では、軸の上下向きに流れが生じ、ベッセル下部の半球部分では、境界部分に渦

を生じながら、周辺部に向かって下向きの渦を生じていた。パドル法では、ベッセル底部の方が流速は早い、回転バスケット法 100 回転になると、よりバスケットに近い部分で流速が速い傾向が認められた。回転バスケット法の 50 回転では液の動きは遅く、回転バスケット 100 回転ではじめてパドル法に匹敵する試験液の動きが得られることが明らかとなった。

D. 考察

D-1. 難溶性薬物の溶出試験における界面活性剤の可溶化能に関する研究

ソファルコン錠の場合には、PS と SDS の添加量と溶出挙動は比較的類似しており、両界面活性剤間で可溶化能に差はないと思われた。

PS と比較して、SDS の可溶化能が高い事例が多いが、医薬品によっては大きな差が無い場合があることが示唆された。また、ソファルコンは TC への取り込みが弱い医薬品であることが示唆された。

D-2. 溶出試験に使用されるドデシル硫酸ナトリウムの品質に関する研究

難水溶性の化合物を有効成分とするアネトールトリチオン錠、イプリフラボン錠及び酢酸コルチゾン錠について検討を行ったところ、SDS の代わりに STS(C₁₄)を適用した場合、より高い溶出率をもたらすことが確認され、SDS のアルキル鎖の純度が溶出に影響を及ぼす可能性が示唆された。

D-3. 脂質分散系製剤の製剤評価法に関する研究 (1) -リポソーム製剤のガイドラインに関する検討-

FDA のガイドラインで推奨されている特性の中には必ずしも広く認められた定量・評価方法が無い特性も含まれており、さらなる検討が必要であると思われる。また、薬物動態では、封入薬物や脂質組成などリポソーム組成が標準製剤と全く同一で、粒子径も同等、かつ同じ薬物封入方法で製造された試験製剤について、遊離と封入薬物を分離して測定する意義がどれほどあるのか、情報の蓄積と検討が必要と思われる。

D-4. PEG リポソーム製剤の物性評価技術に関する検討

PEG 修飾リポソームのゼータ電位測定が、リポソーム表面に形成される PEG 鎖水和層の厚さの評価として有用であることが確認できた。しかし、本法はあくまでも間接的な方法であり、PEG 修飾リポソームの表面膜水和状態や血漿タンパク質との相互作用の変化などを直接測定し、FALT との相関を検討する必要がある。また、リポソームの PEG 修飾法として post insertion 法への適用も今後の課題と思われる。

D-5. 脂質分散系製剤の製剤評価法に関する研究 (2) -マイクロエマルジョン経口製剤に関する検討-

水に分散させると、透明な溶液になるもの、白濁するもの、全体的に青白く濁るなど、視覚的に差が見られ、粒子径も若干異なることが確認された。これは、製剤間で添加剤が異なるためと思われ、製剤によっては、完全にマイクロエマルジョン状態にはならず、エマルジョンに近い状態、もしくはマイクロエマルジョンとの混合状態にあるためではないかと推察された。しかし、製剤間では、ラットによる AUC や C_{max} に差が認められなかった理由として、基本的には同じ種類の界面活性剤が使われていること、ある程度小さい粒子径の均一な分散溶液となっていることから、AUC や C_{max} に影響するほど薬物吸収部位での挙動に違いが無かったものと考えられる。

D-6. 経皮吸収型製剤等の放出試験法の設定に関する研究、並びに経口固形製剤の溶出試験におけるマウント形成に関わる基礎検討

局所皮膚適用製剤の生物学的同等性ガイドラインでは膜透過試験が記載されており、フランツの拡散セルの適用があることから、試験法への取組みも考えられ、今後の課題である。当面、放出試験法に関しては溶出試験装置を準用できる方法に絞ることで対応した。

溶出試験液の PIV 測定では、パドル法では、撮影ごとに、ベクトルの向きも速さも刻一刻と変わり、全体として大きなうねりを生じていた。むしろこの流れの変動が製剤の崩壊等には有効に働くと思われ、速度の平均値ではこの変動を表すことができなかった。回転バスケット法の場合には、一枚ごとのベクトルの向きや、速さの変動は少なく、安定した液の流れを生じていることが示唆された。

E. 結論

E-1. 難溶性薬物の溶出試験における界面活性剤の可溶化能に関する研究

ソファルコン錠に関しては、PS と SDS ではいずれの試験液についても大きな差が見られず、活性剤濃度によっては PS の方が可溶化能は高いことが明らかとなった。また、TC については非常に可溶化能が低いことが示された。今後更に異なる特性の医薬品で情報を蓄積する必要があると思われる。

E-2. 溶出試験に使用されるドデシル硫酸ナトリウムの品質に関する研究

アネトールトリチオン錠、イプリフラボン錠及び酢酸コルチゾン錠用い、溶出試験の結果に影響を及ぼすドデシル硫酸ナトリウム (SDS) の品質について検討を行ったところ、SDS に混在するテトラデシル硫酸ナトリウム (STS) が溶出挙動に影響を及ぼすことが明らかとなった。また、市販 SDS の全てから STS 検出され、医薬品によっては SDS 純度に配慮すべきであると思われる。

E-3. 脂質分散系製剤の製剤評価法に関する研究 (1) -リポソーム製剤のガイドラインに関する検討-

我が国においても、リポソーム製剤など特殊な製剤に対しては、個別にガイダンスを提示するか、現行の BE ガイドラインへの追記をするか、製品ごとの対応が適切か、検討していく必要がある。今後、”ドキシソルピシン塩酸塩に関するドラフトガイダンス“に記載された推奨事項に関して、詳細に検討することが契機となると思われる。

E-4. PEG リポソーム製剤の物性評価技術に関する検討

PEG 修飾リポソームのゼータ電位測定結果に、拡散電気二重層の厚さと電解質濃度との関係を表すグイ-チャップマンの理論を適用して、PEG 鎖による表面固定水和層の厚さの評価を行った。その結果、表面 PEG 脂質濃度に依存した固定水和層の厚さの増大が確認され、PEG 修飾リポソームの表面 PEG 層の評価方法としてゼータ電位測定の有用性が示された。

