

ジェネリック医薬品を語るための知識

最近の動向から(2)

Essential knowledge to talk on generic drugs
- Recent report (2) -

国立医薬品食品衛生研究所
四方田千佳子
CHIKAKO YOMOTA
National Institute of Health Sciences

1. ジェネリック医薬品品質情報検討会において特に取り上げられた製剤について

第1回検討会において、特にジェネリック医薬品の品質の懸念に関わる象徴的な製剤となってきたイトラコナゾール製剤と球形吸着炭製剤につき、特別に取り上げて詳細に検討することが提案され、了承された。イトラコナゾール製剤は抗真菌症治療薬で、皮膚科の医師らにより効き目に対する疑いが示唆されているもので、以前から先発製剤とジェネリック製剤間での溶出性の比較²⁾、ビーグル犬による経口投与後の血中濃度の比較などの論文³⁾が出されていた。イトラコナゾールは難溶性薬物であるため、高分子を基剤とした固体分散体として溶解性を向上させた特殊な製剤である。球形吸着炭製剤は1991年に初めて承認された製剤で、特殊な細孔構造を有する球形の活性炭を、尿毒症を併発した慢性腎不全患者に投与し、腸管にたまった尿毒症の原因となる毒素を吸着し排泄させることにより、腎不全患者が透析へ移行するまでの期間を遅延させることを目的とした製剤である(図1)。球形吸着炭製剤としては、先発製剤のクレメジンのほか、2004年にはメルクメジンとキューカルが後発製剤として販売されている。物理化学的な吸着能を先発製剤と後発製剤間で比較した論文⁴⁾、慢性腎不全ラットにおけるインドキシル硫酸の除去能の比較⁵⁾などが報告されており、医師の間でも製剤間で有効性に差があるのではないかという疑いが持たれていた。

第2回ジェネリック医薬品品質情報検討会では、それ

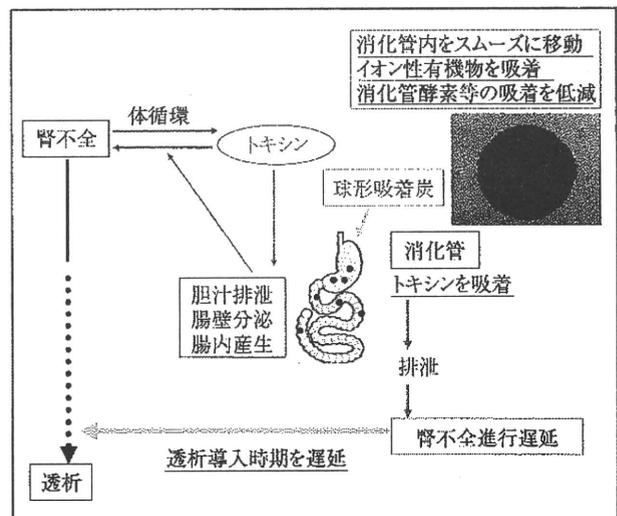


図1 球形吸着炭製剤の作用模式図

ぞれイトラコナゾール製剤と球形吸着炭製剤のワーキンググループ(WG)が設置されたことが報告され、WGでの検討方針が示された。検討会のホームページ(HP)にそれらの資料が掲載されている⁶⁾。

イトラコナゾール製剤に関しては、先発企業を含む医薬品メーカーが、同じ試験機関で各製剤の生物学的同等性試験を実施することとされた。現在、まず先発製剤の溶出性が、品質再評価時と変化してきたことを受け止め、現行製剤と古い溶出性を示すロットとの間での生物学的同等性試験を実施しているところである。これらについては、方針に従って、段階を踏みながら検討を進めることになっている。

球形吸着炭の吸着性能の評価方法としては、従来、一定濃度の吸着対象物質を添加して3時間振とう後、吸着量を測定する方法が採られてきており、論文⁷⁾では、一

部のデータがクレメジンとメルクメジンの吸着力の差を示唆しているものの、完全に過剰量の活性炭存在下での吸着率が多くを占めており、吸着特性を明確に評価できるデータが必要と判断した。そこで、従来より球形吸着炭の品質評価のために取り上げられてきた、腎毒性関連物質として、DL-β-アミノイソ酪酸、β-インドール酢酸、インドール、トリプトファンおよびインドキシル硫酸について、球形吸着炭に対する吸着特性を詳細に検討することとした。また、同時に公定法である活性炭試験法JIS K 1747(2007)に準じて、その他の物性試験の実施も提案した。検討会后、JIS試験法からは、ヨウ素およびメチレンブルーに対する吸着性能試験を取り上げ、JISに規定されている粒度、粒度分布測定はふり分けによるものであるが、今回は柳川ら³⁾の論文に準じて、レーザー回折法による粒径測定およびN₂-BET多点法による比表面積の測定を追加して実施することとした。

なお、第2回検討会后、論文⁴⁾に準じた形で、さらにもう1つの後発製剤であるキューカルを含む3製剤の物理化学的な吸着能の比較論文⁵⁾が報告された。その後、臨床効果を比較したものとして、慢性腎不全患者22例を対象としてクレメジンとメルクメジンについて無作為化並行群間比較試験の結果が示され、血清インドキシル硫酸変化率等において統計的に差があると指摘された論文⁶⁾なども報告されている。

2. 球形吸着炭製剤に関する試験結果の公表

平成22年1月14日に開催された第4回ジェネリック医薬品品質情報検討会において、球形吸着炭製剤に関する試験結果が公表された。以下に結果を概説する。

球形吸着炭製剤に対する、腎毒性関連物質の吸着特性は、国立医薬品食品衛生研究所で検討することとした。論文等^{3, 6)}で見られる恒温浸とう器による浸とうとマニュアルサンプリング測定では、経時変化を追いくいため、測定の自動化を目的とした。日局の溶出試験器を用い、パドル法100回転で攪拌し、一定時間後の対象化合物の残存量を、フローセルを用いた吸光度測定によることとした。なお、試験に用いる緩衝液は、腸内での吸着を想定し、すべて溶出試験第2液を使用した。本来、吸着等温線は平衡状態に達するまで測定して求めるのが定法であるが、試験対象化合物で酸化分解が認められた場合には明らかな分解が認められない時間までで吸着量を求めた。

図2に、インドール酢酸の10時間後の吸着量およびインドキシル硫酸の48時間後の吸着量を、それぞれの遊離濃度に対してプロットした。インドキシル硫酸はインドール、インドール酢酸などと比較して溶液中の安定が高く、48時間後でも分解は認められなかった。試験は、溶出試験第2液500mL中に、5, 20, 50, 100, 200mgのインドール酢酸あるいはインドキシル硫酸を含むように溶液を調製し、溶出試験器用ベッセルに500mLずつ入れる。37℃の一定温度とした後、球形吸着炭を0.1g投入し、パドル法100回転で攪拌しながら、経時的に279nmおよび217nmでの吸光度を測定した。ここで、メルクメジンでは吸着量が少なく、測定誤差が大きいため、再度投入量を0.5gとして試験を実施した。吸着炭への吸着量は遊離濃度が増えるに従って増加し、飽和吸着に達した。インドール酢酸では、吸着量はクレメジンで最も大きく、キューカル、メルクメジンの順に小さくなったが、インドキシル硫酸ではクレメジンとキューカルでは大きな差は認められず、メルクメジンではかなり吸着量が少ない結

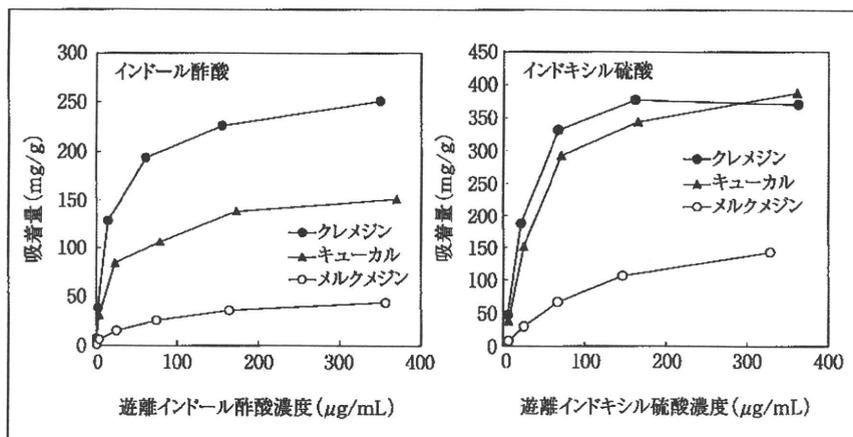


図2 3種類の球形吸着炭製剤へのインドール酢酸およびインドキシル硫酸の吸着量

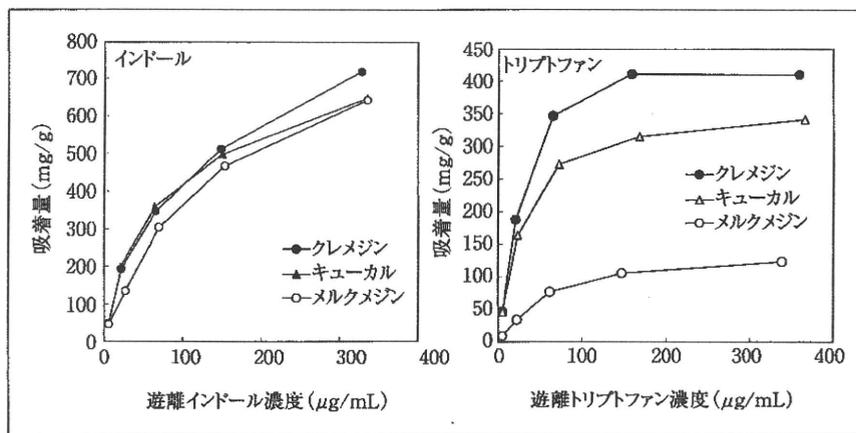


図3 3種類の球形吸着炭製剤へのインドールおよびトリプトファンの吸着量

果となった。

また、これらのインドール化合物の前駆物質であるインドールおよびその原料となるトリプトファンに対する吸着能を比較し、図3に示した。インドールでは18時間後の結果で、3製剤間で大きな差は認められなかった。インドールが無荷電であるのに対して、インドール酢酸、インドキシル硫酸は酸性化合物であるため、マイナス荷電を有する物質に対する吸着能に差が生じていると思われる。活性炭表面の荷電状態が製剤間で異なる可能性が示唆された。トリプトファンでは24時間後の吸着量を示しているが、図2の場合と類似した製剤間の差が認められた。