E-5. 脂質分散系製剤の製剤評価法に関する研究 (2) -マイクロエマルジョン経口製剤に関

する検討-

市販マイクロエマルジョン製剤間では、外観や粒子径等の物理化学的性質に明らかな違いがあるものの、ラットの体内動態試験の結果では、是非同等性を示すものではなかった。

E-6. 経皮吸収型製剤等の放出試験法の設定に関する研究、並びに経口固形製剤の溶出試験におけるマウント形成に関わる基礎検討

諸外国の試験法の調査や、我が国での規格試験法の実態調査を通して、経皮吸収型製剤、皮膚適用製剤の放出試験法案を作成した。今後、さらにブラッシュアップして確立した試験方法とする必要がある。

溶出試験液の PIV 測定では、パドル法と、回転バスケット法における試験液の流速を求めたところ、回転バスケット法の 50 回転では、試験液の流れは遅く、回転バスケット法の 100 回転では、パドル法の 100 回転よりは遅いものの、回転バスケットの 50 回転時の 3~10 倍の速度となった。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 川口正美、梶村計志、田口修三：トコフェロールニコチン酸エステルカプセルにおける溶出挙動の経時変化に関する検討、医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス、42、149-155(2011).
- 2) 四方田千佳子、ジェネリック医薬品を語るための知識(2)、ファーマテクジャパン、26、909-913(2010)
- 3) 四方田千佳子、後発医薬品の品質検証はどう行われているのか、月刊薬事、52、1457-1464(2010)
- 4) 四方田千佳子、柴田寛子、ジェネリック医薬品を語るための知識(3)、ファーマテクジャパン、26、1861-1867(2010)

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

難溶性薬物の溶出試験における界面活性剤の可溶化能に関する研究

分担研究者 岸本清子 東京都健康安全研究センター 主任研究員

分担研究者 四方田千佳子 国立医薬品食品衛生研究所 室長

（研究要旨）我が国の生物学的同等性試験では、難溶性薬物において、ポリソルベート 80 のみの添加を認めてきたが、今後、一定条件の下にその他の界面活性剤の添加が容認されることとなった。そこで、難溶性薬物について、界面活性剤の種類と濃度が溶出性に及ぼす影響を再検討した。溶出性に pH 依存性がある酸性医薬品であるソファルコン錠について、pH4.0、pH6.8 及び水の試験液に、界面活性剤としてドデシル硫酸ナトリウム（SDS）、ポリソルベート 80（PS）及びタウロコール酸ナトリウム（TC）の濃度を変化させて添加し、溶出試験を実施した。

その結果、ソファルコン錠に関しては、SDS と PS で、溶出挙動に大きな差は認められず、SDS の方が可溶化能が高いと考えられてきたことが、医薬品によっては大きな差が見られず、活性剤濃度によっては PS の方が可溶化能は高いということが明らかとなった。また、TC については可溶化能が低いことが再確認された。

A. 研究目的

我が国の後発医薬品が、より安心して消費者に受け入れられるためには、先発医薬品に対して、有効性・安全性が同等であるという保証が重要である。そのためには、同一性調査の基に、品質規格という理化学的な同等性、臨床的な効力の同等性（生物学的同等性）が担保されなくてはならない。

後発医薬品の申請時に添付すべき生物学的同等性の資料に関しては、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」¹⁾ が出されており、その中で溶出試験は生物学的非同等性を防ぐための有効な試験法と位置付けられている。我が国のガイドラインでは溶出試験を大きく活用しており、後発医薬品の同等性を担保する上で、極めて重要であるため、そのさらなる適切な活用を目指して、産官学からなる溶出試験のワーキンググルー

プで議論を繰り返し、生物学的同等性試験の改訂に向けた作業が進行中である²⁾。

その中で、ガイドラインでは難溶性薬物には界面活性剤としてポリソルベート 80 のみの使用が認められてきており、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに関する質疑応答集（Q&A）Q-52」には、「難溶性薬物の溶出試験に用いられる界面活性剤の種類は、ラウリル硫酸ナトリウムはリン酸緩衝液と相互作用を起こす恐れがあったため用いないこととし、ポリソルベート 80 のみとした。」と記載されている。しかし、試験液中のポリソルベート 80 が製剤中の添加剤と相互作用して溶出挙動に影響するなど、ポリソルベート 80 を使用することが適切でない場合がある³⁾ ことから、ポリソルベート 80 以外の界面活性剤の使用が認められることとなった。しかし、処方変更ガイドラインや含量違いのガイドラ

インではヒトによる BE 試験を行わないことが認められる場合があるため、SDS のような可溶性の高い界面活性剤添加により溶出挙動の同等性を評価することには強い懸念があった。そこで、ポリソルベート 80 以外の界面活性剤の添加量にあたっては、薬物の溶解度はポリソルベート 80 添加時よりも大きくなることを避けることという条件が付された。従って、ガイドライン改訂後は、界面活性剤の種類は限定されないが、各ガイドラインに規定されているポリソルベート 80 の許容添加濃度における薬物の溶解度を超えるような界面活性剤の添加は認められないこととなる。

本研究では、難溶性医薬品であり、溶出性に pH 依存性があるソファルコン錠⁴⁾について、従来より使用が認められていたポリソルベート 80 (PS) 及び新規に利用が可能となるドデシル硫酸ナトリウム (SDS) と、生体内の界面活性剤として消化管内モデル液⁵⁾ に使用されているタウロコール酸ナトリウム (TC) の溶出試験における添加効果について検討した。

B. 研究方法

1. 製剤

ソファルコン錠 50mg として、ソロン錠 50 を試験製剤として用いた。

2. 界面活性剤

ドデシル硫酸ナトリウム (SDS) は、和光純薬工業株式会社製 SDS in pellet 研究用、ポリソルベート 80 は、和光純薬工業株式会社製 生化学用、タウロコール酸ナトリウムは、和光純薬工業株式会社製 特級を使用した。