さらに、先発製剤が代表的な腎毒性物質として、品質評価の指標としていたDL-β-アミノイソ酪酸に対する吸着特性を図4に示した。DL-β-アミノイソ酪酸では、UV吸収がないため恒温水槽中で振とうし、フルオレスカミン溶液を添加する蛍光測定により定量した。すなわち、DL-β-アミノイソ酪酸を溶出試験第2液50mL中に、5、15、30、45mgを含む溶液を調製し、タイテック社“THERMO MINDER DX-10”および“Personal10”を用いて37℃とし、球形吸着炭0.5gを入れ、毎分130回転振とうしながら、経時的に試験液を採取し、フルオレスカミン液による蛍光測定で定量した。48時間後のDL-β-アミノイソ酪酸の吸着では、クレメジンよりもキューカル、メルクメジンと吸着量が順に大きくなった。

以上の結果から、酸性基を有するインドール化合物では、製剤間で吸着能に差が認められること、それらの前駆物質であるインドールでは吸着能に大きな差は認められないこと、従来、球形吸着炭の指標物質とされてきたDL-β-アミノイソ酪酸では、後発製剤のほうが比較的吸着量が多いものの、吸着量からは活性炭吸着しやすい物質とは言えなかった。

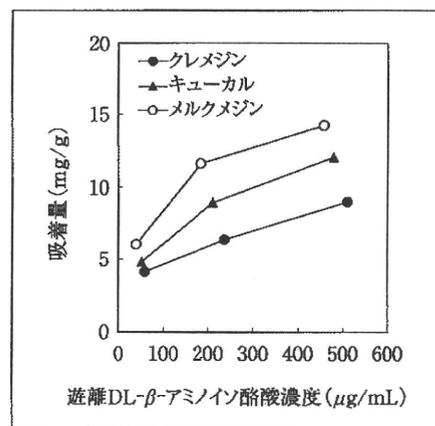


図4 3種類の球形吸着炭製剤へのDL-β-アミノイソ酪酸の吸着量

3. その他の試験結果

その他、JIS活性炭試験法 JIS K 1747(2007)による吸着性能試験、比表面積、粒子径測定は活性炭の試験を実施している第三者試験機関に委託した。球形吸着炭製剤3種類と、薬用炭に関する試験結果を表1に示した。ここで、JISの試験法では、ヨウ素とメチレンブルーの吸着試験では、活性炭を完全に粉砕して吸着能を測定することになっているため、粉砕後の試験に加えて、未粉砕の吸着試験を実施依頼して、両者の結果を示している。

ヨウ素では、粉砕、未粉砕に関わらず、薬用炭の場合は若干吸着量が小さいものの、他の製剤では大きな差はなかった。他方、メチレンブルーでは粉砕時には差がないものの、未粉砕時には大きな差が認められた。ヨウ素は分子サイズは1.4Å程度であるのに対し、メチレンブルーは15Åと大きなサイズを有している。平均細孔径や細孔容積がクレメジンより、メルクメジンやキューカル

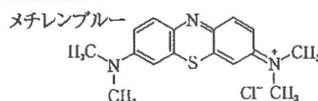
表1 JIS活性炭試験法等による試験結果

	粉砕後の吸着性能(mg/g)		未粉砕での吸着性能(mg/g)*		比表面積 (m ² /g)**	細孔径 (Å)	細孔容積 (cm ³ /g)	メディアン径 (μm)***
	ヨウ素	メチレンブルー	ヨウ素	メチレンブルー				
クレメジン	1,400	310	1,410	260	1,590	194	0.77	367.6
メルクメジン	1,260	260	1,280	50	1,260	16.5	0.52	302.0
キューカル	1,320	260	1,310	100	1,300	16.5	0.54	326.8
薬用炭	1,070	210	1,030	210	1,080	24.9	0.68	52.5

* 未粉砕で24時間振とう後分析

** N₂-BET多点法

*** レーザー回折法(烏津SALD200A)



で若干小さくなっていることが影響している可能性が考えられる。なお、比表面積やメディアン径では製剤間で顕著な差は認められなかった。

4. 考察

球形吸着炭製剤での有効性に関する疑いが生じた原因として、経口製剤ではあるものの、従来の生物学的同等性の基本となっている血中濃度の同等性が適用できない医薬品であったこと、临床上での有効性の判定が難しく、腸管内での吸着対象物質を特定されていなかったこと、吸着という物理化学的特性の評価が一般的でなかったこと等の特殊な事情により、先発製剤においても、医薬品の有効性評価が明確にできなかったことに起因している。

丹波らは、腎不全患者におけるタンパク代謝物の重要性から、インドキシル硫酸は、タンパク代謝により生成する腎障害進行促進作用を有する腎毒性物質であることを明らかにしてきている⁸⁻¹⁰⁾。保全期腎不全患者に球形吸着炭製剤を投与すると、インドキシル硫酸の血中濃度、尿中排泄量が低下し、腎不全進行速度の改善が見られた。最近では、米国における無作為二重盲検プラセボ対照投与臨床試験から、クレメジンは投与量依存的に血清インドキシル硫酸濃度を低下させ、クレメジン9g/日投与12週後には血清インドキシル硫酸濃度は38.5%に低下したことから、米国人における投与量は9gが適当であると報告されている¹⁰⁾。丹波は、球形吸着炭はその前駆体であるインドールを吸着することにより血中インドキシル硫酸濃度を低下させるものと推測していた⁹⁾。今回の試験結果から、球形吸着炭の製剤間では、インドキシル硫酸の吸着能に顕著な差が認められなかったものの、インドキシル硫酸の吸着能に明確な差が見い出されたことは、稲葉ら⁷⁾の論文においてメルクメジンにおける血清中インドキシル硫酸濃度の低減がメルクメジンではクレメジンよりも有意に小さかったという報告と傾向が一致して

おり、インドキシル硫酸に対する吸着能の差が結果として臨床効果に影響を及ぼしている可能性は否定できない。インドキシル硫酸は、腸管内で食事由来のトリプトファンから、大腸菌などの腸内細菌によって生成されたインドールが体内に吸収され、肝臓で硫酸包合によりインドキシル硫酸が生成されることが知られているが、胆管中への排泄は血中濃度の約1/5としている報告も見られ、主要なルートではないものの腸管循環することも知られていることから、腸管内で吸着される可能性も考えられる。

DL-β-アミノイソ酪酸は、先発製剤が吸着性能の指標としていた物質であるため、後発製剤では開発時にこの吸着力を高められたため、後発製剤での吸着量が多くなったものと推察される。ただし、図4における縦軸のスケールは図2、図3の10分の1以下と、球形吸着炭への吸着が弱い物質であり、DL-β-アミノイソ酪酸は、尿毒症患者では血中濃度が高値となることが知られているが、消化管内で吸着されることにより腎毒性が軽減される対象物質であるとは考えにくい。これに対して、活性炭は、自重量の30%程度の物質を吸着可能と言われており、インドール類は同程度以上の吸着を示すことから、活性炭吸着されやすい物質と言える。

以上のように、球形吸着炭製剤の吸着能は、対象物質によっては差が認められることが示された。実際には、消化管の中でいろいろな物質が共存する系での吸着であり、1日6gという大量投与の下で、どの程度の吸着力の差が有効性に反映するのか、どの程度が腎毒性関連物質の吸着に有効に利用されるのか等を明らかにすることは困難である。しかし、トリプトファン、インドールが、腎毒性物質の有効な指標として用いられるインドキシル硫酸の前駆物質であること、インドキシル硫酸が腸肝循環することを示唆する報告もあることを考慮すると、DL-β-アミノイソ酪酸を指標とするよりは、トリプトファン、インドール、インドキシル硫酸などに対する吸着能を球形吸着炭製剤の品質評価の指標とするのが適当

ではないかと思われる。後発品のうちキューカルについては、インドールとインドキシル硫酸に対する吸着量がクレメジンと同程度であることから、有効性に大きな差は生じにくいと推測されるが、メルクメジンでは荷電性の有機化合物に対する吸着能がかなり低い結果となっており、球形吸着炭製剤の適切な特性を再考することが必要と考えられる。

今後、新たな製剤の開発やライフサイクルマネジメントが進み、ジェネリック医薬品の同一性調査の中で、特異的な試験や取り扱いを考慮しなくてはならない製剤も増加する傾向にある。特殊な製剤のジェネリック医薬品の承認申請にあたっては、適切な評価、試験法の設定が行われているかを、個々の製剤特性に応じて科学的に判断し、慎重に検証していく必要性があると思われる。

以上、ジェネリック医薬品の品質をめぐる最近の国の取り組みについて概説した。今後、国の品質に対するサイエンスベースでの確認という地道な取り組みが継続されることが、ジェネリック医薬品の品質維持や規格試験法の向上に役立ち、ひいてはジェネリック医薬品の品質に対する信頼感の向上、さらなる使用促進につながるものと考えられる。