3. 試験液

溶出試験用 pH4.0 及び pH6.8 の試験液は、関東化学株式会社製 製剤安定性試験用試薬を用いて調製した。試験液の脱気条件は、50℃、2 時間加温とした。

3. 標準試薬

溶出試験の計算に用いる標準試薬として、ソファルコンは、和光純薬工業株式会社製の薬理研究用試薬を使用した。

4. 溶出試験

医療用医薬品品質情報集 (局外規第 3 部、通称オレンジブック) に従い⁴⁾、溶出試験を実施した。試験液の採取は、品質再評価で定められた時間⁶⁾で行い、3 時間までとした。また、溶出率は全て n=6 の平均値とした。

なお、ソファルコン錠 50mg の公的溶出規格は試験液に 0.25%ポリソルベート 80 の溶出試験第 2 液溶液 900mL を用い、パドル法 100 回転で試験を行うとき、溶出率は 60 分後に 75%以上である。

5. 溶出試験装置

溶出試験装置として、株式会社大日本精機製 全自動溶出試験機 RT-3std、紫外可視分光光度計は島津製作所製 UV-1600 を使用した。

C. 研究結果

1. pH4.0 における界面活性剤濃度と溶出性の関係

ソファルコン錠 50mg について、pH4.0 の試験液に PS、SDS 又は TC の濃度を変化させて添加し、溶出試験を実施した。また、PS 及び SDS の 60 分後の溶出率を界面活性剤濃度に対してプロットした図を示した。(図 1)

PS 及び SDS では溶出性にほとんど差が見られず、0~2.0%の範囲で徐々に溶出率が増加した。また、すべての濃度について 60 分後の溶出率を比較したところ、SDS と PS 間でほとんど差が認められなかった。TC では、1%添加溶液について同様の試験を実施したが、ほとんど溶出の増加が認められなかった。

2. pH6.8 における界面活性剤濃度と溶出性の関係

同様に、pH6.8 の試験液に、PS を 0~0.35%、SDS を 0~0.2%、TC を 0~0.2%添加し溶出試験

を実施した。また、PS 及び SDS の 60 分後の溶出率を界面活性剤濃度に対してプロットした図を示した。(図 2)

PS については、添加濃度が低いところから溶出率が高くなるが、SDS は 0.05%の溶出率が 0%と変わらず、0.1%で急激な増加が見られた。これは SDS の臨界ミセル濃度付近であると考えられる。また、TC 添加では、0.1%と 0.2%で若干差が見られるものの無添加の場合と同様に溶出率は低かった。

3. 水における界面活性剤濃度と溶出性の関係

水の試験液に、PS を 0~0.35%、SDS を 0~0.5%、TC を 0.1%添加して溶出試験を実施した。また、PS 及び SDS の全ての添加濃度における 60 分後の溶出率を界面活性剤濃度に対してプロットした図を示した。(図 3)

PS については、pH6.8 の場合と同様に低濃度から溶出率が高くなるが、SDS では 0.05%から 0.2%までの添加時には、溶出率が 0%(水)の溶出率よりもかえって低くなる傾向が見られ、0.25%添加で急激な増加が見られた。また、TC の添加では無添加の場合と若干差が見られるもののほとんど溶出率の増加は見られなかった。

D. 考 察

ソファルコンはその物理化学的性質から⁴⁾、pH4.0 での荷電状態が小さく溶解度は最も低いことから、pH4.0 では 1 オーダー高い濃度の界面活性剤が必要であった。

界面活性剤の臨界ミセル濃度は、図 4 に示すようにそれぞれ大きく異なっている。SDS では水では 0.23%、0.02MNaCl 中では 0.11%、0.1MNaCl 中では 0.04%へと減少する。ポリソルベートでは、イオン強度の増加によってそれほど大きな変化は無く、水中で 0.0013%、0.1NHCL 中で 0.00082%と報告されている。タウロコール酸では、水中で 0.42%で、イオン性界面活性

剤なのでイオン強度で若干低下すると考えられるがデータとしては見いだせなかった。

ソファルコン錠の場合には、PS と SDS の添加量と溶出挙動は比較的類似しており、両界面活性剤間で可溶化能に差はないと思われた。

PS と比較して、SDS の可溶化能が高い事例が多いが^{7,8)}、医薬品によっては大きな差が無い場合があることが示唆された。ただし、製剤処方中に PS が配合されていることもあり、今後、ソファルコンの可溶化能そのものの比較も試みることでより明確な結果を得る必要がある。

水の試験液に CMC 以下の濃度の SDS が添加された系では、かえって溶出率が減少する傾向が見られた。類似の報告が、メキタジンと相互作用を起こすことで報告されているが⁹⁾、酸性薬物のソファルコンとの相互作用は考えにくいことから、添加剤との相互作用を生じて、溶出が低下しているのではないかとと思われる。

TC では、1%と CMC 以上の濃度を添加したにも関わらず、いずれの試験液中でも溶出率の明らかな増加は認められなかった。TC の可溶化能は非常に低いことが報告されており¹⁰⁾、医薬品の種類によって、例えばインドメタシンとフェニルブタゾンでは、可溶化の状況が大きく変わることも報告されている¹¹⁾。詳細は検討は必要であるが、ソファルコンは TC への取り込みが弱い医薬品であることが示唆された。

界面活性剤と医薬品の相互作用は、医薬品の種類によって大きく異なることが推測され、今回は酸性薬物で、0.25%と低濃度の PS で規格設定可能な製剤を取り上げた。

今後更に異なる医薬品で検討を加えると共に、SDS に関しても、医薬品添加剤との相互作用が示唆されていることを考慮すると^{12,13)}、原薬に対する可溶化との関連もあわせて検討する必要があると思われる。

E. 結 論

ソファルコン錠 50mg について、pH4.0、pH6.8 及び水の試験液に、界面活性剤として SDS、PS 及び TC の濃度を変えて添加し、溶出試験を実施した。その結果、これまで SDSの方がPSよりも一般的に可溶化能が高いと考えられていたが、ソファルコン錠に関しては、PS と SDS ではいずれの試験液についても大きな差が見られず、活性剤濃度によっては PSの方が可溶化能は高いということが明らかとなった。また、TC については非常に可溶化能が低いことが示された。今後更に異なる特性の医薬品で情報を蓄積する必要がある。