■参考文献

- 1) 豊口禎子他：イトラコナゾール製剤の比較検討(1)，新薬と臨床，54，3(2005)
- 2) 豊口禎子他：イトラコナゾール製剤の比較検討(2)，新薬と臨床，54，10(2005)
- 3) 柳川忠二他：クレメジンとメルクメジンの理化学的性質の比較，医薬品研究，36，497(2005)
- 4) 瀧健太郎他：慢性腎不全ラットにおけるインドキシル硫酸濃度と腎機能に対する経口吸着剤の効果，医薬品研究，37，373(2006)
- 5) ジェネリック医薬品品質情報検討会に関するホームページ
<http://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged.html>(国立医薬品食品衛生研究所薬品部)
http://www.info.pmda.go.jp/generic/generic_index.html((独)医薬品医療機器総合機構)
- 6) 宮崎靖則他：球形吸着炭製剤の先発医薬品に対する後発医薬品の物理化学的性質と吸着特性の比較，医療薬学，34，1077(2008)
- 7) 稲葉直人他：慢性腎臓病(CKD)患者の保存期における球形吸着炭の評価—先発医薬品クレメジンと後発品メルクメジンの比較，日腎会誌，51，51(2009)
- 8) 丹波利充：経口吸着剤の作用機序は何か(Indoxyl sulfateの毒性)，41，483(1996)
- 9) 丹波利充：経口吸着薬と貧血治療の効果，Current Therapy，25，50(2007)
- 10) G. Schulman, et al., : A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study, of AST-120 (kremezin) in patients with moderate to severe CKD. Am. J. Kidney Dis., 47,565(2006)
- 11) 丹羽利充他：慢性腎不全ラットにおける血清インドキシル硫酸濃度に対する経口吸着剤AST-120の効果，日腎誌，27，695(1990)



現状と評価を探る

後発医薬品の品質検証は どう行われているのか

四方田千佳子

YOMOTA Chikako



はじめに

後発医薬品（以下、後発品）は、先発医薬品（以下、先発品）と治療学的に同等であるものとして製造販売が承認され、臨床試験等が不要なため、医薬品の開発費用が安く抑えられることから、先発品に比べて薬価が安く設定される。このため、後発品の普及は、患者負担の軽減、医療保険財政の改善のために資するものとされているが、現在のところ、日本では、2009年9月現在の後発品の数量シェアは20.2%であり、欧米諸国と比較して普及が遅れている状況にある。

その理由の一つとして、医療関係者の間で、後発品の品質や情報提供、安定供給に対する不安が払拭されていないためと考えられている。

ジェネリック医薬品品質情報検討会 設立の背景

従来から、ジェネリック医薬品使用促進策が試みられてきている¹⁾が、厚生労働省医政局経済課から「後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム」²⁾が出されるに至って、安定供給や品質の確保への具体的な取り組みなどの課題が提示された。アクションプログラムのなかで、後発品の品質確保に向けた国の取り組みとして、①後発医薬品の品質確保のための取去試験の実施とその結果を公表すること、②後発医薬品の品質に関する研究論文等を収集整理するとともに、後発医薬品相談窓口

寄せられた品質に関する意見等も精査し、品質の確認のために必要と考えられた場合には、試験検査を実施してその結果を広く公表していくこと——があげられている。

この課題が出てきた背景には、後発品の導入が推進されるにつれて、大学や病院薬剤部などによる後発品の品質を確認するための試験が実施されるようになり、学会発表や研究論文として報告することが増え、後発品の品質評価が適切に行われているものが多いなかで、必ずしも規格試験法として適切とは思われない試験が実施され、評価が妥当でないものもみられたため、後発品の品質に対する不当な不信感を募らせる原因となるおそれがあった。そこで、後発品の品質に対する信頼性確保のためには、適切な製剤評価試験を公的機関で実施するなどのサイエンスベースの対応が必要であると判断された。そこで、2008年度より、国立医薬品食品衛生研究所（以下、国立衛研）にジェネリック医薬品品質情報検討会（以下、検討会）を設置し、これらの問題に対応することとなった³⁾。

後発医薬品品質情報提供等推進事業における検討会の活動内容を図1に示した。検討会は、国立衛研の所長を座長として、日本医師会、日本歯科医師会、日本薬剤師会、日本ジェネリック医薬品学会、NPO法人ジェネリック医薬品協議会、大学薬学部、大学病院医師、大学病院薬剤部、地方病院薬剤部、地方衛生研究所、医薬品医療機器総合機構から各1名ずつの12名から構成されており、その他参考人として日本ジェネリック製薬協会、日

国立医薬品食品衛生研究所薬品部第一室

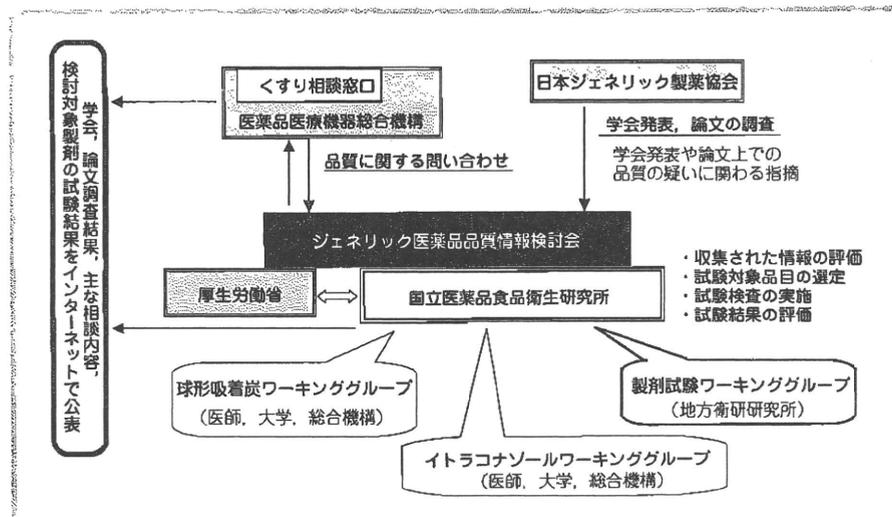


図1 ジェネリック医薬品品質情報検討会の活動内容

本製薬団体連合会、事務局として厚生労働省の審査管理課、監視指導・麻薬対策課、安全対策課、医薬品医療機器総合機構一般薬等審査部、医薬品医療機器総合機構安全部、国立医薬品食品衛生研究所薬品部が臨席する形をとっている。

ジェネリック医薬品品質情報検討会での品質検証の流れと開催状況

検討会の活動の流れとしては、まず、アクションプログラムの品質に対する後発品メーカーの取り組みのなかで、日本ジェネリック製薬協会において、後発品に関連する文献の調査を行うこととされており、この調査に基づいて検索された学会発表や公表論文が検討会へ報告される。さらに、医薬品医療機器総合機構のくすり相談窓口の相談内容についても検討会へ報告され、後発品の品質に対する懸念の払拭のために、科学的な検証が必要となる課題を選定する。必要に応じて国立衛研と10地方衛生研究所からなる製剤ワーキンググループにより試験を実施し、得られた試験結果を厚生労働省に報告後、国立衛研および医薬品医療機器総合機構のホームページ上⁴⁾に掲載して広く公表することとなる。これらの活動を通して、後発品の科学的な評価結果を示すことにより、一般国民、医療機関、医師・薬剤師などの後発品の品質に

対する信頼を確保することを目指すものである。また、このほか特に検討が必要とされた製剤を取り上げ、製剤ごとにワーキンググループを設置して対応することとされており、現在、球形吸着炭製剤とイトラコナゾール製剤に関するワーキンググループが設置され検討が進められている。

2008年7月に第1回検討会が開催されてから、毎年2回のペースで、すでに4回の検討会が開催されており、2010年度は、まず9月15日の開催が予定されている。

実際の審議では、まず、日本ジェネリック製薬協会から、JAPIC医薬品情報データベースによる国内の関連論文、学会発表の検索結果が示され、記載内容の説明、それに対する日本ジェネリック製薬協会としての見解が説明される。このリストからは、後発品全般についての総論・解説、生物学的同等性を示しただけの報告、アンケート調査などの論文は除外されている。各検討会で議論の対象となった論文などのリストの詳細およびそれに対するメーカーからのコメントはホームページに検討会の資料として掲載されているのでご参照いただきたい⁴⁾。品質関係の文献、学会発表、臨床関連の論文、学会報告に分けられており、後発品の品質に問題ありとしていたものを中心に内容を精査し、実際の試験の実施によって後発品の品質を確認することが必要と判断されたものを検討課題として取り上げてきている。

ジェネリック医薬品品質情報検討会での議論と検討課題として取り上げられた製剤

いままでの検討会のなかで議論となった例を示すと、錠剤1錠を乳鉢ですりつぶし、そこへ溶媒を加えて溶解させて定量するという、通常の規格試験法とは大きく異なる方法で実施し、主成分の含量が70%程度であったと報告した例である。医薬品製剤の規格試験の厳しさに対する認識が薬学研究者の間に理解されていないためと考えられ、品質に携わるメンバーにとっては大きな衝撃であった。その後も、通常の試験法とは異なる方法で製剤均一性を検討した事例が続いた。そこで検討会では、念のために、取り上げられていた錠剤に関して、承認申請書の規格試験法に従った定量試験や製剤均一性試験を実施して品質の確認を行うこととされた。その他、溶出試験に関わる懸念、注射剤の純度試験に関する問題についても、品質の確認をすることとされた。なお、検討課題としては取り上げなかったものとしては、口腔内崩壊錠の後発品における味覚の問題のような使用感に属するものがあるが、これは国の基準がないことから取り上げていない。また、簡易懸濁法における崩壊のしやすさの比較に関連するものも多くみられたが、本来の用法用量とは異なる使用方法であること、懸濁の評価が腸溶性製剤や、徐放性製剤にまで言及されていたものもあったため、学会などなどでなんらかの注意喚起が必要であるという議論があった。

検討会で論文関係から検討課題として選定されたものは、第1回検討会では、経口固形製剤の溶出試験の7製剤（アマンタジン錠、クラリスロマイシン錠、トリアゾラム錠、プラバスタチンナトリウム錠、プロチゾラム錠、ロキソプロフェンナトリウム錠、ノルフロキサシン錠）、注射剤の純度試験ではイオパミドール注射剤、睡眠薬の定量試験では2製剤（プロチゾラム錠およびトリアゾラム錠）、第2回検討会では、経口固形製剤の溶出試験の1製剤（ウルソデオキシコール酸ナトリウム錠）、第3回検討会では、錠剤の製剤均一性試験の2製剤（リマプロストアルファデックス錠、プラバスタチンナトリウム錠）、第4回検討会では、経口固形製剤の溶出試験の2製剤（グリクラジド錠、メシル酸プロモクリプテン錠）

であった。

また、医薬品医療機器総合機構くすり相談窓口における相談内容の例では、この2年間に特に問題となったのは「錠剤で異臭がする」という相談で、外国の工場で使用された防虫剤が極微量混入したためであることが調査報告された。医薬品製造のグローバル化がもたらした、国内では考えられない事例であった。その他の相談内容には、特に品質に対する疑いが強いものはなかったが、しばしば同じ製品が話題となるため、第3回の検討会では、相談窓口の事例を契機として、一部の製剤を品質の確認のために取り上げたものもあった（ランソプラゾールカプセル、ニフェジピンCR錠、ニフェジピンL錠、ペリデン塩酸塩錠、エチゾラム錠でいずれも溶出試験⁵⁾。これらのほか、第3回検討会では、検討会で取り上げた期間より前の文献から品質に関わる懸念を示していたものについても再整理し、溶出試験の対象製剤として、シメチジン錠、テオフィリン徐放ドライシロップ、チクロピジン塩酸塩錠、ニカルジピン塩酸塩錠を取り上げた。

なお、いままでに検討会で取り上げられた製剤に関して、「検討結果が出るまでは後発品の使用を控えている」という声を耳にしたことがあるが、これらの製剤は、品質に対して疑いがあると判断されたものではなく、あくまで品質を確認し、安心して使用できるようにすることを目的として取り上げたものであって、これらの後発品の使用に対する懸念を示しているものではないことを確認しておきたい。

検討課題となった製剤試験の実施と結果の公表

1. 検討課題の試験と試験結果の評価について

これらの製剤試験の課題は、製剤試験ワーキンググループ（東京都健康安全研究センター、埼玉県衛生研究所、神奈川県衛生研究所、静岡県環境衛生科学研究所、富山県薬事研究所、愛知県衛生研究所、京都府保険環境研究所、大阪府立公衆衛生研究所、兵庫県立健康環境科学研究所センター、福岡県保健環境研究所と国立医薬品食品衛生研究所）において、順次、試験を行ってきており、すでに第4回の検討会で、前半の試験結果についてご報

表1 第1回ジェネリック医薬品品質情報検討会で取り上げられた製剤

試験項目と対象製剤	汎用含量	製剤数	試験法取柄先
溶出試験			
アマンタジン塩酸塩錠	50mg	8	オレンジブック
クラリスロマイシン錠	200mg	18	オレンジブック
トリアソラム錠	0.25mg	10	オレンジブック
ブラバスタチンNa錠	10mg	26	オレンジブック
プロチゾラム錠	0.25mg	17	オレンジブック
ロキソプロフェンNa錠	60mg	24	オレンジブック
ノルフロキサシン錠	200mg	14	オレンジブック
定量試験			
プロチゾラム錠	0.25mg	17	承認申請書
トリアソラム錠	0.25mg	10	承認申請書
純度試験			
イオパミドール注射剤	61.24%	4	日局原薬

告した。なお、これらの地方衛生研究所は、1998年から開始され2007年度に終了した医療用医薬品の品質再評価事業にご協力いただいていた機関であり、長年、溶出試験に従事してきた経験を有している。

第1回検討会で取り上げられた製剤については、試験と評価を終了しており、それらの試験製剤数や試験方法を表1に示した。各対象製剤は、複数の含量規格のあるものは汎用含量の一製剤とし、可能なかぎり市販製剤を購入して、製剤試験ワーキンググループで分担して試験を実施した。なお、各製剤について、製剤名、製造メーカー、使用ロット番号などを、HP上に公開している⁴⁾。ここで溶出試験の検討対象となった製剤はすべて品質再評価で取り上げられた製剤であるため、溶出試験は基本的に品質再評価資料集（以下、オレンジブック）に準じて、消化管のpH変化に対応したpH1.2～pH6.8の3種類のpHの試験液と水を用いて溶出試験を行い、そのプロファイルをオレンジブックの曲線、あるいは流通している先発製剤の溶出プロファイルとの比較を行い、類似の範囲内にあるかどうかを評価した。ただし、公的溶出試験法の規格試験液と、その他の試験液で試験法が異なる場合には、品質再評価事業の公的規格案妥当性検証時の試験方法に従った。ここで、今回のように後発品の溶出挙動を比較する場合に気をつけなければならない点があ

る。オレンジブックに公的溶出規格が記載されている製剤で、品質再評価結果の通知の製剤リストに製剤名が載っている場合には、オレンジブックの溶出挙動を示す標準製剤と、溶出挙動が類似であることを確認した製剤である。この品質再評価結果の発出後に承認されたものは、同等性試験を実施した時期の先発製剤の3ロットの中間の溶出性を示す製剤を標準製剤としているため、先発製剤の溶出挙動が一定に保たれていなければ、承認時期によって、後発品の溶出性もずれていく可能性がある。また、品質再評価時には先発製剤しかなかったものもあるため、この場合には、市販製剤のほとんどがオレンジブック記載時の標準製剤を基準としていない。また、含量違い製剤は、後発品間で含量違い製剤の同等性を担保することもあるため、それぞれの個々の製剤の履歴を確認し、溶出挙動を比較することが不可欠である。そこで、とりあえず、品質再評価時の製剤リストと照らしあわせて概略の状況を把握しておき、溶出試験結果を比較して、オレンジブック記載のプロファイルと類似性が疑わしいとなった場合に、詳細な履歴を検討することとした。

定量試験は、承認申請書の方法に従い、同時に含量均一性も評価した。イオパミドール注射剤の純度試験は、製剤に対する規格が設定されていないため、日局の原薬規格に準じて実施した。

検討会における溶出試験結果の判定に関して、溶出試験のプロファイルの類似の判断については、ロット間のばらつきや、測定機関による変動要因などを考慮して、後発品の生物学的同等性ガイドラインで設定されている溶出性の類似の許容範囲をやや広げ、ガイドラインでは平均溶出率の許容範囲を「±15%」としているものを「±20%」に、F2関数の許容範囲を「42以上」としているのを「35以上」へ変更し、これに適合するものを許容範囲内と判断することとした。定量試験では、承認申請書の規格への適否で判断し、注射剤の純度試験は日局記載原薬の純度試験規格を目安とした。

2. 第4回ジェネリック医薬品品質情報検討会で報告した試験結果

第1回検討会の課題に関する検討結果の報告書は、第

表2 トリアゾラム錠の定量試験および含量均一性試験結果

製剤 No.	製品名	定量値	標準偏差	含量均一性試験判定値
No.1	ハルシオン0.25mg錠	98.8	0.6	1.4
No.2	アサシオン0.25mg錠	99.7	0.7	1.7
No.3	ハルラック錠0.25mg	98.4	1.1	2.7
No.4	アスコマーナ錠0.25	99.9	0.7	1.7
No.5	カムリトン0.25mg錠	98.7	1.3	3.0
No.6	トリアゾラム錠0.25mg 〔TSU〕	99.8	1.0	2.3
No.7	トリアラム錠0.25mg	95.6	2.3	8.4
No.8	ネスゲン錠〔0.25〕	98.0	0.5	1.7
No.9	バルレオン錠0.25mg	99.7	0.7	1.7
No.10	ミンザイン錠0.25mg	97.0	0.4	2.5

4回検討会の資料⁴⁾および総説⁵⁾に詳細に記載しているため、ここでは概略を記載する。

(1) 定量試験、製剤均一性試験、溶出試験を実施した製剤

トリアゾラム錠、プロチゾラム錠に関しては、定量値、含量均一性試験の判定値ともに、すべての製剤が規格に適合した。表2にトリアゾラム錠の結果を示した。トリアゾラム錠の溶出試験では、使用期限ぎりぎりの製剤で溶出プロファイルの類似性が担保されていなかったが、その他の製剤ではすべて類似の許容範囲内であった。また、類似が得られなかった製剤について、新しいロットを用いると類似の範囲にあった。この製剤に関しては、すでに検討会の結果を待たずに安定性の改善に向けた製法の一部変更が実施されていた。プロチゾラム錠の溶出試験では、図2に示すように、溶出が速い製剤であり、すべての製剤が4種類の試験液中で類似の範囲内と判断された。

(2) 溶出試験の検討を行った製剤

先発製剤が複数あり、製剤間で溶出上の問題が認められた例もあり、後発製剤の問題点もいくつか認められたものの、大部分の後発製剤において、よく溶出性の類似性が担保されているものと考えられた。

- プラバスタチンナトリウム錠：溶出のプロファイルはすべての液性で、オレンジブックの溶出挙動と類似の許容範囲内であった。

- ノルフロキサシン錠：先発製剤の溶出が速い傾向が認められたが、後発製剤とオレンジブックの溶出挙動を比較すると、pH1.2では4製剤、pH4.0、pH6.8および水では1製剤が許容範囲にないと判断された。類似性が疑わしい結果となった4製剤も、溶出性からみて特に有効性、安全性に大きな差を生じるとは考えられないが、すでにそれぞれ販売中止などの対応がとられている。

- クラリスロマイシン錠：先発製剤で問題が生じた事例で、共同開発された2つの先発製剤が存在し、1製剤ではpH1.2における溶出が速く、先発製剤間で大きな溶出性の差が認められた。先発製造販売元の調査により、使用する崩壊剤のわずかな差が溶出に影響すると推測されている。クラリスロマイシンは、すみやかに腸へ移行して吸収されていると考えられるため、酸性条件下での溶出挙動の差が、製剤の有効性にそれほど大きな差を生じるとは考えられないが、製剤の品質維持の観点から、崩壊剤の使用に留意する対応策が示された。クラリスロマイシン錠に関しては、先発製剤の溶出挙動が著しく変化していたことが明らかとなったため、後発製剤の溶出の類似性を評価しなかったが、後発製剤間では溶出性のばらつきは小さく、問題はないと思われた。

- アマンタジン塩酸塩錠：pH6.8においてのみ、後発2製剤でやや類似の許容範囲から外れたが、製法変更による改善を検討中であり、ほかの液性ではすべて類似の範囲内であった。