F. 参考文献

- 1) 厚生省医薬安全局審査管理課長通知：後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて、医薬審第487号，平成9年12月22日。
- 2) 第10回医薬品品質フォーラム講演要旨集 生物学的同等性試験ガイドラインの改訂に向けて (2010)
(発表スライド掲載：医薬品品質フォーラム HP、<http://www.nihs.go.jp/drug/PhForum/>)
- 3) 妹崎元他、溶出試験液中のポリソルベート 80 が製剤の溶出性に及ぼす影響、薬剤学、62、95-104(2002)
- 4) 厚生労働省医薬食品局審査管理課，医療用医薬品品質情報集，平成13年1月版，P.54,70,94.
- 5) M. Marques: Dissolution Technologies, 16, May (2004)
- 6) 厚生省医薬安全局審査管理課長通知：医療用医薬品の品質に係る再評価の予試験について、医薬審第599号，平成10年7月15日。
- 7) C.Liu, et al., J. Chem. Eng. Data, Solubility of Rofecoxib in the Presence of Aqueous Solutions of Glycerol, Propylene Glycol, Ethanol, Span 20, Tween 80, and Sodium Lauryl Sulfate at (298.15, 303.15, and 308.15) K, 50, .2061-2064 (2005)

- 8) K. Kawakami, et al., Y. Ida, Solubilization behavior of a poorly soluble drug under combined use of surfactants and cosolvents, *Eur. J. Pharm. Sci.* 28, 7-14 (2006).
- 9) A. Kulicke W-M, Influence of Surfactants over the Dissolution of Mequitazine, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 23,717-719(1997)
- 10) S.Chakraborty, et al., of solubilization characteristics of different surfactants for carvedilol phosphate as a function of pH, *J. Colloid Interface Sci.*, 335, 242-249(2009)
- 11) M. Tripathi, et al., Effect of cholic and deoxycholic acid conjugates on solubility and dissolution of indomethacin and phenylbutazone, *Int. J. Pharm.*, 67, 207-209(1991)
- 12) B. Abrahamsson, et al, Evaluation of Solubilizers in the Drug Release Testing of Hydrophilic Matrix Extended-Release Tablets of Felodipine. *Pharmaceutical Research*, 11(8), 1093(1994)
- 13) A. Kulicke W-M, et al., Rheological characterization of the dilatant flow behavior of highly substituted hydroxypropylmethylcellulose solutions in the presence of sodium lauryl sulfate, *Colloid Polym. Sci.*, 276, 617-626(1998)