- ロキソプロフェンナトリウム錠：先発製剤が、オレンジブックよりもやや溶出が速く、後発製剤のオレンジブックの溶出挙動との比較では、図3に矢印で示したように、各液性で1製剤ずつ類似の許容範囲外と判断されたが、現行の先発製剤と比較するとすべての製剤で類似の範囲内であった。

(3) 注射剤の純度試験

注射剤の純度試験に関しては、検討会発足前の2007年度事業で、当時論文で取り上げられていたオザクレルナトリウムやセファゾリンナトリウムなど10成分12製剤について検討したが、特に問題点は認められなかった。これらの試験結果は「後発医薬品注射剤における純度試

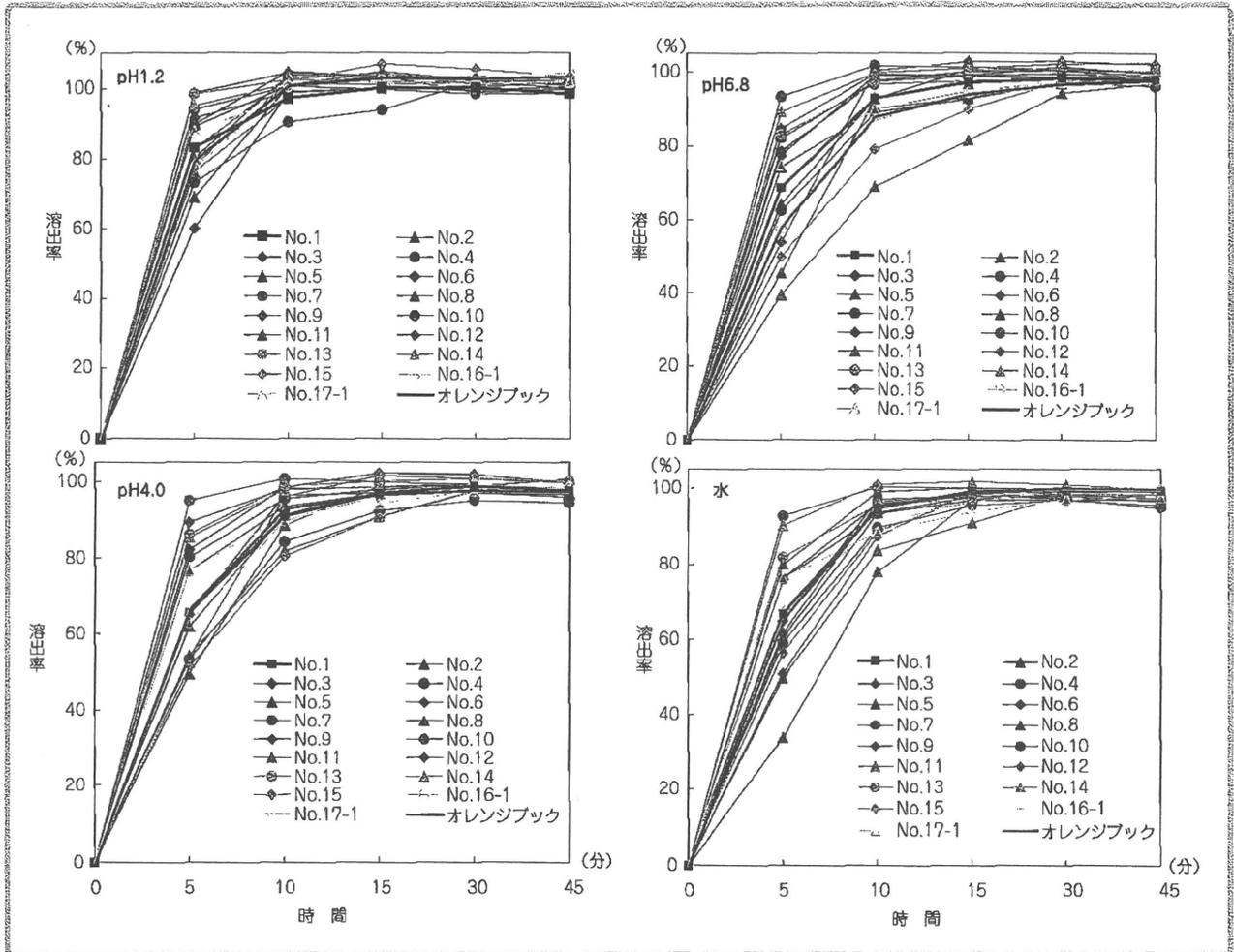


図2 プロチゾラム錠の溶出試験結果

験」と題して第2回検討会で報告しているのをご参照いただきたい⁴⁾。

第1回検討会では、課題として残っていたイオパミドール注射剤を取り上げることにした。不純物ピークの数や溶出位置は製剤間でやや異なっていたものの、試料溶液のイオパミドール以外のピークの各々のピーク面積は、標準溶液のピーク面積より小さくなく、それらのピークの合計面積は標準溶液のピーク面積の2.5倍より大きくないという規格に適合していた。米国薬局方ではイオパミドールの類縁物質として、10種の不純物の構造式の記載が、欧州薬局方では11種の不純物の記載があり、それぞれの相対溶出位置が示されて、限度規格値もピークによって若干異なっている。日局では、個々の不

純物ピークの特定をしていない分、すべてのピークで0.1%以下と同じ規格をとっており、やや厳しい規格設定となっている。日局は、他局とは類縁物質試験で使用しているHPLCカラムが異なるため直接比較はできないが、不純物ピークの数も同程度であり、イオパミドール原薬の純度は他局とほぼ同じレベルで保証されていると考えられる。

その他の特別な検討課題への対応

第1回検討会において、特に後発品の品質に関して問題視されてきていた製剤としてイトラコナゾール製剤と球形吸着炭につき、特別に取り上げて詳細に検討するこ

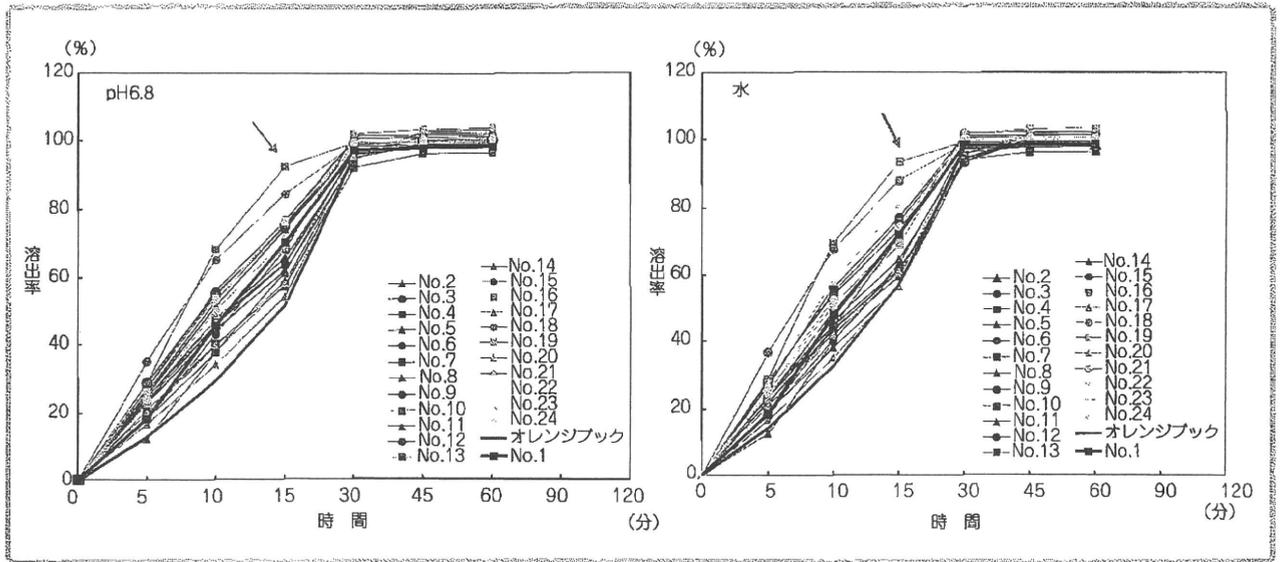


図3 ロキソプロフェンナトリウム錠の溶出試験について

とが提案された。イトラコナゾール製剤は、抗真菌症治療薬で、皮膚科の医師らにより効き目に対する疑いが示唆されているもので、以前から先発製剤と後発製剤間での溶出性の比較や⁶⁾、ビーグル犬による経口投与後の血中濃度の比較などの論文⁷⁾が出されていた。イトラコナゾールは難溶性薬物であるため、高分子を基剤とした固体分散体として、溶解性を向上させた特殊な製剤である。球形吸着炭製剤は1991年にはじめて承認された製剤で、特殊な細孔構造を有する球形の活性炭を、尿毒症を併発した慢性腎不全患者に投与し、腸管にたまった尿毒症の原因となる毒素を吸着し排泄させることにより、腎不全患者が透析へ移行するまでの期間を遅延させることを目的とした製剤である。球形吸着炭としては、先発製剤のクレメジンのほか、2004年にはメルクメジンとキューカルが後発製剤として販売されている。物理化学的な吸着能を先発製剤と後発製剤間で比較した論文⁸⁾、慢性腎不全ラットにおけるインドキシル硫酸の除去能の比較⁹⁾などが報告されており、医師の間でも「製剤間で有効性に差があるのではないか」という疑いがもたれていた。

イトラコナゾール製剤に関しては、先発企業を含む医薬品メーカーが、同じ試験機関で各製剤の生物学的同等性試験を実施するという方針が示され、まず先発製剤に

おいて、溶出性が品質再評価時と変化してきたことから、現行製剤と古い溶出性を示すロットとの間での生物学的同等性試験が実施された。今後、試験結果を報告しながら検討していくこととなる。

球形吸着炭の吸着性能の評価方法としては、従来、一定濃度の吸着対象物質を添加して3時間振とう後、吸着量を測定する方法がとられてきており、クレメジンとメルクメジンの吸着力の差が示唆はされていたものの、過剰量の活性炭存在下での吸着率が多くを占めており、吸着特性を明確に評価できるデータが必要と判断した。そこで、従来より球形吸着炭の品質評価のために取り上げられてきた、腎毒性関連物質として、DL-β-アミノイソ酪酸、β-インドール酢酸、インドール、トリプトファンおよびインドキシル硫酸について、球形吸着炭に対する吸着特性を詳細に検討することとした。また、同時に公定法であるJIS活性炭試験法 (JIS K1474) (2007) に準じて、その他の物性試験の実施も提案した。

国立衛研での検討の結果、球形吸着炭製剤の吸着能は、対象物質によっては製剤間で差が認められることが示された。実際には、消化管のなかでいろいろな物質が共存する系での吸着であり、「1日6g」という大量投与のもとで、どの程度の吸着力の差が有効性に反映するか、どの程度が腎毒性関連物質の吸着に有効に利用され

るのかなどを明らかにすることは困難である。しかし、トリプトファン、インドールが、腎毒性物質の有効な指標として用いられるインドキシル硫酸の前駆物質であること、インドキシル硫酸が腸肝循環することを示唆する報告もあることを考慮すると、DL-β-アミノイソ酪酸を指標とするよりは、トリプトファン、インドール、インドキシル硫酸などに対する吸着能を球形吸着炭の品質評価の指標とするのが適当と考えられ、吸着性能評価のための規格試験法の改訂が提案された。

以上の球形吸着炭に関する試験結果については、第4回の検討会の報告⁴⁾および総説¹⁰⁾に詳述されているので、ご参照いただきたい。

おわりに

以上、検討会の概要と、その活動を通じて、後発品の品質がどのように検証されているかを紹介した。今後も、検討会で取り上げた試験検討課題については、問題がない製剤、やや懸念があった製剤についても等しく結果を公表して、必要に応じて改善されることを明らかにすることにより、わが国の後発品の品質に対する信頼の確保と使用者の安心に寄与することができると考えている。サイエンスベースでの品質の確認という地道な取り組みの継続が、後発品の品質や規格試験に対する正しい認識を広めることに役立ち、さらなる使用促進につなが

るものと期待される。

●引用文献

- 1) 厚生労働省：後発医薬品（ジェネリック医薬品）の使用促進について（<http://www.mhlw.go.jp/bunya/iryuu/kouhatusiyaku/index.html>）
- 2) 厚生労働省医政局経済課「後発医薬品の安心使用促進アクションプログラムについて」（平成19年10月15日）（<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/10/h1015-1.html>）
- 3) 厚生労働省政策レポート：ジェネリック医薬品（後発医薬品）の使用促進について（<http://www-bm.mhlw.go.jp/scisaku/2010/06/05.html>）
- 4) ジェネリック医薬品品質情報検討会に関するホームページ 国立医薬品食品衛生研究所（<http://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged.html>）
医薬品医療機器総合機構（http://www.info.pmda.go.jp/generic/generic_index.html）
- 5) 四方田千佳子：ジェネリック医薬品を語るための知識：最近の動向から。PHARM TECH JAPAN, 26：371-378, 2010
- 6) 豊口禎子，他：イトラコナゾール製剤の比較検討（1）。新薬と臨牀, 54：1401-1407, 2005
- 7) 豊口禎子，他：イトラコナゾール製剤の比較検討（2）。新薬と臨牀, 54：1408-1412, 2005
- 8) 柳川忠二，他：クレメジンとメルクメジンの理化学的性質の比較。医薬品研究, 36：497-504, 2005
- 9) 瀧 健太郎，他：慢性腎不全ラットにおけるインドキシル硫酸濃度と腎機能に対する経口吸着剤の効果。医薬品研究, 37：373-380, 2006
- 10) 四方田千佳子：ジェネリック医薬品を語るための知識：最近の動向から（2）。PHARM TECH JAPAN, 26：909-913, 2010

後発医薬品を語るための知識 (2)

Essential knowledge to talk on generic drugs (2)

国立医薬品食品衛生研究所

四方田千佳子, 柴田寛子

CHIKAKO YOMOTA, HIROKO SHIBATA

National Institute of Health Sciences

はじめに

前回(本誌2010年7月号)は後発医薬品の位置づけと経口固形製剤に関する知識について記載した。今回は、最近の欧米でのガイドラインの動きと、その中で扱われている特殊な製剤の取り扱いについて述べたい。

1. 生物学的同等性ガイドラインにおける欧州医薬品庁(EMA)の最近の動き

わが国の後発医薬品に関するガイドラインは、1980年に生物学的同等性使用基準でヒト試験が規定されて以来¹⁾、1997年の後発医薬品の生物学的同等性試験の大改正²⁾で溶出試験をヒト試験をサポートするものと位置づけ、さらに2006年の微修正³⁾を経て現在に至っている。米国のFDAのガイドラインでは、1995年のSUPAC-IR⁴⁾から2003年の生物学的利用能および生物学的同等性の試験方法や基準に関するガイダンス⁵⁾の間のいくつかのガイダンス以後、新たなものは出されていない。

2010年1月に欧州医薬品庁(EMA)は、生物学的同等性の検討に関するガイドライン、Guideline on the investigation of bioequivalenceを新たに発出した。2001年に出されていたNote for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalenceの改訂版である。FDAが長らく生物学的同等性ガイドラインを改訂していないため、EMAの改訂は最近の流れを示すものとして注目される。

(1)新しいEMAのBEガイドラインの特徴

2001年に出された古いガイドラインに比較すると、記述がかなり詳細になり、ガイドラインの説明文には、2001年のガイドラインと置き換わるものであること、BCS-based biowaiversに関する推奨を含むことが明記されている。2001年のガイドラインにもBiopharmaceutics Classification Systemのコンセプトは取り入れられていたが、あらためて、明確で詳細な記載がAppendix IIIに加えられている。Appendix IIIの冒頭には、「BCSに基づくbiowaiverは*in vivo*生物学的同等性試験を減らすことを意味し、代替えを意味している。*in vivo*同等性試験は*in vitro*の挙動が十分に妥当であれば省略できる。また、記載されている必須条件が満たされれば、*in vitro*溶出試験が*in vivo*試験よりも、より識別性にすぐれることがありうる。」とあり、溶出試験の活用が示されている。BCS Class 1の医薬品およびClass 3の医薬品において、biowaiverが可能であるとされ、溶出の類似性を少なくともpH1.2、pH4.5およびpH6.8の試験液で示さなくてはならず、さらに溶解度が最小となる試験液での検討も必要とされている。また、使用されている添加剤がバイオアベイラビリティに影響を与えないことを十分に調査することが必要であり、バイオアベイラビリティに影響を与える可能性がある添加剤は質、量ともに同程度でなければならず、特にClass 3の医薬品では、添加剤は質的には同じものが、量的にも同程度であることが必要とされ、かなりの制限付きbiowaiverであるといえる。このガイドラインでは、全体として、医薬品の体内動態に及ぼす添加剤の影響をかなり慎重に取り扱っている。また、生物学的同等性試験に関しては、治療濃度域の狭

い医薬品におけるAUCの信頼区間の許容幅の変更、Highly variable drug productsにおける C_{max} の信頼区間の許容範囲の緩和等大きな変更が見られる。EMAのガイドラインに関しては、次回にさらに詳述するとして、ここでは、特にわが国のガイドラインにはあまり記載のない、Appendix IIの、Bioequivalence study requirements for different dosage formsに焦点を当ててみたい。

(2) 特殊な製剤の生物学的同等性試験に関する
EMAのガイドラインにおける記載
(Appendix II : Bioequivalence study requirements for different dosage forms)

EMAの同等性ガイドラインでは、即放性の製剤を取り扱っているが、Appendix IIIには、他の剤形や特殊な即放性製剤について、生物学的同等性試験を要求されない場合について記載している。試験製剤が標準製剤の医薬品と異なる塩形や、医薬品のエステル、アイソマー、アイソマーの混合物、複合体、誘導体などを含んでいる場合には、*in vivo*生物学的同等性試験で同等性を証明する必要があるが、試験製剤と標準製剤の医薬品が同じであるか、類似の特性を有する異なる塩の場合には、必ずしも*in vivo*試験が必要ではない場合がある。

① 口腔内崩壊錠(ODT)

ODTは口腔内で速やかに崩壊する錠剤であり、もし口腔内での吸収がないことが示されれば、BCS-based biowaiverが適用される。ODTが他の経口製剤からの剤形追加である場合には、その適用法評価には、服用のための水ありおよび水なしでの試験を含む3期の試験が推奨される。しかし、水なしでのODTと、水ありの標準製剤の2期試験での同等性が示されれば、ODTの水ありでの同等性は類推することができる。

もし、標準製剤も試験製剤もODTの場合は、図1に示したように、標準製剤が水あり、水なしでの服用が可能な場合は、水なしでの同等性試験を実施すれば、水ありでの同等性は類推できる。標準製剤が水なしでの服用のみの場合には、水なしでの同等性試験を実施する。標準製剤が水ありのみでの服用の場合には、水ありでの同等性試験を実施する。標準製剤が、水ありまたは水なしで服用され、試験製剤が水ありおよび水なしで服用される場合には、3期のBE試験を実施する。また、水なしでのODTの服用時には、ODTを舌の上に乗せる前に20mLの水をあらかじめ飲み込んでおくことが推奨されている。