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

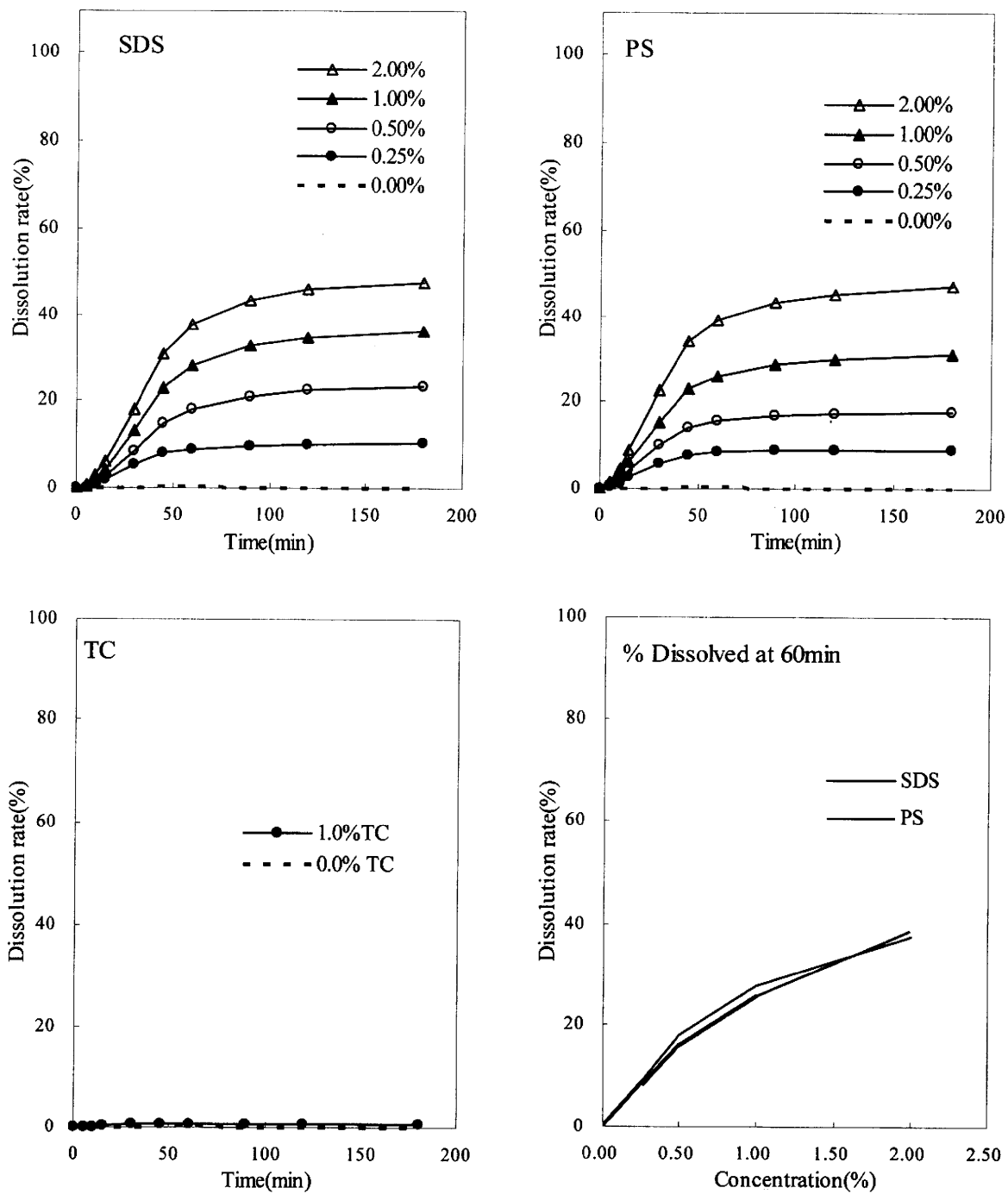


図1 pH4.0の試験液における
ソファルコンの溶出性と界面活性剤濃度の関係

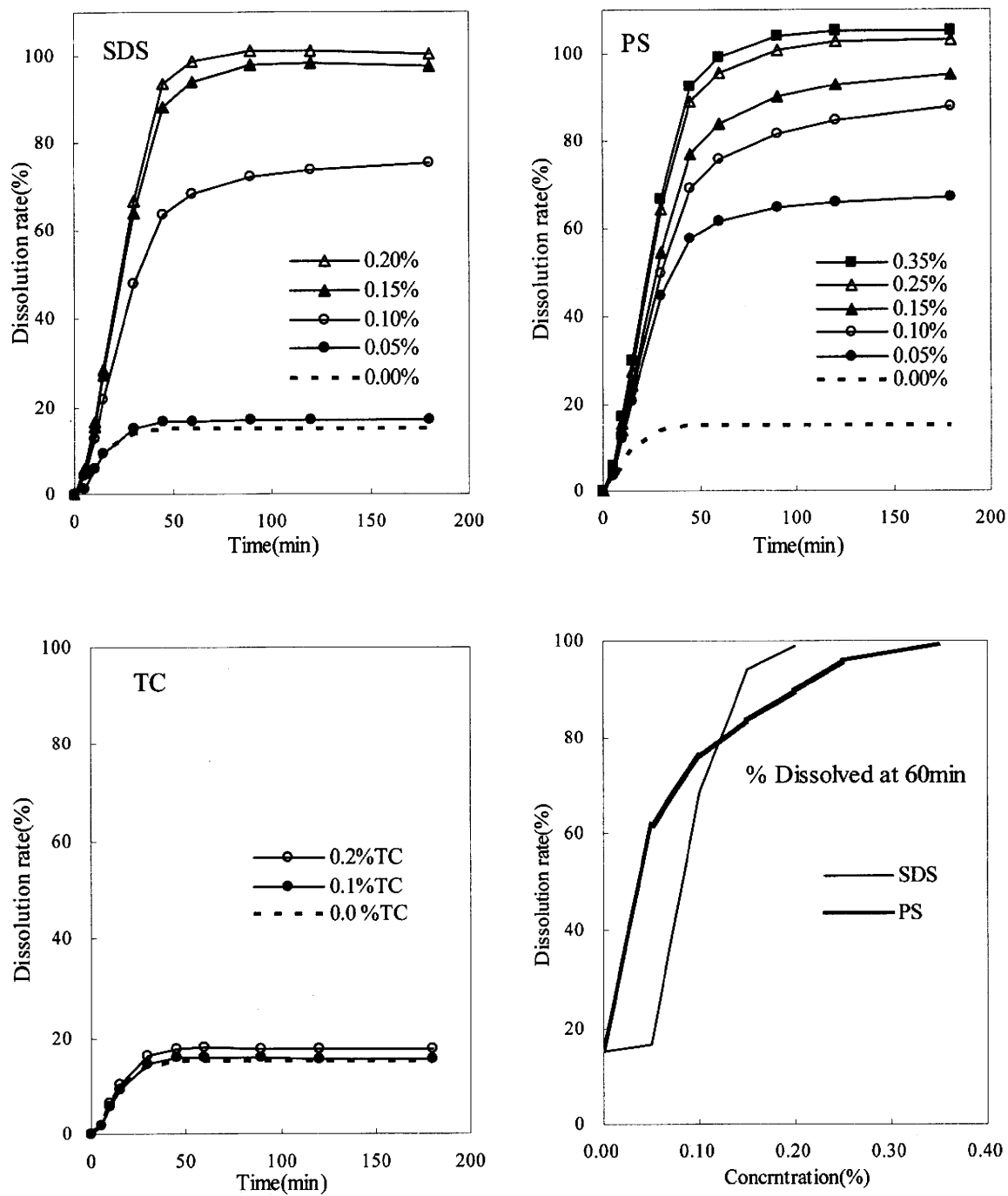


図2 pH6.8の試験液における
ソファルコンの溶出性と界面活性剤濃度の関係

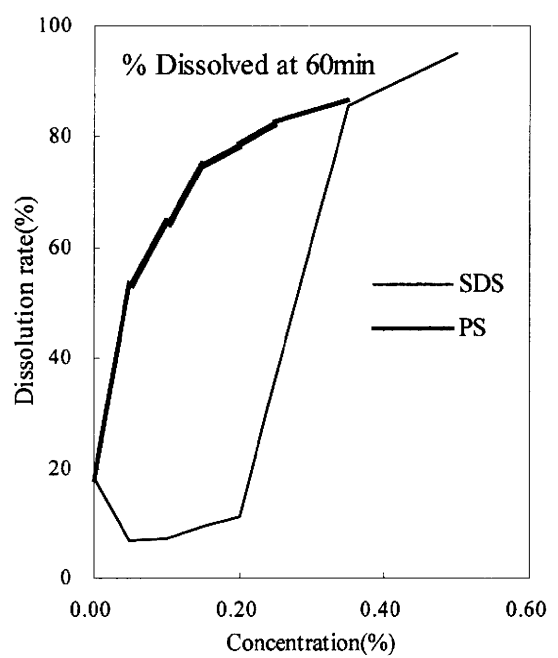
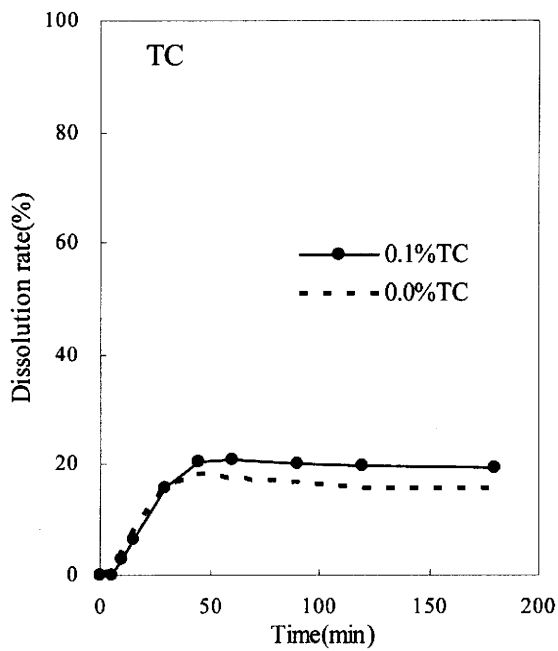
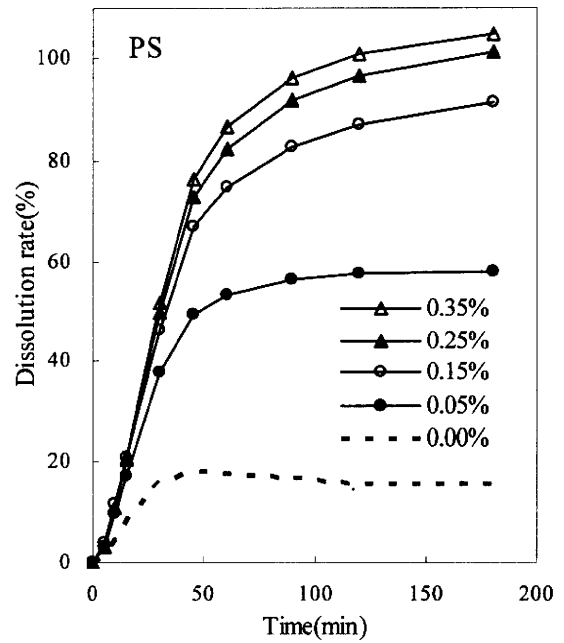
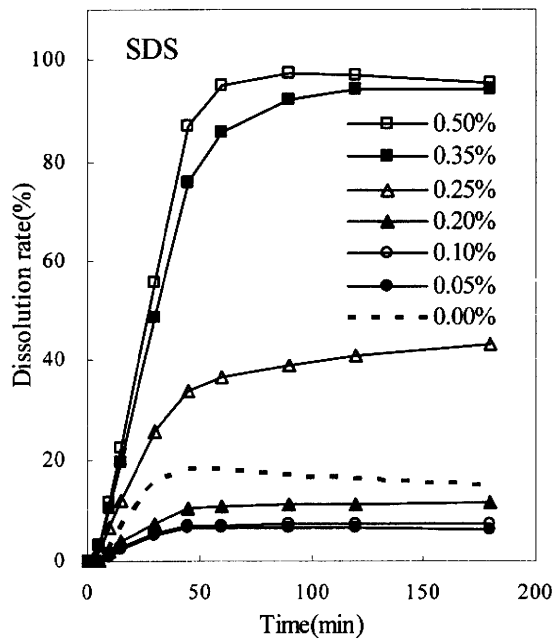


図3 水の試験液における
ソファルコンの溶出性と界面活性剤濃度の関係

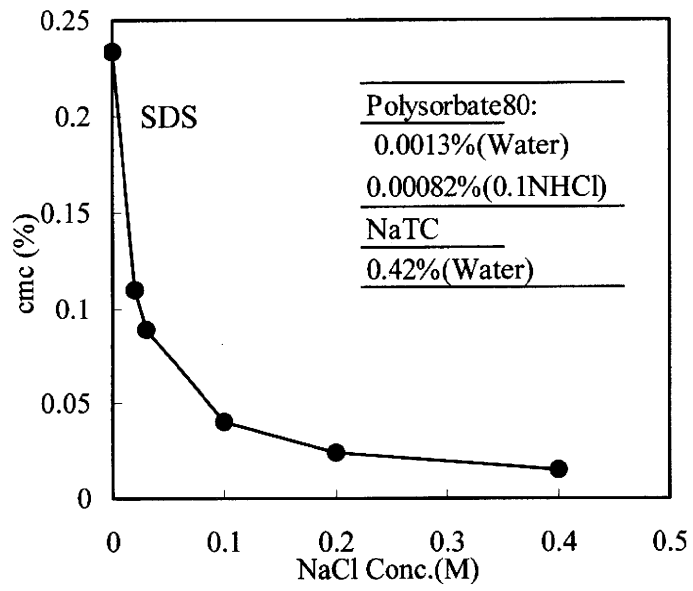


図4 SDSにおける臨界ミセル濃度とNaCl濃度の関係と
PS、TCの臨界ミセル濃度

溶出試験に使用されるドデシル硫酸ナトリウムの品質に関する研究

—混在するアルキル硫酸ナトリウムの影響—

分担研究者 梶村計志 大阪府立公衆衛生研究所 主任研究員

研究協力者 川口正美 大阪府立公衆衛生研究所 主任研究員

（研究要旨）溶出試験の結果に影響を及ぼすドデシル硫酸ナトリウム（SDS）の品質について検討を行った。アネトールトリチオン錠、イプリフラボン錠及び酢酸コルチゾン錠について 3 種類の SDS を用い、溶出試験を行ったところ、使用する SDS により溶出挙動が異なることが確認された。高い溶出率をもたらす SDS には、テトラデシル硫酸ナトリウム（STS）が約 25%程度含まれており、STS を用いた検討から、混在する STS が溶出性に影響を及ぼすことが明らかとなった。

市販の SDS に混在する他のアルキル硫酸ナトリウムを分析したところ、全ての SDS から STS が検出された。しかし、大多数の SDS では、その組成比が 1%以下であった。SDS に混在する 1%以下の STS は、アネトールトリチオン錠、イプリフラボン錠及び酢酸コルチゾン錠の溶出挙動にほとんど影響を及ぼさないことが確認された。

A. 研究目的

内服固形製剤の品質を一定の水準に保つことを目的とした品質再評価事業により、我が国で流通する多くの医療用医薬品に対して新たに溶出試験が設定された。溶出試験は、定められた時間内に溶け出す有効成分の量を溶出率として計測する製剤試験であるが、製剤間の著しい生物学的非同等性を防ぐことを目的のひとつとする¹⁾。

品質再評価では、試験液に溶けにくい難水溶性の医薬品に対し、界面活性剤（ポリソルベート 80 又はドデシル硫酸ナトリウム（SDS））を最大 5w/v%まで使用することが認められた²⁾。2009 年度末までに品質再評価が終了している製剤規格のうち、約 6%のものに界面活性剤を使用した溶出試験が設定されている。この様に、溶出試験に使用される界面活性剤は、難水