他の口腔内崩壊フィルム、パッカ錠、舌下錠、チュワブル錠も上記のような方法で生物学的同等性試験を実施する。

わが国のガイドラインには口腔内崩壊錠に触れた記載

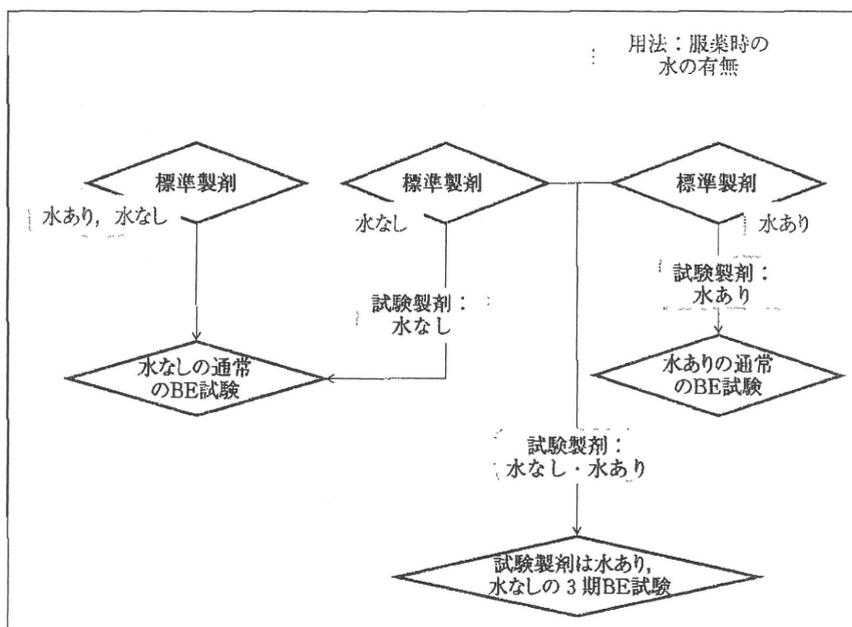


図1 口腔内崩壊錠(ODT)の生物学的同等性(BE)試験で、標準製剤も試験製剤もODTの場合

はないが、運用上、水ありと水なしでの生物学的同等性試験が要求されている。なお、最近、わが国の同等性試験ガイドラインへのODTの記載の必要性が論じられ、本文や、Q&Aへの記載が検討されつつある。

②経口液剤

投与時に水溶液である経口製剤は、既承認経口液剤と含有量が同じであれば、生物学的同等性試験は免除される。しかし、もしソルビトールやマンニトールのように消化管内での移動に影響を及ぼしたり、界面活性剤のように吸収に影響を及ぼす、あるいは生体内での溶解性や安定性に影響を及ぼす場合には、これらの添加剤の含有量に差があり、適切な説明ができない場合に生物学的同等性試験が必要となる。

③注射剤

水溶性の静脈投与の注射剤では、一般的に生物学的同等性試験は要求されない。しかし、添加剤が複合体を生成したり、薬物の滞留に影響を及ぼす添加剤が含まれる場合には、同じ添加剤が同程度含有されていても、その含有量の差が医薬品のPKに影響しないと示されない限り、生物学的同等性試験が要求される。

筋肉注射や皮下注射では、同様の溶液タイプ(水性、油性)で、医薬品含量が同じで、同じ添加剤が同程度含有されていれば、生物学的同等性試験は要求されない。さらに、水溶液の注射剤の場合、同等の添加剤が同程度含有されており、添加剤が粘度に影響を与えない場合には生物学的同等性試験は要求されない。

④静脈注射用リポソーム、ミセル、エマルジョン製剤

リポソーム製剤では、リポソーム製剤のPKには特別な考察が必要であるとしてこのガイドラインの範疇外としている。

エマルジョン製剤は、普通、生物学的同等性試験は免除とはならないが、徐放性製剤ではなく、投与方法が同じであれば、免除対象となりうる。ただし、既承認製剤と組成が質、量ともに同じで、サイズ分布、分散脂質相などの物理化学的特性や表面特性、ゼータポテンシャルなどのエマルジョン特性が類似していることを示さなければならない。

静注用脂肪乳剤では、物理化学的特性が類似していることを示せば生物学的同等性試験は免除されうる。製剤の特性と治療目的によっては、組成の違いは認められるかもしれない。

ミセル形成製剤では、ミセル形成する静脈投与製剤では、複合溶液と考えられるため、通常は生物学的同等性試験免除とはならない。しかし、希釈により、すぐにミセルが解消すること、医薬品の徐放が目指されていないこと、既承認医薬品と同じ投与方法で、添加剤が医薬品の滞留に影響を及ぼさない場合には、biowaiverの対象となりうる。ただし、ミセル製剤の組成が質、量ともに同じで、物理化学的特性、例えば臨界ミセル濃度、可溶化能、医薬品の遊離、結合量、ミセルサイズ等が同じであることを示さなければならない。

⑤局所作用性，局所投与製剤

局所適用(経口，経鼻，経肺，眼投与，経皮，直腸投与，経膈など)は、適用部位で作用する製剤であり、他のガイドラインが存在するため、ここではbiowaiverに関して記述されている。水溶液の場合には、経口液剤とほぼ同じ取り扱いとなっている。また、局所適用製剤にあっても、全身循環への移行による副作用の発現リスクを見積もることが必要で、試験製剤の全身への曝露は、標準製剤の場合の信頼区間許容幅の上限125.00を超えないことを示さなければならない。

以上のように、製剤特性と添加剤の影響を中心にして、製剤の生物学的同等性試験免除について記載されており、わが国のガイドラインではあまり取り上げていない添加剤の影響を検討することが重要な位置を占めている。

これらの背景には、欧州と米国の研究者を中心に、製剤間の同等性に及ぼす添加剤の影響について検討を進めてきていることがあり、これらのスタンスが取り入れられたものと思われる。例えば経口固形製剤では、FIP(国際薬学会議)のBCS専門委員会が報告している一連の論文がある⁹⁾。

2. リポソーム製剤に関するガイドライン：FDAドラフトガイダンス

前述のようにEMAのガイドラインでは、リポソーム製剤に関しては、特に取り扱いを検討する必要があると記載しており、何らかの検討が進められていると思われるが、現在のところ、まだ動きが見えていない。

わが国でも、リポソーム製剤がアムビゾーム、ピスタイン、ドキシルと3製剤認可されており、数年以内に特許が切れるものも含まれている。すでに欧米では、ドキ

リポソーム製剤：化学，製造および品質管理；ヒト薬物動態と生物学的利用能；表示文書

目次

I. 序文	III. 薬物動態と生物学的利用能
II. 化学，製造，品質管理	A. 生物学的分析法
A. 性状・組成	B. <i>in vivo</i> 完全性(安定性)の考察
B. 物理化学的性質	C. タンパク結合
C. 製造工程と工程管理の記述	D. <i>in vitro</i> 安定性
D. 添加物の管理，脂質組成	E. 薬物動態と生物学的利用能
E. 製品の管理：規格	IV. 表記
F. 安定性	A. 製品名
G. 製造変更	B. 注意・警告
	C. 用法・用量

図2 FDAのリポソームに関するドラフトガイドライン(2001)の構成

シルやアムビゾームの後発製剤の申請の動きも出てきていると聞こえてきており、わが国においても遠からず対応が必要になってくると思われる。

FDAでは、2002年にリポソームに関するドラフトガイドライン、Guidance for industry, "Liposome Drug Products: Chemistry, Manufacturing, and Controls; Human Pharmacokinetics and Bioavailability; and Labeling Documentation" *Draft Guidance* (August 2002) が出されていて、確定版にはなっていないものの、現在も存続して、それなりの影響力を発揮していると思われる。図2にドラフトガイドラインの文書の構成を示した。

ドラフトガイドラインのはじめに、「このガイダンスでは、承認申請者がリポソーム製剤の新薬承認申請時に提出する、化学，製造，品質管理；ヒト薬物動態・生物学的利用能；表示文書に関する推奨事項を示す。」とあり、承認申請時にはこれらの記載事項が含まれていることが期待されている。リポソーム製剤は、医薬品(薬理活性成分)がリポソームに内包された製剤として定義される。表1にガイドラインの概要を示した。

FDAのリポソーム製剤に対するドラフトガイドラインに関しては、リポソーム製剤の製剤化の目的が、難溶性薬物の可溶化、即放化、徐放化など多岐にわたるため、必ずしも統一的な記載が適切でないという指摘もある。リポソームの評価すべき物理化学的特性がたくさん提案されているが、これら特性の多くは、技術的な側面等から、リポソーム特性と関連性が少ない、もしくは測定値の信頼性がないものであるという指摘もある。例えば、ラメラ数は電子顕微鏡分析や定性的な光計測によっても