溶性の有効成分を溶出させるために用いられているが、小和田らは、試験に使用する SDS により、溶出挙動が大きく異なる事例について報告している³⁾。

SDS は、分子量 288.38、炭素数 12 の陰イオン系界面活性剤であるが、滑沢剤や崩壊剤の用途で製剤原料としても用いられる⁴⁾（図 1）。現在市場には、多数の試薬メーカーが製造した、様々な規格の SDS が流通しており、溶出試験に使用される SDS の種類も多岐にわたる。SDS の品質により、溶出性に影響を及ぼすことも予測される。

本研究では、販売者が異なる SDS を用いた溶出試験をアネトールトリチオン 12.5mg 錠、イプリフラボン 200mg 錠及び酢酸コルチゾン 25mg 錠について実施し、試験結果に影響を及ぼす SDS の品質について検討を行った。

B. 研究方法

1. 製剤

アネトールトリチオン 12.5mg 錠（アテネン
トール錠 12.5mg）、イプリフラボン 200mg 錠
（オステン錠 200mg）及び酢酸コルチゾン 25mg
錠（コートン錠 25mg）を試験製剤として用い
た。

2. ドデシル硫酸ナトリウム（SDS）

市販されている 13 種類（販売者 8 社）の SDS
を試験に使用した。

3. 標準品

アネトールトリチオンは、和光純薬工業株
式会社製の薬理研究用試薬を使用した。イプリ
フラボンは、ALDRICH 社製のものを、酢酸コル
チゾンは、東京化成工業株式会社製のものを
使用した。

4. 溶出試験

医療用医薬品品質情報集（オレンジブック）
に従い^{5,6,7)}、溶出試験を実施した。試験液の
採取は、品質再評価で定められた時間²⁾で行い、
溶出率が 85%以上に達した時点で試験を終了
した。また、溶出率は全て n=6 の平均値とした。

なお、各製剤の試験で使用される SDS の濃度
は、以下の通りである。アネトールトリチオン
12.5mg 錠：3w/v%、イプリフラボン 200mg 錠：
2w/v%、酢酸コルチゾン 25mg 錠：0.3w/v%。

5. 溶出試験装置

全自動溶出試験機（株式会社大日本精機社
製：RT-3std）又は半自動溶出試験器（株式会
社日本分光社製：DT-810 フラクションシステ
ム）を使用した。なお、試験液の脱気条件は、
45℃、2 時間とした。

6. 純度試験、水分含量の測定、総アルコール量 の測定

第 15 改正日本薬局方（局方）医薬品各条（ラ
ウリル硫酸ナトリウム）に従い⁴⁾、純度試験、
水分含量及び総アルコール量の測定を実施し

た。

7. アルキル硫酸ナトリウム組成の分析

アルキル硫酸ナトリウム組成の分析は、SDS、
テトラデシル硫酸ナトリウム（STS (C₁₄)）及び
ヘキサデシル硫酸ナトリウム（SHS (C₁₆)）につ
いて、Nakamura らの方法に準じて行った⁸⁾。

試料溶液の調製は、以下の通りである。試
料約 1g を精密に量り、メタノール/水混液
（85:15）50mL を加え、10 分間振り混ぜた後、メ
タノール/水混液（85:15）を加えて正確に
100mL とし、試料溶液とした。

HPLC の分析条件は以下の通りである。

装置：株式会社島津製作所製 LC-10AD_{vp} シリー
ズ、検出器：示差屈折率検出器（RID-10A）

カラム：L-column ODS（5 μm, 4.6mm × 150mm）、

カラム温度：45℃、注入量：30 μL

移動相：メタノール/1mol/L 塩化ナトリウム溶
液=85:15、流速：0.8mL/min

アルキル硫酸ナトリウムの組成比は、
SDS (C₁₂)、STS (C₁₄) 及び SHS (C₁₆) に相当す
るピーク面積の合計値を 100.00% とし、それ
ぞれのピークの面積百分率から算出した。

8. 試薬

STS (C₁₄) 及び SHS (C₁₆) は、ワコーケミカル株
式会社製を使用した。その他の試薬は全て、和
光純薬工業株式会社製の特級又は LC/MS 用を
用いた。

C. 研究結果

1. ドデシル硫酸ナトリウム（SDS）の違いによ る溶出挙動への影響

販売者が異なる 3 種類の SDS（SDS-A, B, C）
を使用し、アネトールトリチオン 12.5mg 錠、
イプリフラボン 200mg 錠及び酢酸コルチゾン
25mg 錠の溶出試験を実施した（図 2）。試験
に使用する SDS の違いにより、溶出挙動に差が
認められた。各製剤とも、SDS-B を使用した時

の溶出率が、他の SDS を適用した場合より全般に高い値を示した。SDS-A 又は SDS-C を使用した時の溶出挙動は各製剤とも、類似していた。

2. SDS-A, B, C の純度試験、水分含量及び総アルコール量の測定

局方に従い、SDS-A, B, C の純度試験、水分含量及び総アルコール量の測定を行った(表 1)。各 SDS の試験結果は全て、局方の規格に適合していた。

SDS-B は、純度試験の硫酸ナトリウム及び未反応アルコール含量が他と比較して高かった。また、水分含量も同様に、若干高い値を示した。しかし、これらの試験結果は全て、局方の規格上限値を大きく下回っていた。

3. SDS-A, B, C のアルキル硫酸ナトリウム組成の分析

SDS は、局方の医薬品各条で「主として SDS からなるアルキル硫酸ナトリウムである。」とされている⁴⁾。そこで、SDS -A, B, C 中に混在するテトラデシル硫酸ナトリウム(STS : C₁₄)、ヘキサデシル硫酸ナトリウム(SHS : C₁₆)を分析し、組成比を比較した(表 2)。アルキル硫酸ナトリウムの組成比は、各 SDS により大きく異なっていた。SDS-B には、SDS (C₁₂) 以外に、STS (C₁₄) 及び SHS (C₁₆) に相当するピークが確認され、その組成比はそれぞれ 26.31%、6.95%であった(図 3)。SDS-A 及び SDS-C にも STS (C₁₄) に相当するトレース程度のピークが認められたが、SDS-B のものと比較し、明らかに小さかった。