表1 FDAのリポソームに関するドラフトガイドライン(2002)概略

化学、製造、品質管理		
性状・組成 リポソーム製剤中の脂質の量	mg/バイアル, mg/mLで表し、医薬品に対するモル数や重量%でも示すべきとされている。製剤の品質は、脂質等の処方方に依存するため、処方量の範囲は、可能な限り狭く規定され、規格範囲が適切であることを示さなくてはならない。	
物理化学的性質	物理化学的試験のうちの何が、リポソーム製剤のバッチの品質を確認するのに適切かを特定するべきである。リポソームの形態(ラメラ構造)、正味荷電、リポソーム小胞中の封入量、粒径、相転移温度、分光分析データ、リポソーム製剤からの <i>in vitro</i> 薬物放出、浸透圧特性、光散乱強度	
製造工程と工程管理の記述	リポソーム製剤は製造条件の影響を受けやすいため、重要パラメーターを開発段階で特定し、重要な製造パラメーターが変化した場合には、リポソーム製剤の完全な特性評価が推奨される。	
添加物の管理：脂質組成	脂質成分の品質や純度はリポソーム製剤の品質に影響する。脂質成分のCMCに関する情報には医薬品に期待されるのと同じくらい詳細なものが求められる。	
製品の管理：規格	ICH Q6Aに記載されている一般的なものに加え、リポソーム特異的なものとして、バッチの製品質に重要と考えられるリポソームの物理化学的性質、内包薬物と非内包薬物(遊離薬物)の定量、脂質に関連する分解物、脂質成分の定量、リポソームからの薬物放出試験などが追加されるべきである。	
安定性	リポソーム製剤の物理的安定性は脂質粒子の完全さと粒子分布に関連する。リポソームは保存中に融合、凝集、内包薬物の漏出を起こしやすい。例えば、小さい一枚膜リポソームは多重膜リポソームよりも粒径が変化しやすい。リポソーム製剤について、脂質二重膜を構成する脂質の安定性だけでなく内封薬物の安定性も評価すべきである。	
ヒトによる薬物動態と生物学的利用能		
バイオアナリシス	内包薬物と非内包薬物を区別できる方法を構築するべきであり、できない場合は正当な理由を提出する。	
<i>in vivo</i> 安定性の考察	内包薬物と非内包薬物を区別可能であれば、 <i>in vivo</i> におけるリポソームの安定性を測定すべきである。 <i>in vivo</i> 安定性を評価するには単回投与試験が推奨される。リポソームが <i>in vivo</i> において安定なとき、総薬物濃度は体内動態と生物学的利用能を決定する際に測定できる。しかし、不安定なリポソーム製剤の場合、内包薬物および非内包薬物の濃度を測定する。	
タンパク結合	<i>in vivo</i> におけるリポソームの安定性は、血液中のリポタンパク質やその他タンパク質との相互作用に影響される。医薬品やリポソーム製剤のタンパク質(リポタンパク質を含む)結合は予期される治療濃度範囲において決定されるべきであり、主要な結合タンパク質は同定されるべきである。	
<i>in vitro</i> 安定性	適切な生理的条件を模倣した培地やヒト血清を使った有効な <i>in vitro</i> 試験を構築すべきであり、 <i>in vitro</i> におけるリポソームからの医薬品放出に関する基準を設ける。 <i>in vitro</i> 放出試験は、以下の場合の評価に有効である。1)リポソーム製剤の品質、2)製造工程管理、3)医薬品の放出特性、4)CMC(Chemistry, Manufacturing, and Control)変更の影響など。リポソーム製剤を製造する過程で経験が得られるように、 <i>in vitro</i> 試験は <i>in vivo</i> 試験よりも製造過程の変更があったときにリポソーム製剤の特性を明らかにするのに有効である。	
薬物動態と生物学的利用能	リポソーム製剤投与後の体内動態や生物学的利用能を適切に評価するため、マスバランス試験、薬物動態試験を実施する。	

測定されているが、必ずしも信頼できる結果は得られず適切な評価ができない。また、ゼータ電位も分散溶媒にも左右されて評価が困難であるなど、それぞれの必要とされている特性の評価法が必ずしも確立されていないという問題点が指摘されており、リポソームの評価法について、詳細な方法論、試験の再現性、試験の具体的な実施方法等を検討し、ガイドラインとしてのさらなる改善が必要と思われる。

3. リポソーム製剤に関する後発医薬品のためのガイドライン： FDA : Draft Guidance on Doxorubicin Hydrochloride

2010年2月に、FDAの特殊な製剤に関するガイドラインの中に、リポソーム製剤としてドキシルの場合が提示されている。FDAの個々の製剤に対する推奨事項は、

それぞれの製剤特性に応じて、後発製剤の開発のための指針を示したもので、2001年の新薬に対するドラフトガイドラインよりもさらに対象製剤に特化して具体的な記載となっている。以下に概要を示す。

試験製剤と標準製剤は、同じ医薬品組成を有し、硫酸アンモニウム濃度勾配法で製造されていること、リポソーム特性(リポソーム組成、医薬品内包状態、リポソームの内部環境、粒子径分布、ラメラ数、表面のPEG鎖、電気表面ポテンシャルまたは荷電、*in vitro*漏出率など)が同等であることが必要である。

特に推奨される試験は基本的に以下の2種類である。

(1) 臨床試験

絶食下での単回投与2期クロスオーバー試験を、卵巣がん患者で、50mg/m²投与量で実施することが推奨されている。*in vivo*安定性を、後発製剤と先発製剤で比較するために、リポソーム内包医薬品と、遊離医薬品の両方を測定し、それぞれのAUC、C_{max}の90%信頼区間法で判断する。

(2) *in vitro*試験

少なくとも3ロットの粒径分布測定を実施する。測定

すべきパラメーターは、粒度分布の積算値が10%、50%、90%に相当する、D₁₀、D₅₀、D₉₀である。

D₅₀値、スパン=(D₉₀-D₁₀)/D₅₀または多分散指数に基づく、95%信頼区間での母集団生物学的同等性(Population Bioequivalence)により評価する。

その他の試験：溶出試験は、適切な方法を設定し、12製剤の試験を行い、試験製剤と標準製剤を比較する。他の情報として、製剤組成では後発製剤は質的、量的に標準製剤と組成は同じでなければならず、緩衝液や保存剤、抗酸化剤は異なってもよいが、製剤の有効性、安全性に影響がないことを示さなければならない。脂質添加剤に関しては、医薬品と同じレベルの管理が必要である。

また、Quality by Designのアプローチが推奨され、重要工程パラメーターと影響を受ける製剤特性を明らかにすることが推奨されている。

ここで、リポソーム製剤特性として同等性が検討されるべきであるとされている項目をまとめて表2に示した。2001年のガイドラインと比較すると、浸透圧特性と光散乱強度などは省かれているが、ドキシル特有の内部のイオン環境、リポソーム表面のPEG層の厚さなどが追加されている。また、*in vitro*漏出性を検討することが推奨されている試験条件を表3に示した。

表2に示した物理化学的特性に関しては、前述のよう

表2 FDAのドキシルピシリン塩酸塩に対するドラフトガイドライン(2010)に記載された同等であるべきリポソーム特性

リポソームの組成	脂質含量を含むリポソームの組成、遊離、内包薬物量、内部および総硫酸塩含量、アンモニウム、ヒスチジン、スクロース含量を測定する。医薬品/脂質含量比、医薬品内包率はリポソームの組成値から計算する。
薬物内包状態	ドキシル中のドキシルピシリンは大部分がリポソーム内で沈殿形成している。後発製剤は等価なドキシルピシリンの沈殿を内部に含まなければならない。
内部環境(体積、pH、硫酸、アンモニウムイオン濃度)	イオンの総量と遊離濃度を測定することにより、リポソーム内の濃度を推定できる。
リポソームの形態とラメラ数	医薬品の封入、内包、医薬品の放出率はラメラ数に影響されやすい。
脂質二重層の相転移	脂質二重層の相転移の同等性は、脂質二重層の流動性と均一性の証明に有効である。脂質添加剤とリポソームの相転移のプロファイルはドキシル標準製剤と類似であるべきである。
リポソームの粒径分布	粒径分布は受動ターゲティングに重要である。試験製剤と標準製剤の粒径を比較するために、適切な粒径測定法を選ぶべきである。測定のバイアル数は少なくとも各バッチ10バイアル、総数30バイアル以上で測定する。
リポソーム表面のPEG	表面に結合したメトキシプロピレングリコールポリマーコーティングは、血中滞留時間を増大させる。PEG鎖の厚さは熱力学的に限界があり、2~3nmのオーダーであり、PEG層の厚みを測定する必要がある。
電気的表面ポテンシャルまたは荷電	リポソームの表面荷電は、クリアランス、組織分布、細胞取り込みに影響を及ぼす。
種々の条件下での <i>in vitro</i> 漏出性	脂質二重層の物理状態や内包医薬品の特性を確認するための <i>in vitro</i> 医薬品漏出試験は、生理的条件下で制御されない漏出がないこと、がん細胞に対する医薬品送達と同程度であることを確認するために実施する。検討すべき条件例が一覧として提案されている。

表3 ドキソルピシンリポソームにおける*in vitro*漏出試験条件

<i>in vitro</i> 漏出試験条件	試験の目的	条件設定の理由
37℃における50%ヒト血漿中24時間	血液循環系におけるリポソームの安定性評価	血漿は最も血中の条件に近い。
37℃におけるpH5.5, 6.5, 7.5緩衝液中で24時間	がん細胞, あるいはがん細胞周辺の正常組織における放出評価	正常組織: pH7.3; がん組織: pH6.6, がん細胞内部: pH5~6 (エンドソームまたはリソソーム)。
43℃, 47℃, 52℃, 57℃におけるpH6.5緩衝液中12時間あるいは完全に放出するまで	脂質二重層の完全さ	脂質の相転移温度(T_m)は脂質二重層の流動性の低さ, 硬さ, 化学組成で決定される。 T_m 上下における放出の温度依存性は, 脂質特性の小さな差を反映する。
37℃における2時間, あるいは完全に放出するまでの低周波数超音(20kHz)波照射	リポソーム中に内包された薬物の状態を評価	低周波数超音(20kHz)波照射は瞬間的に欠損孔を導入することにより脂質二重層を崩壊させ, リポソーム内部のゲルの溶解により制御されているドキソルピシン放出を促す。

に必ずしも適切な評価方法が確立されていないものもあり, 今後の測定法の開発など, 検討を重ねて改訂されるべき点が多く残されていると思われる。表3に示された*in vitro*試験条件も, 実際に試験を実施するためには, 緩衝液の塩濃度, イオン強度, 試料の希釈倍率等, 検討すべき点が多い。このガイドラインもドラフトであり, さらなる進化が期待される。

今回は経口固形製剤以外の製剤に対する, 欧米のガイドラインでの取り扱いについて, 記載されている内容の概略を示した。これらのガイドライン中には, 主な推奨事項以外では明確な判定基準や, 許容範囲が明記されていないことも多く, わが国の一連のガイドラインに比べると, 具体性に乏しい。それぞれの試験結果の判断には審査側の個々の製剤に対する科学的な知識や, 測定技術に対する理解も不可欠であり, 評価のためのベースをそれぞれの“*exotic dosage form*”について構築していく必要があると思われる。

■参考文献

- 1) 医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料の取り扱いについて(生物学的同等性試験に関する試験基準)(昭和55年5月30日薬審第718号)
- 2) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成9年12月22日医薬審第487号)
- 3) 後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン(平成18年11月24日薬食審査第1124004号)
- 4) FDA: Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Scale-Up and Post-Approval Changes: Chemistry, Manufacturing and Control; In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation, November 1995.
- 5) FDA: Guidance for Industry, Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products-General Consideration, March 2003
- 6) FIP, BCS and biowaiver 専門家会議(<http://www.fip.nl/bcs>), Biowaiver monograph参照