4. STS (C₁₄) を用いた溶出試験

各製剤の溶出試験に使用される SDS (SDS-A) と同濃度の STS (C₁₄) を用いた試験をアネトールトリチオン錠、イプリフラボン錠及び酢酸コルチゾン錠について行い、溶出挙動を比較した。

各製剤とも、STS (C₁₄) を使用した方が SDS を

用いた場合より、全般に高い溶出率を示した(図 4)。各試験液採取時間における溶出率の最大の差は、アネトールトリチオン錠及びイプリフラボン錠が約 15%、酢酸コルチゾン錠が約 12%であった。

5. 市販 SDS の分析(アルキル硫酸ナトリウム組成)

SDS-A, B, C 以外の市販の 10 種類の SDS (SDS-D, E, F, G, H, I, J, K, L, M) について、アルキル硫酸ナトリウムの分析を行い、組成比を比較した(表 3)。全ての SDS に STS (C₁₄) に相当するピークが確認され、その組成比は、0.04 ~ 24.42%であった。SHS (C₁₆) は、SDS-G 及び SDS-K から検出された。また各試料における、SDS (C₁₂) の組成比は、SDS-K を除き、97.00% 以上であった。

6. SDS に微量に混在する STS (C₁₄) の溶出挙動への影響

市販の多くの SDS に混在する微量の STS (C₁₄) が溶出挙動に及ぼす影響について検討した。SDS (SDS-A) に STS (C₁₄) を 1w/w% 又は 3w/w% の割合で混合したものを使用し、溶出試験を実施した(図 5)。STS (C₁₄) を 1w/w% 混合した SDS を使用した時の溶出率は、各製剤とも混合しない場合と類似しており、溶出挙動への影響は特に認められなかった。アネトールトリチオン錠及びイプリフラボン錠では、STS (C₁₄) を 3w/w% の割合で混合した時も同様であり、溶出挙動への影響は、ほとんど確認できなかった。

しかし、酢酸コルチゾン錠では、STS (C₁₄) を 3w/w% 混合した SDS を使用した時、全般に溶出率がわずかに高くなり、溶出挙動への若干の影響が認められた。

D. 考察

品質再評価事業では、難水溶性の医薬品に

対し、界面活性剤を使用することが認められた。ドデシル硫酸ナトリウム (SDS) は、第2選択の界面活性剤であり、第1選択のポリソルベート 80 を 5w/v% (最大使用濃度) 添加しても規定時間内に溶出率が 85%に達しない、難水溶性の医薬品に対して適用される²⁾。小和田らは、溶出試験に使用する SDS の違いにより、溶出挙動が異なる事例について報告している³⁾。今回の著者らの検討でも、同様の結果が認められた。販売メーカーが異なる 3 種類の SDS を使用し、有効成分が違う 3 種類の医薬品について溶出試験を実施したところ、全ての製剤に対して、高い溶出率をもたらす SDS が確認された。

局方で SDS は、「主として SDS からなるアルキル硫酸ナトリウムである。」とされている⁴⁾。溶出試験に使用される SDS には、他のアルキル硫酸ナトリウムが混在している可能性が示唆された。そこで、混在する可能性があるアルキル硫酸ナトリウムを分析し、組成比を比較した。各製剤に対して高い溶出率をもたらす SDS には、テトラデシル硫酸ナトリウム (STS (C₁₄)) 及びヘキサデシル硫酸ナトリウム (SHS (C₁₆)) が高い割合で混在していた。STS (C₁₄) の溶出挙動に及ぼす影響について検討したところ、SDS と比較し、アネトールトリチオン錠、イプリフラボン錠及び酢酸コルチゾン錠に対して、より高い溶出率をもたらすことが明らかとなった。

STS (C₁₄) が SDS と比較し、より高い溶出率をもたらした原因は、アルキル鎖の長さ起因している可能性がある。界面活性剤は、親水性基と親油性基を有する両親媒性化合物であるが、アルキル硫酸塩の場合、アルキル鎖が親油性基に、硫酸塩が親水性基に相当する⁹⁾。親油性基であるアルキル鎖が長い程、より親油性が高くなることが明らかとなっており⁹⁾、

STS (C₁₄) が高い割合で混在することにより、より親油性が高くなり、難水溶性の医薬品に対して、高い溶出率をもたらした可能性がある。

溶出試験の結果に差違が認められた 3 種類の SDS について、局方試験を実施したところ、試験結果に若干の差が認められた。しかし各試験項目とも、局方の規格上限値を大きく下回っており、溶出挙動に及ぼす影響との強い関連性を示唆することはできなかった。また局方では、総アルコール量の定量試験が設定されているが、塩酸で加水分解した後、液-液分配を行い、分解物全体の質量をアルコール量として算出するため、SDS 以外のアルキル硫酸ナトリウムが混在していても、同様に計測されてしまう。局方の試験結果だけでは、溶出性に影響を及ぼす SDS の品質を見極めることは難しい。

現在、多くの試薬メーカーから様々な規格の SDS が販売されている。市販の SDS について、混在する可能性があるアルキル硫酸ナトリウムの分析を行ったところ、全ての SDS から STS (C₁₄) が 0.1~26.3%の割合で検出された。SDS に高い割合で混在する STS (C₁₄) は、溶出挙動に影響を及ぼす可能性がある。溶出試験に使用する SDS は、アルキル硫酸ナトリウム組成を事前に確認し、試験に適用しなければならない。

今回アルキル硫酸ナトリウムの組成比を確認した SDS では、STS (C₁₄) の組成比が 1%以下のものが多かった。そこで、微量の STS (C₁₄) が溶出挙動に及ぼす影響について検討した。その結果、1%程度の混在比であれば、アネトールトリチオン錠、イプリフラボン錠及び酢酸コルチゾン錠の溶出挙動には、ほとんど影響を及ぼさないことが確認された。

本研究では、難水溶性の化合物を有効成分とするアネトールトリチオン錠、イプリフラ